практика



Терапевтический справочник

Вашингтонского университета

Manual of Medical Therapeutics

27th Edition

Department of Medicine
Washington University
School of Medicine
St.Louis, Missouri

Michele Woodley, M.D.
Alison Whelan, M.D.
Editors



Little, Brown, and Company
Boston/Toronto/London
1992

Терапевтический справочник

Вашингтонского университета

Под редакцией
М. Вудли и А. Уэлан

Перевод с английского
под общей редакцией канд. мед. наук В.А. Ананича

Редакторы перевода:
канд. мед. наук В.А. Богословский
доктор мед. наук Н.В. Бунчук
член-корр. РАМН,
проф. Ю.В. Дудник
доктор мед. наук,
проф. М.А. Карачунский
канд. мед. наук А.Ю. Моисеев
канд. мед. наук М.А. Осипов
канд. мед. наук В.И. Самойлов
при участии К.В. Зверева
и Д.В. Самойлова

BUXORO DAVLAT
TIBBIYOT INSTITUTI
UMUMIY AMALIYOT VRACHI
TAYYORLASH MARKAZI
N. _____
_____ Y.

практика
Москва
1995

ББК 53
Т 35

Технические редакторы: Д. В. Самойлов, К. В. Зверев
Художники: Е. Р. Гор, О. Л. Лозовская
Ведущие редакторы: М. А. Осипов, М. Д. Гроздова

ЛР № 090070 от 29.12.93.
Оригинал-макет изготовлен в издательстве «Практика».
Подписано в печать 29.01.95. Формат 60 × 90/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура Таймс.
Объем 52 бум. л. Доп. тираж IV 5000 экз. Заказ 678.
Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленных диапозитивов в ОАО «Можайский полиграфический комбинат»
143200, Можайск, ул. Мира, 93.
Издательский дом «Практика». Москва, 119048, а/я 421

Серия «Зарубежные практические руководства по медицине» № 1
Терапевтический справочник Вашингтонского университета.
Под ред. М. Вудли, А. Уэлана. Пер. с англ. — М., Практика, 1995. — 832 с., ил.

Рекомендовано Управлением учебных заведений Минздравмедпрома в качестве учебного пособия для подготовки студентов и слушателей медицинских и фармоцевтических вузов, учереждений дополнительного образования.

Т35 Написанный авторитетными американскими специалистами и многократно переиздававшийся в США этот справочник стал на Западе одним из самых популярных медицинских изданий среди практикующих врачей и студентов-медиков. Энциклопедически сжато и полно в нем рассмотрены диагностика и лечение внутренних болезней, в особенности неотложных состояний. Значительное внимание уделено тактике ведения амбулаторных больных. Русский перевод снабжен приложением, где вместе с международными названиями лекарственных средств приведены наименования, под которыми они известны в нашей стране.
Для врачей всех специальностей.

ББК 53

В оформлении использована картины
Яна Стена «Больная молодая женщина» (XVII в.).

ISBN 0-316-92432-6 (англ.)

© 1992 by Department of Medicine, Washington University

ISBN 5-89816-006-X (русск.)

© Перевод на русский язык и оформление, «Практика», 1995

Содержание

	Предисловие	**13**
	Сокращения	**15**
	1	
Anne M. Pittman перевод О. Н. Горбачевой	**Ведение больного в клинике внутренних болезней**	**17**
	Общие подходы	17
	Седативная и психотропная лекарственная терапия	24
	Применение лекарственных средств во время беременности	33
	Лечение кожных заболеваний	33
	Лечение хирургических больных	40
	Лечение глазных болезней	44
	2	
Marc S. Levin перевод Е. А. Перфильевой	**Лечебное питание**	**52**
	Основные положения	52
	Специализированное питание	56
	3	
Michael H. O'Shea перевод Ю. Л. Амченкова	**Водный и электролитный баланс**	**74**
	Коррекция водно-солевого баланса	74
	Ионы и вода	76
	Калий	84
	Нарушения кислотно-основного баланса	89
	4	
Nancy R. Baird перевод Н. М. Шевченко	**Артериальная гипертония**	**99**
	Определение и общие вопросы диагностики	99
	Лечебные мероприятия	100
	Гипотензивные средства	106
	Частные вопросы	118
	5	
Craig Reiss Paul Eisenberg перевод Н. М. Шевченко	**Ишемическая болезнь сердца**	**123**
	Общие замечания	123
	Стенокардия	123
	Нестабильная стенокардия	131

	Спазм коронарных артерий и спонтанная стенокардия	132
	Безболевая ишемия	133
	Инфаркт миокарда	133
	6	
Daniel P. Kelly Edward T. A. Fry перевод Н. М. Шевченко	**Сердечная недостаточность**	**156**
	Диагностика	156
	Принципы лечения	157
	Медикаментозная терапия	158
	Лечение сердечной недостаточности при различных заболеваниях	169
	7	
Mark L. Cohen Bruce D. Lindsay перевод Н. М. Шевченко	**Нарушения ритма сердца**	**186**
	Принципы диагностики и лечения	186
	Антиаритмические препараты	208
	Электрическая кардиоверсия и дефибрилляция	230
	Постоянная электрокардиостимуляция	232
	8	
John R. Onufer перевод Д. В. Качалкова	**Сердечно-легочная реанимация**	**236**
	Основные приемы	236
	Специализированные приемы	238
	Специальные меры по восстановлению сердечного ритма	244
	Постреанимационное лечение	249
	9	
James D. Kaplan перевод Л. С. Булкиной	**Острая дыхательная недостаточность**	**251**
	Основные сведения	251
	Интубация трахеи и трахеостомия	257
	Искусственная вентиляция легких	259
	Мониторинг дыхания и кровообращения	270
	10	
J. Randall Hansbrough Steven D. Shapiro перевод Л. С. Булкиной	**Болезни органов дыхания**	**274**
	Бронхиальная астма	274
	Хронические обструктивные заболевания легких	279
	Тромбоэмболия легочной артерии	283
	Респираторный дистресс-синдром взрослых	286
	Пневмония, аспирационные синдромы и абсцессы легких	287

Интерстициальные заболевания легких 291
Легочная гипертензия 294
Кровохарканье 295
Плевральный выпот 296
Трансплантация легких 299

11

Steven B. Miller
перевод А. С. Белевского

Болезни почек **300**
Методы обследования 300
Острая почечная недостаточность 302
Гломерулонефропатии 308
Нефротический синдром 311
Хроническая почечная недостаточность 311
Диализ и трансплантация почки 315
Почечнокаменная болезнь 320

12

Victoria J. Fraser
William Claiborne Dunagan
перевод Л. С. Булкиной

Антимикробные лекарственные средства **323**
Принципы антимикробной терапии 323
Антибактериальные средства 325
Антимикобактериальные средства 338
Противовирусные средства 340
Противогрибковые средства 343

13

Thomas C. Bailey
William G. Powderly
перевод Л. С. Булкиной

Лечение инфекционных болезней **346**
Общие принципы 346
Венерические болезни 370
Болезни, вызванные микобактериями 376
Болезни, вызванные актиномицетами 379
Системные микозы 379
Малярия 381
Вирус иммунодефицита человека и СПИД 382

14

Steven A. Edmundowicz
Gary R. Zuckerman
перевод А. С. Белевского

Желудочно-кишечное кровотечение **388**
Принципы лечения 388
Кровотечение из верхнего отдела ЖКТ 391

	Кровотечение из нижнего отдела ЖКТ	398
	15	
Deborah C. Rubin перевод А. С. Белевского	**Болезни желудочно-кишечного тракта**	**400**
	Тошнота и рвота	400
	Диарея	400
	Запоры	403
	Болезни пищевода	404
	Язвенная болезнь	407
	Парез желудка	412
	Синдром нарушенного всасывания	413
	Воспалительные заболевания кишечника	415
	Дивертикулез и дивертикулит	419
	Синдром раздраженной кишки	420
	Болезни аноректальной области	420
	Панкреатит	421
	Желчнокаменная болезнь	423
	16	
Heather M. White перевод А. С. Белевского	**Болезни печени**	**425**
	Оценка функции печени	425
	Гепатотропные вирусы	427
	Токсические и лекарственные поражения печени	433
	Холестатические заболевания печени	435
	Метаболические поражения печени	437
	Другие заболевания	437
	Осложнения печеночной недостаточности	439
	Трансплантация печени	443
	17	
Steven R. Lentz перевод А. И. Кузнецова	**Расстройства гемостаза**	**444**
	Исследование гемостаза	444
	Нарушения тромбоцитарного звена гемостаза	449
	Наследственные коагулопатии	455
	Приобретенные коагулопатии	459
	Тромбоэмболические заболевания	461
	Профилактика и лечение тромбоза	464

	18	
David Gailani перевод А. И. Кузнецова	**Анемии и трансфузионная терапия**	**468**
	Методы обследования	468
	Анемии, вызванные сниженной продукцией эритроцитов	470
	Анемии, вызванные повышенным разрушением эритроцитов	477
	Трансфузионная терапия	484
	19	
Joanne E. Mortimer Morey A. Blinder Matthew A. Arquette перевод Л. Л. Михайлевской	**Лечение злокачественных новообразований**	**490**
	Общие принципы	490
	Осложнения злокачественных новообразований	499
	Химиотерапия	502
	Осложнения лечения	511
	20	
Matthew J. Orland перевод Н. Г. Анчиполовской	**Сахарный диабет**	**515**
	Общие сведения	515
	Инсулинозависимый диабет	527
	Инсулинонезависимый и вторичный диабет	534
	Диабет и беременность	538
	Диабет у хирургических больных	539
	Хронические осложнения диабета	541
	Гипогликемия	544
	21	
Clay F. Semenkovich перевод А. В. Снеговской	**Болезни эндокринной системы**	**547**
	Гипотиреоз	547
	Тиреотоксикоз	549
	Многоузловой зоб и узлы щитовидной железы	555
	Внутренние болезни, лекарственные средства и щитовидная железа	556
	Болезни щитовидной железы и беременность	557
	Нарушения функции аденогипофиза	558
	Гиперпролактинемия	559
	Гирсутизм	562
	Гипогонадизм	564
	Недостаточность коры надпочечников	566

	Синдром Кушинга	569
	Опухоли надпочечников	570
	22	
Anne Carol Goldberg перевод О. С. Булкиной	**Нарушения липидного обмена**	**572**
	Общие сведения	572
	Выявление и оценка нарушений липидного обмена	572
	Диагностика отдельных нарушений липидного обмена	574
	Лечение нарушений липидного обмена	576
	Гиполипидемические препараты	579
	23	
William E. Clatter перевод Ю. Л. Амченкова	**Нарушения минерального обмена и костного метаболизма**	**582**
	Нарушения минерального обмена	582
	Метаболические болезни костей	596
	24	
Leslie E. Kahl перевод В. О. Калины	**Артропатии и болезни соединительной ткани**	**602**
	Боль в одном суставе	602
	Пункции суставов	602
	Инфекционные артриты и бурситы	606
	Синовит, вызываемый кристаллами	608
	Ревматоидный артрит	613
	Спондилоартропатии	623
	Системная красная волчанка	625
	Склеродермия	629
	Некротические васкулиты	631
	Ревматическая полимиалгия и височный артериит	632
	Криоглобулинемия	632
	Полимиозит и дерматомиозит	633
	Остеоартроз	634
	Фиброзит	634
	Тендиниты, теносиновиты и бурситы	635
	25	
Barbara Dappert Robert G. Kaniecki перевод В. А. Богословского	**Неотложные неврологические состояния**	**636**
	Кома	636
	Повышение внутричерепного давления	640

	Черепномозговая травма	641
	Сдавление спинного мозга	643
	Цереброваскулярные заболевания	645
	Судорожные припадки	651
	Алкогольная абстиненция	653
	Острая спутанность сознания	654
	Головная боль	655
	Мышечная слабость	659
	Столбняк	663
	26	
Daniel Goodenberger перевод В. А. Богословского	**Отдельные неотложные состояния**	**665**
	Асфиксия	665
	Шок	667
	Анафилаксия и анафилактоидные реакции	669
	Утопление	670
	Неблагоприятное воздействие температуры	672
	Высотная болезнь	677
	Передозировка лекарственных веществ и отравления	678
	Вдыхание токсических веществ	703
	Приложения	
Richard D. Hockett, Jr. Eric D. Green	А. Лабораторные показатели	707
Anne M. Pittman	Б. Взаимодействие лекарственных средств	715
John R. Onufer Robyn Burns Schaiff	В. Растворы для внутривенного введения	719
Steven B. Miller	Г. Лекарственные средства при почечной недостаточности	721
Victoria J. Fraser	Д. Иммунизация	727
Marilyn Jones Victoria J. Fraser	Е. Борьба с распространением инфекций	730
Anne M. Pittman	Ж. Лекарственные средства при беременности	731
	З. Бланк заказа парентерального питания	734
	И. Основной обмен	736
	К. Лекарственные средства: международные названия, группы, синонимы	737
	Предметный указатель	**754**

Посвящается Дэвиду Кипниcу,
руководителю медицинского факультета Вашингтонского университета. Талантливый клиницист, преподаватель, ученый и администратор, наделенный даром интуиции, глубиной суждений и прекрасными человеческими качествами, он стал одним из самых выдающихся врачей нашего времени.

Предисловие

Впервые выпущенный в 1944 году этот справочник переиздается каждые 3 года. Каждое новое издание подвергается значительной переработке, цель которой — отразить важнейшие достижения медицины. В предлагаемое вниманию читателей 27-е издание включены две новые главы по инфекционным болезням и глава по нарушениям липидного обмена. Переработаны разделы по диагностике и лечению в амбулаторных условиях, в особенности — глава, посвященная эндокринным расстройствам.

Когда готовилось первое издание, методы лечения, представленные в данной книге, были большей частью неизвестны. В то время, например, средняя продолжительность госпитализации больного инфарктом миокарда составляла семь с половиной недель; теперь же благодаря новым подходам она сократилась до одной недели, но резко возросла тяжесть состояния госпитализированных больных. При этом на врачей общей практики и специалистов, оказывающих помощь на дому, возлагается все большая ответственность.

Эта книга — не университетский учебник терапии. Она преследует другую цель: в ясной и четкой форме представить современные подходы к решению задач, которые возникают в повседневной практике. Книга предназначена для практикующих врачей всех специальностей и студентов-медиков. Мы приводим схемы лечения, которые соответствуют современному уровню знаний и рекомендуются специалистами медицинского факультета Вашингтонского университета. Разумеется, болезни можно лечить разными способами: окончательный выбор остается за лечащим врачом. Важно помнить, что в медицине, как и в любой другой деятельности, секрет успеха — не только в знании и практическом умении, но и в критическом отношении к своей деятельности. Так что мы призываем читателей разумно использовать этот справочник в своей практической работе.

Данное издание, как и предыдущее, подготовлено врачами и преподавателями медицинского факультета Вашингтонского университета. Значительный вклад внесли руководители факультета. Мы благодарим д-ра R. Schaiff и других сотрудников отдела фармакологии клиники Барнса, а также д-ров M. Orland, M. Frisse и W. Dunagan за участие в подготовке книги. Наша особая благодарность д-рам W. Hartel и J. Wallis: без их руководства и помощи мы не достигли бы своего профессионального положения и не подготовили бы этот справочник.

Руководитель медицинского факультета Вашингтонского университета д-р D. Kipnis на протяжении двух десятилетий служил мотором всей деятельности факультета. Обладая талантом схватывать суть вещей и видеть далеко вперед, он воспитал целое поколение врачей и исследователей. Мы счастливы называть себя его учениками.

М. Вудли
А. Уэлан

Сокращения

АД	артериальное давление
в/в	внутривенно
в/м	внутримышечно
КТ	компьютерная томография
МРТ	магниторезонансная томография
п/к	подкожно
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЦНС	центральная нервная система
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиограмма

Показания к применению лекарственных средств и их дозировки, приведенные в книге, соответствуют опубликованным в медицинской литературе рекомендациям и практике лечебных учреждений. Учитывая, что способы использования препаратов со временем меняются, обращайте внимание на рекомендации по их употреблению, вложенные в упаковку, а также следите за публикациями в специальной литературе.

1

Ведение больного в клинике внутренних болезней

Э. Питтмен

Общие подходы

В этой главе представлен обзор принципов ведения больного, особенно тех аспектов, которые не освещены в последующих главах. Несмотря на то, что здесь очерчены общие подходы к решению типичных проблем, лечение должно быть индивидуализированным. Больному необходимо подробно объяснить суть всех диагностических и терапевтических манипуляций, включая их потенциальную опасность, преимущества и альтернативы. Это уменьшает тревогу больного и способствует тому, что его ожидания, как и ожидания врача, будут соответствовать клинической ситуации.

I. Клинические назначения

А. Первичные назначения следует записать в историю болезни как можно раньше после поступления и оценки состояния больного. Каждый блок назначений должен содержать **дату и время**, а также разборчивую подпись врача. Все записи должны быть ясными, краткими, логично построенными и разборчивыми.

Б. Чтобы не упустить важных лечебных мероприятий, построение назначений при поступлении должно быть стандартным.

1. Диагноз при поступлении, отделение, куда будет направлен больной, и лечащий врач.
2. Диагноз, определяющий особенности ухода за больным.
3. Состояние больного.
4. Основные показатели жизнедеятельности: следует указать, какие из них (температура тела, АД, ЧСС, частота дыхания) и с какой периодичностью нужно измерять, а также при каких значениях этих показателей необходимо срочно ставить в известность врача (например систолическое АД < 90 мм рт. ст.).
5. Двигательный режим.
6. Аллергия, гиперчувствительность, их характер.
7. Инструкции по уходу (например катетер Фолея для опорожнения мочевого пузыря, обработка раны, ежедневное взвешивание).
8. Диета.
9. Внутривенные вливания, состав и скорость введения растворов.
10. Седативные, анальгетические и другие лекарственные средства, применяемые по мере необходимости.
11. Лекарственные средства (название, доза, способ и частота применения).
12. Лабораторные и инструментальные исследования.

В. Назначения следует часто пересматривать и исправлять в соответствии с состоянием больного. **При изменении назначений нужно помнить,** что прежде чем написать новое назначение, необходимо отменить предыдущее.

Г. Назначение препаратов, применяемых по мере необходимости, сле-

TAYYORLASH MARKAZI

дует тщательно обдумать, чтобы избежать нежелательных взаимодействий лекарственных веществ. Необходимо указать минимальный интервал между приемами (например каждые 4 ч).

II. Лекарственная терапия

А. Рецепты нужно выписывать разборчиво, чтобы больной ясно понял способ употребления препарата. Рецепт должен содержать фамилию больного, дату, название препарата, дозу, способ и режим применения, количество отпускаемого препарата и подпись врача. Количество отпусков по одному рецепту должно быть ограничено, особенно для больных, которые способны нанести себе вред. В рецептах **на наркотические анальгетики** все цифры следует писать прописью в скобках, например: D. t. d. N 30 (тридцать), выдать 2 (два) раза.

Б. Побочные реакции на лекарственные средства встречаются часто, и их частота увеличивается пропорционально числу принимаемых лекарств. Побочные реакции проявляются в виде аллергии, идиосинкразии или зависимого от дозы усиления обычных эффектов.

1. Тщательно собирайте анамнез, касающийся предыдущих лекарственных реакций, и запишите анамнестические указания в истории болезни на видном месте.
2. Назначайте одновременно как можно меньше препаратов.
3. Всегда принимайте во внимание метаболизм, пути выведения и наиболее существенные побочные действия каждого из используемых лекарств. Дозы назначайте индивидуально, в зависимости от возраста и веса больного, а также функции почек и печени.
4. Сообщайте о необычных реакциях в Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США.

В. Взаимодействия лекарственных веществ. Назначая новый препарат, нужно обратить внимание на то, какие препараты больной уже получает. Список часто используемых лекарственных средств и их взаимодействия представлен в приложении Б.

III. Лихорадка сопровождает многие заболевания и служит важным показателем их активности. Причину лихорадки следует выяснить как можно быстрее. Обычно, если причина лихорадки неясна, лечения не назначают. Всегда следует помнить о возможности лихорадки, обусловленной либо опухолью (например лимфомой), либо побочным действием лекарственных средств, но при подобном предположении необходимо исключить все другие возможные причины.

А. Лихорадка может быть причиной усиления тканевого катаболизма, дегидратации, сердечной недостаточности, иногда — бреда и судорог. Лечение при лихорадке показано, когда возникают подобные опасные осложнения или когда больной крайне тяжело ее переносит. Тепловой удар и злокачественная гипертермия относятся к неотложным состояниям, требующим срочного распознавания и лечения (см. гл. 26).

Б. Лечение

1. **Жаропонижающие,** такие как аспирин и ацетаминофен, — средства выбора при лихорадке. Их следует назначать регулярно (325—650 мг каждые 4 ч), пока не будет достигнут успех в лечении основного заболевания. Ацетаминофен используют с осторожностью при лечении больных с печеночной недостаточностью.
2. **Гипотермические (охлаждающие) обертывания** нередко оказывают благоприятное действие, однако их применение требует мониторинга ректальной температуры; кроме того, обертывания часто вызывают дрожь. Обертывания следует прекратить, когда температура опускается ниже 39°С.

3. **Ледяные ванны** применяют лишь в крайне тяжелых случаях гипертермии, таких как тепловой удар (см. гл. 26).

IV. Устранение или уменьшение боли

А. Общие замечания

1. **Боль** всегда субъективна, и, следовательно, терапия должна быть индивидуальной. **Объективные признаки,** такие как тахикардия, ненадежны. Реакцию на прием плацебо нельзя использовать как дифференциальный признак органической и психогенной боли.
2. **Острая боль** обычно требует лишь временного облегчения; лечение должно быть направлено на причину. **Длительная боль** наблюдается при многих патологических состояниях. При длительной боли следует по возможности использовать ненаркотические анальгетики. Если боль устойчива к обычной терапии, то иногда помогают нефармакологические методы лечения, например блокада нервных стволов, симпатэктомия, релаксационная терапия.

Б. Ацетаминофен обладает жаропонижающим и обезболивающим действием, но лишен противовоспалительных и антиагрегантных свойств.

1. **Лекарственные формы и дозировка.** Ацетаминофен (от 325 мг каждые 6 ч до 650 мг каждые 4 ч) выпускается в форме таблеток, капсул, эликсира и ректальных свечей.
2. **Побочное действие.** Главное преимущество ацетаминофена заключается в том, что он не оказывает побочного действия на желудок. Однако токсическое влияние на печень может быть выраженным, и острая передозировка (10–15 г) иногда ведет к некрозу печени со смертельным исходом (см. гл. 26).

В. Аспирин обладает обезболивающим, жаропонижающим и антиагрегантным действием.

1. **Фармакология.** Обезболивающее и противовоспалительное действие аспирина связаны, по-видимому, с его способностью подавлять синтез простагландинов. Аспирин превращается в печени, и его метаболиты выводятся почками.
2. **Лекарственные формы и дозы.** Для анальгезии аспирин используют в дозе 0,3–1,0 г внутрь каждые 6 ч. Ректальные свечи (0,3–0,6 г каждые 3–4 ч) могут раздражать слизистую прямой кишки; кроме того, скорость всасывания непостоянна. Таблетки с кислотоустойчивой оболочкой, рассасывающейся в кишечнике, и неацетилированные салицилаты (холинтрисалицилат магния) меньше раздражают слизистую желудка, чем аспирин с добавкой щелочного буфера или простой аспирин. Неацетилированные салицилаты не обладают антиагрегантными свойствами.
3. **Побочное действие**
   а. **К проявлениям побочного действия, зависящим от дозы,** относятся шум в ушах, головокружение и снижение слуха.
   б. **Диспепсия и кровотечение** встречаются часто и во многих случаях протекают тяжело.
   в. **Реакции гиперчувствительности,** в том числе бронхоспазм, отек гортани и крапивница, наблюдаются нечасто; вероятность таких реакций выше у больных бронхиальной астмой и полипозом носа. (У этих больных реакции гиперчувствительности могут развиваться и на фоне лечения нестероидными противовоспалительными средствами.)
   г. **Антиагрегантное действие** сохраняется до 7 сут после однократного приема аспирина. **Следует избегать назначения аспирина** больным с анамнестическими указаниями на кровотечения, а

Таблица 1-1. Сила обезболивающего действия опиоидных препаратов

Препарат	Соотношение силы действия при приеме внутрь и парентеральном введении	Сила действия в сравнении с эквивалентной парентеральной дозой морфина	Дозы, способы и частота применения
Морфин	1:6	1,0	5–15 мг в/м, п/к каждые 4–5 ч
Гидроморфон	1:5	6,0	2–4 мг внутрь каждые 4–6 ч 1–2 мг в/м, в/в, п/к каждые 4–6 ч
Меперидин	1:3	0,15	50–150 мг внутрь, п/к, в/м каждые 2–3 ч
Метадон	1:2	1,0	5–15 мг внутрь каждые 4–6 ч
Оксикодон	1:2	1,0	5 мг внутрь каждые 6 ч
с ацет.			5 мг плюс ацет. 325 мг каждые 6 ч
с асп.		0,1	4,5 мг плюс асп. 325 мг каждые 6 ч
Кодеин	1:1,5	0,1	30–60 мг внутрь, в/м, п/к каждые 4–6 ч
Пропоксифен с ацет.	а	< 0,1	50 мг плюс ацет. 325 мг каждые 4 ч 100 мг, плюс ацет. 650 мг каждые 4 ч

ацет. — ацетаминофен, асп. — аспирин

[а] Препаратов для парентерального введения не существует

также больным, получающим антикоагулянтную терапию, и во время беременности.

д. Длительное применение аспирина в высокой дозе иногда приводит к развитию интерстициального нефрита и папиллярного некроза. Больным, страдающим тяжелыми заболеваниями печени или почек, аспирин следует назначать с осторожностью.

4. Нестероидные противовоспалительные средства все чаще назначают для устранения неревматических болей, таких как зубная, головная, боль в мышцах, суставах, костях, во время менструации, после операции.

а. Фармакология. Обезболивающее и противовоспалительное действие средств этой группы обусловлено подавлением активности циклооксигеназы. Были обнаружены и другие механизмы их противовоспалительного действия. При нарушениях функции почек и печени **нестероидные противовоспалительные средства следует назначать с осторожностью.**

б. Препараты. Выпускается множество нестероидных противовоспалительных препаратов для приема внутрь (дифлунизал, фенопрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, меклофенамат, напроксен, фенилбутазон, пироксикам, салсалат, сулиндак, толметин). Они различаются по растворимости в жирах, способности проникать в синовиальные ткани, периоду полувыведения

и дозам. Кеторолак предназначен для в/м введения. Насыщающая доза – 30–60 мг, далее – 15–30 мг каждые 6 ч в течение короткого времени. Максимум обезболивающего действия достигается через 30–45 мин.

в. **Побочное действие.** К наиболее частым проявлениям побочного действия относятся поражения желудочно-кишечного тракта и почек. Все нестероидные противовоспалительные средства могут вызывать диспепсию, эрозии **желудка**, пептические язвы и желудочно-кишечное кровотечение. Эти средства влияют также на ауторегуляцию почечного кровотока и иногда вызывают необратимое снижение клубочковой фильтрации, острую почечную недостаточность, интерстициальный нефрит и папиллярный некроз. Необходимо следить за **функцией почек** у больных, получающих постоянное лечение препаратами этой группы.

Г. Наркотические анальгетики

1. **Термин «наркотические», или «опиоидные»**, анальгетики относится к лекарственным средствам, по фармакологическим свойствам сходным с опием или морфином. Их применяют в случаях, когда желательно обезболивание без жаропонижающего действия. Больным с нарушением функции печени наркотические анальгетики следует назначать с осторожностью.
2. **Дозы и способы применения** (см. табл. 1-1)
   а. **Постоянная боль** требует непрерывной круглосуточной анальгезии; при усилении боли назначают дополнительную дозу анальгетиков. Больной должен получать минимальную поддерживающую дозу, обеспечивающую адекватное обезболивание. Необходимость обезболивания часто недооценивают, а продолжительность действия наркотических анальгетиков, напротив, переоценивают. Если требуется частое дополнительное назначение анальгетиков, следует увеличить плановую дозу или применять препарат чаще.
   б. **Если адекватного обезболивания** не удается достичь применением препарата в максимальной дозе, или он вызывает плохо переносимые побочные реакции, его следует заменить другим, начиная лечение с половины той дозы, которая обладает эквивалентным обезболивающим действием (см. табл. 1-1).
   в. **Предпочтительно назначать препараты внутрь.** При дисфагии, рвоте и нарушении всасывания в желудочно-кишечном тракте показано парентеральное введение. Начальная доза должна быть минимальной; ее постепенно увеличивают, пока не будет достигнут желаемый эффект.
   г. **Постоянная внутривенная инфузия** обеспечивает стабильную концентрацию лекарственного вещества в крови и позволяет быстро изменять дозу. Следует использовать препараты с коротким периодом полувыведения. **Наркотическое обезболивание, регулируемое самим больным,** чаще всего применяют при послеоперационных болях и в терминальной стадии болезней. Этот вид анальгезии нередко повышает ее эффективность, уменьшает у больного страх и позволяет снизить общую дозу препарата.
3. **Отдельные препараты**
   а. **Морфин** применяют при остром инфаркте миокарда или отеке легких (2–4 мг в/в за 5 мин). При интенсивной длительной боли назначают также препараты морфина пролонгированного действия (MSIR 5–30 мг внутрь каждые 4–8 ч, MS Contin 15–120 мг

Таблица 1-2. Лекарственные средства из группы бензодиазепинов

Препарат	Способ применения	Дозы	Период полувыведения (ч)
Альпразолам	внутрь	0,75–4 мг/сут (в 3 приема)	11–15
Диазепам	внутрь	6–40 мг/сут (в 1–4 приема)	20–50
	в/в	2,5–20 мг (медленно)	
Клоразепат	внутрь	7,5–60 мг/сут (в 1–4 приема)	30–100
Лоразепам[а]	внутрь	1–10 мг/сут (в 2–3 приема)	10–20
	в/м или в/в	0,05 мг/кг (максимально – 4 мг)	
Мидазолам	в/в	0,035–0,1 мг/кг	1–12
	в/м	0,08 мг/кг	
Оксазепам[а]	внутрь	30–120 мг/24 час (в 3–4 приема)	5–10
Празепам	внутрь	20–60 мг/сут (в несколько приемов или на ночь)	36–70
Темазепам[а]	внутрь	15–30 мг на ночь	9–12
Триазолам[а]	внутрь	0,125–0,25 мг на ночь	2–3
Флуразепам	внутрь	15–30 мг на ночь	50–100
Хлордиазепоксид	внутрь	15–100 мг/сут (в несколько приемов)	6–30

[а] Метаболиты неактивны.

внутрь каждые 12 ч, ректальные свечи с морфином). Эликсир морфина пролонгированного действия нередко назначают больным с дисфагией.

б. Гидроморфон – производное морфина, обладающее выраженным обезболивающим действием. При в/в введении следует соблюдать меры предосторожности. Выпускается также в форме ректальных свечей (по 3 мг).

в. Меперидин значительно реже, чем морфин, вызывает спазм желчевыводящих путей и запоры. **Меперидин противопоказан при приеме ингибиторов моноаминоксидазы и при почечной недостаточности** (накопление активных метаболитов вызывает возбуждение и судороги). Повторное применение увеличивает вероятность судорог. **Сочетание меперидина с гидроксизином** (25–100 мг в/м каждые 4–6 ч) обычно уменьшает тошноту и нередко усиливает анальгетический эффект меперидина.

г. Метадон, применяемый внутрь, – высоко эффективный наркотический анальгетик. Кроме того, он смягчает синдром отмены других опиоидов (благодаря большему периоду полувыведения). Продолжительность обезболивающего действия метадона, несмотря на длительный период его полувыведения, невелика.

д. **Оксикодон и пропоксифен** обычно назначают внутрь в сочетании с аспирином и ацетаминофеном.

е. **Кодеин** также можно назначить в сочетании с аспирином или ацетаминофеном. В дозе 10–15 мг внутрь каждые 4–6 ч он эффективно подавляет кашлевой рефлекс.

ж. **Агонисты-антагонисты опиоидов** (буторфанол, нальбуфин, оксиморфон, пентазоцин) не обладают существенными преимуществами перед собственно опиоидными анальгетиками и отличаются большим числом побочных эффектов.

4. **Меры предосторожности**

а. **Наркотические анальгетики противопоказаны** при острых состояниях, когда характер и интенсивность боли важны для диагностики патологического состояния (черепно-мозговая травма, боль в животе). Кроме того, средства этой группы нередко повышают внутричерепное давление.

б. **Наркотические анальгетики следует применять с осторожностью** при гипотиреозе, болезни Аддисона, гипопитуитаризме, анемии, болезнях органов дыхания (хронических обструктивных заболеваниях легких, бронхиальной астме, кифосколиозе, ожирении), кахексии, крайне тяжелом общем состоянии и хроническом легочном сердце.

в. **Дозу опиоидов следует уменьшить,** если у больных нарушена функция печени.

г. **Ряд лекарственных средств,** в том числе фенотиазины, циклические антидепрессанты, бензодиазепины и алкоголь, усиливают побочное действие наркотических анальгетиков.

д. **Устойчивость** развивается при длительном применении и совпадает с появлением физической зависимости.

е. **Физическая зависимость** характеризуется синдромом отмены наркотических анальгетиков (беспокойство, раздражительность, потливость, желудочно-кишечные расстройства и нарушения терморегуляции) при резком прекращении их приема. Нередко физическая зависимость развивается уже после первых 2 нед лечения. Введение антагониста опиоидов может привести к синдрому отмены уже после 3 сут лечения. Проявления синдрома можно свести к минимуму, постепенно уменьшая дозу в течение нескольких суток.

5. **Побочное действие** разных препаратов примерно одинаково, хотя некоторые больные переносят одни препараты лучше, чем другие, применяемые в эквивалентных дозах.

а. **Влияние на ЦНС** проявляется седативным действием, эйфорией и сужением зрачков.

б. **Угнетение дыхания** зависит от дозы и особенно выражено при в/в введении. Опиоиды следует использовать с осторожностью и в меньших дозах у больных с нарушением функции дыхания.

в. **Действие на сердечно-сосудистую систему** проявляется периферической вазодилатацией и артериальной гипотонией, особенно при в/в введении.

г. **Наиболее частое проявление побочного действия на желудочно-кишечный тракт** – запоры. Больным, получающим наркотические анальгетики, следует назначать размягчающие слабительные. У больных с воспалительными заболеваниями кишечника возможно развитие токсического мегаколона. Тошнота и рвота облегчаются в положении лежа.

д. Наркотические анальгетики повышают тонус мочевого пузыря, мочеточников и сфинктеров мочевыводящих путей, что иногда приводит к задержке мочи.

е. Аллергические реакции — крапивница, сыпь, анафилаксия — нечасты.

Седативная и психотропная лекарственная терапия

I. Седативные, снотворные и анксиолитические лекарственные средства в США назначают чаще любых других медикаментозных средств. Это объясняется главным образом популярностью бензодиазепинов, применяемых для лечения бессонницы и тревоги.

А. Тактика лечения

1. **Бессонница** наблюдается при различных внутренних и психических болезнях (например при депрессии). Прежде чем начать лекарственную терапию, следует применить методы релаксации и модификации поведения.
2. **Тревога** нередко является одним из проявлений депрессии, панических состояний, лекарственной интоксикации, синдрома отмены и метаболических нарушений. В этих случаях необходима целенаправленная борьба с причиной тревожного состояния. Седативные и снотворные средства при кратковременных нарушениях, сопровождаемых тревогой, применяют в виде коротких курсов. Фармакотерапия обычно не приносит устойчивого улучшения у больных с хронической неопределенной тревогой.
3. **Физическая зависимость** развивается при регулярном приеме препаратов этой группы. Резкое прекращение лечения после длительного приема препаратов в обычных терапевтических дозах может привести к синдрому отмены, включающему возбуждение, раздражительность, бессонницу, тремор, головную боль, желудочно-кишечные расстройства и нарушения восприятия. После отмены барбитуратов и высоких доз бензодиазепинов возможны судороги и делирий.
   - **а. Зависимость от бензодиазепинов** иногда развивается уже после 4 нед лечения. **Синдром отмены** возникает через 1—10 сут после резкого прекращения терапии и может продолжаться в течение нескольких недель. Вероятность развития и выраженность синдрома отмены наиболее высоки при использовании препаратов короткого действия. Дозы препаратов средней продолжительности действия следует уменьшать на 5—10% каждые 5 сут. Средства пролонгированного действия можно отменять быстрее.
   - **б. Дозу барбитуратов** можно ежедневно уменьшать на количество, эквивалентное 3 мг фенобарбитала.
4. **Седативные и снотворные средства** усиливают действие других веществ, угнетающих ЦНС, таких как алкоголь.

Б. Бензодиазепины обладают анксиолитическим, снотворным, противосудорожным действием; они эффективны и как миорелаксанты. Они относительно безопасны в сочетании с большинством других лекарственных средств и при многих внутренних заболеваниях. Передо-

зировка обычно не приводит к смерти, если одновременно не применялись другие психотропные средства. Использование бензодиазепинов должно быть кратковременным, так как при длительном применении могут развиться устойчивость, зависимость и пристрастие. В табл. 1-2 перечислены некоторые бензодиазепины и их дозы.

1. **Фармакология.** Большинство бензодиазепинов окисляются в печени с образованием активных метаболитов. Однако метаболиты лоразепама, оксазепама, триазолама и темазепама неактивны. Токсическое действие бензодиазепинов усиливается с возрастом, при заболеваниях печени или одновременном приеме алкоголя и других веществ, угнетающих ЦНС, дисульфирама и циметидина.
   - а. **Бензодиазепины с длительным периодом полувыведения** накапливаются, если интервал между приемами меньше 24 ч. Это особенно актуально для пожилых людей, так как время полувыведения лекарственного вещества у них может увеличиваться в 2—4 раза.
   - б. **Бензодиазепины с коротким периодом полувыведения** слабо накапливаются в организме при многократных приемах. Поэтому они реже оказывают седативное действие в дневное время и меньше влияют на работоспособность.
2. **Показания к применению и дозы**
   - а. **Снижение уровня тревоги и нормализация сна** достигаются при назначении бензодиазепинов в дозах, указанных в табл. 1-2.
   - б. **В экстренном лечении эпилептического статуса** обычно применяют диазепам. Его используют для прекращения затяжного судорожного припадка, по окончании которого назначают противосудорожные препараты пролонгированного действия. Диазепам, 1—2 мг/мин в/в, вводят до общей дозы 5—10 мг. Следует соблюдать крайнюю осторожность, чтобы избежать нарушений функции сердца и дыхания.
   - в. **При спазме скелетных мышц** тоже назнают бензодиазепины. Диазепам, 2—10 мг внутрь 3—4 раза в сутки, в дополнение к постельному режиму с успехом применяют при лечении поясничнo-крестцового радикулита.
   - г. **В качестве премедикации** перед кардиоверсией применяют диазепам, 2—5 мг в/в, или мидазолам, 1—3 мг в/в (препараты вводят в течение 2—5 мин), что способствует уменьшению тревоги и вызывает антероградную амнезию.
   - д. **Алкогольный делирий** и начальные признаки алкогольной абстиненции могут потребовать назначения хлордиазепоксида в высокой дозе. Оксазепам также используют, так как его метаболиты неактивны. Обычно в начале лечения хлордиазепоксид назначают по 50 мг внутрь каждые 4—6 ч (см. гл. 25). Доза должна быть достаточной для оказания седативного действия. Препарат следует отменять медленно, в течение нескольких суток. У больных алкоголизмом часто нарушена функции печени, поэтому выведение препарата у них замедлено (см. гл. 25).
3. **Побочное действие**
   - а. **Побочное действие** включает сонливость, головокружение, повышенную утомляемость и нарушение координации. Врачи обязаны предупреждать больных о том, что на фоне лечения бензодиазепинами могут возникнуть психомоторные нарушения, и даже после однократного приема этих препаратов опасно управ-

Таблица 1-3. Нейролептики

Препарат	Суточная доза (мг) при приеме внутрь
Хлорпромазин	300–800
Клозапин	250–450
Тиоридазин	200–600
Тиотиксен	6–30
Молиндон	50–150
Перфеназин	8–32
Галоперидол	6–40
Фторфеназин	1–20
Трифторперазин	6–20

лять автомобилем. Больных следует предупредить и о возможности антероградной амнезии.

б. **У пожилых людей** побочные реакции возникают чаще и иногда проявляются в виде парадоксального возбуждения и бреда.

в. **Угнетение дыхания** может развиться при приеме препаратов внутрь у больных с нарушенной функцией дыхания. У соматически здоровых людей при монотерапии бензодиазепинами это осложнение наблюдается редко. При **в/в введении диазепама и мидазолама** могут возникнуть артериальная гипотония, остановка сердца и дыхания.

г. **Устойчивость** развивается при длительном приеме бензодиазепинов. При злоупотреблении ими резкое прекращение приема приводит к тяжелому синдрому отмены (см. п. **I.А.3**).

В. Буспирон — анксиолитическое средство, дает мало побочных эффектов. Он незначительно нарушает психомоторные функции и несколько усиливает действие алкоголя, однако привыкание и синдром отмены не отмечаются. Обычно начальная доза составляет 5 мг внутрь 3 раза в сутки, при необходимости ее постепенно увеличивают до 10 мг 3 раза в сутки. Для снижения уровня тревоги необходим длительный прием препарата. Буспирон не оказывает седативного и снотворного действия.

Г. Барбитураты имеют небольшой диапазон терапевтического действия, поэтому при лечении тревоги и бессонницы они были вытеснены более безопасными бензодиазепинами. Барбитураты превращаются и выводятся печенью и почками, поэтому у больных с печеночной или почечной недостаточностью их следует применять с осторожностью.

1. **Препараты.** Выпускаются препараты длительного (фенобарбитал) и кратковременного действия (амобарбитал, пентобарбитал, секобарбитал). Парентерально их назначают только в неотложных ситуациях. Обычная доза фенобарбитала — 100 мг на ночь.
2. **Побочные эффекты.** Барбитураты угнетают ЦНС и вызывают сонливость и снижение умственной активности. Другие вещества, угнетающие ЦНС, включая алкоголь, усиливают эти побочные эффекты. Барбитураты угнетают дыхательный центр и потому противопоказаны больным с тяжелыми заболеваниями легких. Эти

Таблица 1-4. Антидепрессанты

Препарат	Дозы, обычно назначаемые в первые сутки (мг)	Суточные дозы (мг)
Амитриптилин	50	100–300
Доксепин	50	100–300
Имипрамин	50	100–300
Нортриптилин	25	75–150
Тразодон	150	150–400
Амоксапин	150	200–400
Мапротилин	75	150–225
Протриптилин	15	15–60
Дезипрамин	50	100–300
Флуоксетин	20	20–80

препараты взаимодействуют со многими другими лекарственными средствами (см. прилож. Б).

3. Устойчивость к действию барбитуратов развивается при их постоянном использовании; возникающая физическая зависимость ведет к тяжелому синдрому отмены при резком прекращении приема.

4. Острая передозировка барбитуратов или отравление ими относятся к неотложным состояниям (см. гл. 26).

Д. Хлоралгидрат — быстродействующее снотворное, редко вызывающее возбуждение или последействие. Лекарственное вещество превращается в печени и выводится почками. Хлоралгидрат не следует назначать при заболеваниях печени, почек и сердца. **Типичные проявления побочного действия** — острый гастрит и кожные реакции. Токсические дозы вызывают угнетение ЦНС и дыхания. При длительном применении иногда возникают устойчивость, пристрастие и синдром отмены. Взаимодействие хлоралгидрата с алкоголем может оказаться смертельным. Хлоралгидрат ненадолго усиливает действие варфарина. Препарат оказывает снотворное действие в дозе 0,5–1,0 г внутрь на ночь.

Е. Некоторые антигистаминные средства обладают седативным и снотворным действием.

II. Нейролептические средства используют для лечения психических расстройств, а также для подавления тошноты, рвоты и упорной икоты. Эти средства значительно различаются по силе действия и побочным эффектам. Пристрастия к ним не возникает, а передозировка редко приводит к смерти.

А. Фармакологические свойства. Нейролептики обладают холинолитическими и α-адреноблокаторными свойствами. Они эффективны как при приеме внутрь, так и при парентеральном применении. Период полувыведения большинства препаратов этой группы составляет 10–20 ч. Нейролептики превращаются в печени, поэтому больным с печеночной недостаточностью их следует назначать с осторожностью.

Б. Применение, препараты и дозы (табл. 1-3)

1. Острые психотические реакции. Обычно средством выбора счи-

тают галоперидол, 1–5 мг внутрь, в/в медленно или в/м. Эту дозу можно вводить повторно каждый час, пока не будет достигнут желаемый результат.

2. **Постоянное лечение нейролептиками.** Средства этой группы применяют для лечения шизофрении, шизоаффективных расстройств, психотической депрессии, маниакальных состояний и органического поражения головного мозга с психотическими проявлениями. Дозы существенно различаются в зависимости от клинической картины, реакции на лечение и проявлений побочного действия. Кроме того, метаболизм лекарственных веществ этой группы у разных больных значительно варьирует.
3. **Тошнота и рвота.** Прохлорперазин обычно назначают в дозе 5–10 мг внутрь, в/м или в/в 4 раза в сутки или в форме ректальных свечей по 25 мг 2 раза в сутки. Препарат иногда вызывает дистонические мышечные реакции.
4. **Упорная икота** неясной этиологии поддается лечению **хлорпромазином** в минимальной эффективной дозе (10–25 мг внутрь каждые 4–6 ч, 25–50 мг в/м каждые 3–4 ч, или 25–100 мг в ректальных свечах каждые 6–8 ч).
5. **Делирий и деменция**
   а. **Тактика лечения** при резком психомоторном возбуждении и остром психозе у больных с органическими поражениями головного мозга предусматривает использование нейролептиков с выраженным антипсихотическим действием в сочетании с методами модификации поведения. Производные бензодиазепина и барбитураты угнетают ЦНС, способствуя нарушениям поведения и затрудняя выяснение этиологии психических нарушений. **Галоперидол** – средство выбора в этих ситуациях – используют в минимальной эффективной дозе. Лечение начинают с 0,25 мг внутрь или в/м; дозу постепенно увеличивают до необходимой. Галоперидол редко вызывает артериальную гипотонию, сердечно-сосудистые нарушения или оказывает сильное седативное действие, в связи с чем его можно назначать пожилым больным. После того, как основные симптомы исчезли, и состояние стабилизировалось, приступают к отмене препарата, постепенно снижая его дозу.
   б. **Синдромом «захода солнца»** называют усиление спутанности сознания в вечернее время. Этот синдром связывают с деменцией и другими формами органических заболеваний головного мозга, он провоцируется непривычной обстановкой и слабым освещением. Если увеличение освещенности, проявление заботы и воссоздание привычной обстановки неэффективны, положительное действие иногда оказывает короткий курс лечения нейролептиками.

В. Побочные эффекты препаратов с выраженным антипсихотическим действием, таких как галоперидол, часто обусловлены экстрапирамидными нарушениями. Напротив, у препаратов с меньшей антипсихотической активностью и мощным холинолитическим действием, таких как хлорпромазин и тиоридазин, преобладает действие на вегетативную нервную систему и седативный эффект.

1. **Ортостатическая гипотония** может возникнуть после в/м введения нейролептика; у отдельных больных отмечается резкое падение АД. При выраженной артериальной гипотонии лечение, как правило, ограничивается в/в инфузией жидкости и приданием больному

положения Тренделенбурга на 1–2 часа. Если показано введение **вазопрессорных средств,** следует использовать норадреналин или фенилефрин. Дофамин в подобных случаях ухудшает психическое состояние больного.

2. **К проявлениям холинолитического действия** относятся сухость во рту, нечеткость зрения, задержка мочи, запоры и тахикардия.
3. **Экстрапирамидные нарушения**
   а. **Острые дистонические мышечные реакции** нередко возникают вскоре после начала лечения. Они проявляются кривошеей, опистотонусом, тиками, гримасничаньем, дизартрией или глазодвигательными нарушениями. В подобных случаях благоприятное действие оказывает **дифенгидрамин,** 25–50 мг внутрь, в/м или в/в. Прием или введение дифенгидрамина нередко приходится повторять.
   б. **Паркинсонизм** развивается на ранних этапах терапии и включают тремор, заторможенность, мышечную ригидность, нарушения походки и осанки. Применяют антипаркинсонические средства, например бензтропин (1–2 мг внутрь или в/м).
   в. **Акатизия** – двигательное беспокойство: больной испытывает постоянную потребность двигаться. Акатизия возникает вскоре после начала терапии; ее удается устранить или уменьшить, назначив бензтропин, 1–2 мг внутрь 1–2 раза в сутки, или тригексифенидил, 2–5 мг внутрь 2–3 раза в сутки.
   г. **Поздняя дискинезия** – побочный эффект, возникающий спустя месяцы и годы после начала лечения. Она характеризуется непроизвольными движениями губ, языка, нижней челюсти и конечностей. Этот синдром часто проявляется при снижении дозы нейролептика и сохраняется неопределенно долго после его отмены. Нередко положительное действие оказывают блокаторы дофаминовых рецепторов.
4. **Злокачественный нейролептический синдром** – нечастое, но потенциально смертельное осложнение терапии нейролептиками. Он проявляется ригидностью мышц, акинезией, нарушениями чувствительности, лихорадкой, тахикардией и изменениями АД. Выраженная мышечная ригидность может вызвать некроз скелетных мышц (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Лабораторные исследования крови обнаруживают повышение активности креатинфосфокиназы, печеночных ферментов и лейкоцитоз.
5. **Иногда наблюдается фотосенсибилизация, крапивница и пятнисто-папулезная сыпь.** Обычно они исчезают после отмены вызвавшего их препарата.
6. **Холестатическая желтуха** чаще всего развивается на фоне лечения хлорпромазином и часто сопровождается эозинофилией на протяжении первого месяца терапии. Желтуха обычно проходит после отмены препарата.
7. **Преходящая лейкопения** возникает сравнительно часто; однако на протяжении первых 3 мес терапии агранулоцитоз развивается редко. Если у больного, принимающего нейролептики, возникает инфекция, нужно следить за количеством лейкоцитов крови.
8. Встречаются также сообщения о развитии **галактореи,** пигментной ретинопатии, кератопатии и повышении судорожной готовности.

III. Антидепрессанты

А. Трициклические антидепрессанты

1. **Фармакологические свойства.** Средства этой группы блокируют

захват норадреналина и серотонина эффекторными клетками. Все они обладают мощным антигистаминным и холинолитическим действием, поэтому их следует использовать с осторожностью при лечении больных глаукомой и аденомой предстательной железы. Трициклические антидепрессанты превращаются в печени. Существуют значительные индивидуальные различия в метаболизме препаратов этой группы.

2. **Показания и дозы**
   а. **Амитриптилин** применяют для лечения больных с депрессией, которые одновременно нуждаются в устранении тревоги (тревожная депрессия). Дезипрамин обладает гораздо меньшим седативным действием. Эти препараты, однако, не следует использовать для лечения бессонницы, если только она не служит проявлением депрессии. Мапротилин чаще, чем другие трициклические антидепрессанты, вызывает судороги. В табл. 1-4 перечислены некоторые антидепрессанты в порядке убывания седативного эффекта (от амитриптилина до флуоксетина).
   б. **Первую дозу** амитриптилина назначают однократно на ночь. Дозу, если нужно, увеличивают на 25–50 мг каждые 2–3 сут до суточной дозы, находящейся в диапазоне терапевтического действия, ориентируясь на переносимость препарата. Клинический эффект обычно проявляется через 2–4 нед.
   в. **В настоящее время в США трициклические антидепрессанты — ведущая причина смерти от передозировки лекарств.** Поскольку эти средства назначают больным, склонным к самоубийству, на ранних стадиях терапии или при наличии у больного суицидальных наклонностей количество выписываемого препарата должно ограничиваться 1 г, а рецепт должен содержать указание, что повторная выдача по нему не разрешена.
   г. **Пожилым больным** для достижения терапевтического эффекта обычно достаточно примерно половины обычной дозы. Предпочтительно назначение нортриптилина и дезипрамина, поскольку эти препараты не оказывают выраженного побочного действия на сердечно-сосудистую систему и обладают меньшей холинолитической активностью. Нортриптилин иногда вызывает ортостатическую гипотонию. Лечение этим препаратом лучше всего начинать с 10 мг внутрь на ночь, увеличивая дозу на 10 мг каждые 3 сут до достижения дозы 30–40 мг на ночь. После 1 нед лечения следует определить концентрацию лекарственного вещества в сыворотке, чтобы убедиться, что она находится в терапевтическом диапазоне.
3. **Побочное действие**
   а. **К проявлениям холинолитического действия** относятся нечеткость зрения, запоры, сухость во рту, тахикардия и задержка мочи. Эти симптомы усиливаются под влиянием лекарственных средств, нарушающих метаболизм антидепрессантов в печени.
   б. **Побочное действие на сердечно-сосудистую систему** проявляется ортостатической гипотонией и снижением сократимости миокарда. В ряде случаев возникают аритмии, тахикардия и изменения ЭКГ (удлинение интервала QRS или QT и изменения сегмента ST и зубца T). **Антидепрессанты следует использовать с осторожностью при лечении больных, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы.** Широкое при-

менение трициклических антидепрессантов у больных с блокадой левой ножки пучка Гиса не рекомендуется.

в. **Трициклические антидепрессанты** взаимодействуют со многими лекарственными средствами (см. прилож. Б). Токсичность трициклических антидепрессантов усиливают норадреналин, алкоголь и барбитураты.

г. **К реакциям гиперчувствительности** относятся сыпь, лейкопения и холестатическая желтуха.

д. **Седативный эффект** различных трициклических антидепрессантов проявляется в неодинаковой степени. Другие симптомы побочного действия на ЦНС включают беспокойство, спутанность сознания, тремор и повышение судорожной готовности.

Б. Флуоксетин по химической структуре отличается от других антидепрессантов. Он слабо взаимодействует с α-адренергическими, гистаминовыми и холинергическими рецепторами.

1. **Показания и дозы.** По эффективности в лечении депрессии флуоксетин не уступает трициклическим антидепрессантам. Препарат также показан для лечения навязчивых состояний. Начальная доза составляет 20 мг внутрь утром. Она может быть постепенно увеличена до максимальной — 80 мг в сутки, хотя применение флуоксетина в дозах, превышающих 40 мг в сутки, не всегда обеспечивает дополнительный терапевтический эффект. Суточные дозы, превышающие 20 мг в день, следует назначать в 2 приема (утром и днем). Препарат начинает действовать через 2—4 нед лечения.
2. **Побочное действие.** Флуоксетин иногда вызывает беспокойство, головную боль, бессонницу, тошноту и снижение веса. Появление крапивницы и сыпи требует отмены препарата. Флуоксетин может провоцировать гипоманиакальное состояние и, изредка, судороги у предрасположенных к ним больных. **Отравление флуоксетином проявляется** резким возбуждением, судорогами и рвотой. Смертельных отравлений при монотерапии флуоксетином не описано.

В. Тразодон иногда благоприятно действует на больных с выраженной тревогой и тяжелой бессонницей. Для лечения тяжелой депрессии это средство обычно не используют. Тразодон обладает выраженным седативным действием, вызывает ортостатическую гипотонию и желудочковую экстрасистолию. О летальных исходах или о развитии тяжелых сердечно-сосудистых осложнений на фоне монотерапии тразодоном не сообщалось. Тразодон взаимодействует с рядом лекарственных средств (см. прилож. Б).

Г. Психостимуляторы (метилфенидат, декстроамфетамин) оказывают опосредованное действие на настроение. Сообщают, что короткие курсы лечения этими средствами благоприятно влияют на состояние пожилых больных с депрессией, проявляющейся синдромами социального отчуждения или психомоторной заторможенности.

Д. Другие психотропные средства

1. **Ингибиторы моноаминоксидазы** (фенелзин, транилципромин, изокарбоксазид) могут взаимодействовать со многими пищевыми продуктами, содержащими тирамин, а также с другими лекарственными средствами, вызывая **гипертонический криз.** В число веществ, провоцирующих эту реакцию, входят симпатомиметики (например препараты, применяемые при насморке, и некоторые препараты для ректального применения), меперидин, метилдофа и леводопа. Тирамин содержится в пиве, бобовых растениях, консервированном инжире, сырах, куриной печени, шоколаде, сельди,

мясе, красных винах и дрожжах. **Лечение** гипертонического криза требует немедленного введения α-адреноблокатора, например фентоламина (5 мг в/в медленно каждые 4–6 ч до тех пор, пока не стабилизируется АД). Необходимо иметь наготове норадреналин на случай чрезмерного снижения АД. Ингибиторы моноаминоксидазы не следует использовать в сочетании с лекарственными средствами, угнетающими ЦНС. Есть сообщения о развитии **судорог,** злокачественной гипертермии, шока и смерти больных после однократного приема **меперидина** на фоне лечения ингибиторами моноаминоксидазы.

2. **Препараты лития** характеризуются узким диапазоном терапевтического действия, поэтому необходим тщательный мониторинг концентрации ионов лития в сыворотке на протяжении всего периода лечения. Литий выводится почками, в связи с чем его применение требует контроля функции почек и уменьшения доз при ее нарушении. Терапевтическая концентрация ионов лития в крови составляет 0,6–1,2 мэкв/л. К **обычным проявлениям побочного действия,** наблюдаемым при терапевтической концентрации лития в крови, относятся тремор, полидипсия, полиурия, увеличение веса, желудочно-кишечные расстройства и преходящее уменьшение амплитуды зубцов Т на ЭКГ. Иногда развивается зоб, нефрогенный несахарный диабет, лейкоцитоз и гиперкальциемия. Литий вступает во взаимодействие с многими лекарственными средствами (см. прилож. Б). Если содержание ионов лития в сыворотке превышает 1,5 мэкв/л, обычно возникают атаксия, угнетение ЦНС, судороги, желудочно-кишечные расстройства, нарушения ритма сердца и артериальная гипотония. Лечение интоксикации направлено на поддержание жизнедеятельности. Если функция почек не нарушена, экскрецию лития можно ускорить с помощью осмотических мочегонных средств и инфузии бикарбоната натрия. Наиболее эффективный метод удаления ионов лития из крови — диализ, который следует проводить при тяжелой интоксикации.

IV. Электросудорожная терапия — самый эффективный способ лечения депрессии, кататонии и маниакальных состояний. Тем не менее этот метод обычно используют как резервный, когда лекарственная терапия не дает эффекта. Лечение безопасно для больных всех возрастных групп и при сочетании психических нарушений с большинством других заболеваний. Единственное абсолютное противопоказание — повышение внутричерепного давления. Недавно перенесенный инфаркт миокарда, тяжелые заболевания легких, выраженную сердечную недостаточность, тяжелую артериальную гипертонию и венозный тромбоз считают относительными противопоказаниями; в этих случаях необходимо соотнести риск лечения с опасностью суицидальных попыток, голодания и неподвижности. Электросудорожную терапию проводят под наркозом. **Побочные реакции** включают головную боль, спутанность сознания, потерю памяти (антероградную амнезию), миалгии и неопасные аритмии. Летальность составляет приблизительно 1 на 10000 больных и обычно обусловлена сопутствующими заболеваниями сердца, преклонным возрастом и артериальной гипертонией (*Anesthesiology* 67:367, 1987).

Применение лекарственных средств во время беременности

В приложении Ж перечислен ряд лекарственных средств, которые применяют в клинике Барнса (г. Сент-Луис, штат Миссури). **Если это не диктуется крайней необходимостью, следует избегать назначения любых лекарственных средств во время первого триместра беременности и по возможности во время второй половины менструального цикла у женщин с сохраненной детородной функцией. На протяжении всей беременности нужно использовать минимум лекарственных средств** (G. G. Briggs, R. K. Freeman, S. J. Yaffe. *Drugs in Pregnancy and Lactation.* Baltimore: Williams & Wilkins, 1986; L. M. Hill, F. Kleinberg. *Mayo Clin. Proc.* 59:707, 755, 1984).

Лечение кожных заболеваний

I. **Принципы лечения.** Основные проявления кожных заболеваний — зуд, воспаление кожи, изменение влажности кожных покровов и склонность к раздражению. Иногда возникает необходимость обрабатывать пораженные участки кожи и удалять нежизнеспособные ткани. При лечении важно учитывать специфику основного заболевания и его терапию.

А. Нормализация влажности кожи

1. **Сухость кожи** — обычный симптом, отмечающийся у пожилых больных, а также при многих дерматозах.
   - **а. Мытье тела** нужно свести к минимуму; перед тем как вытираться полотенцем, следует смазать кожу специальным маслом. Рекомендуется использовать очень жирное мыло. Намыливать нужно только лицо, подмышечные и паховую области, ступни и сильно загрязненные места.
   - **б. Смягчающие средства** желательно втирать в кожу как можно чаще. Выпускаются смягчающие мази, ланолин, вазелин и косметические средства, содержащие мочевину.
2. **Повышенная влажность** в кожных складках требует подсушивания и проветривания кожи. В тяжелых случаях, при наличии мацерации, экссудации и эрозий, следует наложить влажный компресс, а затем подсушить поверхность кожи салфеткой. Нужно следить, чтобы пораженные поверхности кожи не соприкасались (см. п. **II.Д**).

Б. Зуд и жжение нередко приводят к расчесам и способствуют прогрессированию основного заболевания.

1. **Средства для местного применения**
   - **а. Камфора (1—3%)** и **ментол** вызывают ощущение прохлады; их можно использовать до 4 раз в сутки.
   - **б. Фенол (0,25—2%)** вызывает местное снижение чувствительности. Его не следует наносить на мацерированную или изъязвленную кожу.
   - **в.** Можно применять **каламиновый лосьон.**
2. **Антигистаминные средства** (блокаторы H_1-рецепторов) наиболее эффективны при лечении крапивницы, но показаны и при других

Таблица 1-5. Кортикостероиды для местного применения

Мази и кремы	Лосьоны и растворы
Слабодействующие	
Гидрокортизон 1%	Гидрокортизон, лосьон 1%
Десонид 0,05%	
Средней силы действия	
Триамцинолон ацетонид 0,1%	Триамцинолон ацетонид, лосьон 0,1%
Флуоцинолон ацетонид 0,025%	Флуоцинолон ацетонид, раствор 0,01%
Бетаметазон валерат 0,1%	Бетаметазон валерат, лосьон 0,1%
Бетаметазон дипропионат 0,05%	
Флурандренолид 0,05%	
Сильнодействующие	
Гальцинонид 0,1%	
Флуоцинонид 0,01% и 0,025%	
Дезоксиметазон 0,25%	
Очень сильнодействующие[б]	
Клобетазол пропионат 0,05%	
Бетаметазон дипропионат 0,05% на улучшенной основе (например дипролен)	

[а] Фторированные стероиды.
[б] Могут подавлять функцию надпочечников.

кожных заболеваниях, сопровождающихся зудом. Чаще всего назначают дифенгидрамин, 25–50 мг внутрь каждые 6–8 ч, и гидроксизин, 10–50 мг каждые 6–8 ч. Эффективные и недорогие, эти препараты обладают, однако, существенным недостатком — седативным действием. Терфенадин, 60 мг внутрь 2 раза в сутки, не обладает седативным действием, поэтому его можно использовать в дневное время, в сочетании с другим антигистаминным средством, назначаемым на ночь.

В. Лечение воспалительных поражений кожи. В табл. 1-5 представлены наиболее часто используемые стероидные средства для местного применения; они разделены в зависимости от лекарственной формы и силы действия.

1. **Лекарственные формы.** Мази и кремы обладают большим смягчающим действием, чем гели, лосьоны и растворы. Смягчающая мазь — лучшее средство при сухой экземе, в то время как лосьон более пригоден для лечения влажного экзематозного дерматита. Лосьоны, гели и растворы проще использовать на волосистых поверхностях, в частности на волосистой части головы.
2. **Сила действия.** Назначение слабодействующих стероидных препаратов показано при поражении кожи лица. Наиболее сильные средства используют при воспалении кожи рук или ног или при тяжелых поражениях, устойчивых к более слабым средствам. **Фторированные стероиды** действуют значительно сильнее, чем гидрокортизон или препараты, не содержащие фтора, и их **нельзя нано-**

оить на кожу лица. Наиболее сильные стероидные средства для местного применения могут подавлять функцию гипофиза и надпочечников.

3. **Дозы кортикостероидов** для местного применения зависят от клинической ситуации. Как правило, препараты следует наносить на кожу 2—4 раза в сутки. На всю поверхность тела взрослого человека требуется приблизительно 25—40 г крема или мази.
4. **Компрессы.** Эффективность стероидных средств для местного применения можно увеличить, наложив на участок кожи компресс с препаратом. Метод используют для лечения тяжелых, устойчивых поражений. Пластырь, пропитанный стероидными средствами, используют при хроническом дерматите как компресс, накладываемый на ограниченные участки. Такой компресс затрудняет испарение пота, что нередко вызывает атрофию, мацерацию кожи и фолликулит; если компресс накладывают на слишком обширные участки кожи, может возникнуть угнетение функции надпочечников и гипофиза. Компрессы следует использовать с осторожностью.

Г. Защита кожи

1. Чтобы избежать чрезмерного контакта с водой или химическими раздражителями, используют **хлопчатобумажные и резиновые перчатки.** Хлопок впитывает пот с ладоней, поэтому хлопчатобумажные перчатки следует часто стирать или менять.
2. **Защитные кремы и мази,** содержащие силикон, в значительной мере затрудняют контакт химических раздражителей с пораженной кожей, но полностью не заменяют механических средств защиты.
3. **Солнцезащитные лекарственные и косметические средства** — полезное дополнение к длинным рукавам и широкополым шляпам для людей со светлой кожей или больных с дерматозами, обостряющимися под воздействием ультрафиолетового (УФ) облучения. Чаще всего ожоги вызывает интенсивное УФ облучение в диапазоне волн 280—320 нм (УФО-В). Солнцезащитные средства, рассчитанные на защиту от УФО-В, обычно достаточно эффективны. Ряд заболеваний, обусловленных повышенной фоточувствительностью, а также некоторые фотосенсибилизирующие препараты способствуют возникновению патологической реакции на УФО-А (длина волн — 320—400 нм). В таких случаях (например при системной красной волчанке, дерматозах, вызванных тетрациклином, сульфаниламидами, тиазидами, норфлоксацином) необходимо применять средства, обеспечивающие защиту кожи как от УФО-А, так и от УФО-В. Все солнцезащитные средства наиболее эффективны, если их наносят на кожу за 30—60 мин до выхода на прямой солнечный свет; после купания или обильного потоотделения их наносят повторно.
   а. **Пара-аминобензойная кислота** и ее эфиры поглощают УФО-В и являются идеальными средствами предотвращения солнечных ожогов. Однако иногда они вызывают аллергические реакции и фотосенсибилизацию, особенно у больных, чувствительных к бензокаину, прокаину, тиазидам и сульфаниламидам.
   б. **Производные бензофенона** (оксибензон, диоксибензон) поглощают УФО-В и в меньшей степени — УФО-А.
   в. **Двуокись титана и окись цинка** — непрозрачные солнцезащитные средства, которые предохраняют кожу как от УФО-В, так и

от УФО-А. Эти средства лучше всего применять для защиты носа и губ.

II. Лечение отдельных заболеваний

А. Обыкновенные угри. Обычно терапия включает препараты для местного применения и антибиотики. При отсутствии эффекта больных следует направлять к дерматологу для лечения изотретиноином и удаления угрей. Ограничения в диете не оправданы.

1. **Бензоилпероксид** (5–10% 1–2 раза в сутки) обладает антибактериальным и высушивающим действием. Чтобы уменьшить раздражение, терапию начинают с применения 5% водного раствора. Более эффективен гель, содержащий также этиловый спирт.
2. **Третиноин** (0,05–0,1% крем или 0,01–0,025% гель) подавляет образование угрей. Препарат обычно вызывает легкое покраснение лица. Наносят на кожу 1 раз в сутки (например через полчаса после умывания); с осторожностью его можно чередовать с бензоилпероксидом, если каждое из этих средств в отдельности недостаточно эффективно.
3. **Препараты антибиотиков для местного применения** – клиндамицин, эритромицин и тетрациклин – используют для монотерапии (например у больных с раздражением кожи при применении бензоилпероксида), а также в сочетании с другими средствами для местного применения.
4. **Системное применение антибиотиков** показано при умеренных и тяжелых воспалительных поражениях, обычно в сочетании с препаратами для местного применения. Лечение тетрациклином или эритромицином (500 мг внутрь 2 раза в сутки), проводят до тех пор, пока не наступит улучшение, после чего постепенно снижают дозы. Тетрациклин не следует назначать детям и беременным.
5. **Изотретиноин,** производное витамина А, эффективен при неподдающихся лечению папулезно-пустулезных угрях. Препарат назначают только после консультации дерматолога.
   - **а. Обычная доза** – 1 мг/кг/сут в 2 приема (во время еды). Курс лечения – 15–20 нед. Улучшение наступает в течение 1 мес, наблюдаются длительные ремиссии.
   - **б. Хейлит,** сухость кожи и слизистых носа и рта, а также зуд кожи часто развиваются при лечении изотретиноином.
   - **в. К серьезным осложнениям** относятся артралгии, диффузный гиперостоз, повышение внутричерепного давления, гиперкалиемия и помутнение роговицы. **Сообщалось о тяжелых пороках развития плода.** Перед началом терапии необходимо провести тест на беременность, а в период лечения и 1 мес после его прекращения требуется контрацепция. Ежемесячно следует проводить печеночные пробы и контролировать содержание липопротеинов в плазме.
6. **Другие методы лечения** включают вскрытие абсцессов и пустул, а также удаление комедонов. В тяжелых случаях в место поражения вводят кортикостероиды.

Б. Экзематозный дерматит. Контактный дерматит, атопический дерматит и дисгидротическая экзема относятся к распространенным заболеваниям.

1. **Острый дерматит (например дерматит, вызываемый ядовитым плющом)** характеризуется эритематозными отечными папулами и бляшками. Типично образование везикул и булл. Сыпь появляется через 24–48 ч после контакта. Нередко новые высыпания возника-

ют в течение 4 сут. Мытье водой с мылом удаляет несвязанный антиген, что предотвращает прогрессирование дерматита. Контактный дерматит не распространяется при соприкосновении с сыпью или жидкостью из везикул после того, как кожа больного была вымыта. Нетяжелый дерматит излечивается местным применением сильнодействующих стероидов; при более распространенных поражениях, а также поражениях кожи лица назначают преднизон, 40—80 мг/сут внутрь в первые 3 сут с последующим постепенным снижением дозы и отменой в течение 10 сут.

2. **Хронический дерматит (например атопический или лимфостатический дерматит, дисгидротическая экзема)** характеризуется лихенификацией, шелушением, интенсивным зудом и гиперпигментацией. Заболевание обостряется при расчесывании. Лечение направлено на увлажнение кожи, уменьшение зуда и воспаления. Благоприятное действие оказывают частое применение смягчающих наружных средств и кортикостероидных мазей, прием антигистаминных препаратов. Для успешного лечения лимфостатического дерматита необходимо устранить отеки ног. Данные об эффективности местного и системного применения антибиотиков противоречивы.
3. **Себорейный дерматит** проявляется в виде эритематозной шелушащейся сыпи, часто с жирными желтоватыми чешуйками, которая чаще всего поражает волосистую часть головы, лицо и кожные складки. Зуд беспокоит больных меньше, чем при контактном и атопическом дерматитах. Наиболее эффективное лечение при поражении волосистой части головы — мытье шампунем, содержащим сульфид селена (2,5%), 3 раза в неделю. Для удаления плотных чешуек используют кератолитический гель. Гидрокортизоновая мазь (1%), наносимая на кожу 1—2 раза в сутки, эффективна для лечения поражений лица, кожных складок и наиболее воспаленных участков волосистой части головы.

В. Псориаз — широко распространенное заболевание. Лечение зависит от распространенности и локализации поражения.

1. **Умеренно выраженный псориаз**
   - **а. Стероидные кремы и мази** (средней силы действия и сильнодействующие) следует накладывать на пораженные участки 3—4 раза в сутки (см. табл. 1-5). Компресс, накладываемый на ночь, ускоряет обратное развитие процесса.
   - **б. Ультрафиолетовое облучение,** в том числе солнечный свет, — весьма эффективный метод лечения. Выпускаются лампы и аппараты для применения в домашних условиях.
   - **в. Препараты дегтя** нередко дают благоприятный эффект, когда их чередуют с кортикостероидами для местного применения. Гели, содержащие деготь косметически более приемлемы, чем другие препараты. При обширном поражении назначают ванны с препаратами дегтя.
   - **г. Кератолитические средства** применяют при выраженном гиперкератозе: в начале лечения их чередуют с кортикостероидными препаратами для местного применения. Эффективен гель с салициловой кислотой (6%) в виде компресса на ночь.
   - **д. Растворы кортикостероидов и дегтярные шампуни** удобно использовать при поражении волосистой части головы. В случае выраженного шелушения кожи целесообразно на ночь наклады-

вать одно из кератолитических средств или антралиновую мазь (0,1–0,4%). Утром их смывают дегтярным шампунем.

2. **Тяжелый псориаз.** Химиотерапию и интенсивное УФ облучение назначает только дерматолог.

а. **Химиотерапевтические препараты,** например метотрексат, назначают больным с тяжелым генерализованным поражением или псориатическим артритом, если заболевание устойчиво к указанным выше средствам и приводит к инвалидизации.

б. **Прием псоралена в сочетании с интенсивным УФО-А** — эффективный метод лечения распространенного псориаза.

в. **Этретинат,** производное витамина А, эффективен при пустулезной и эритродермической формах псориаза. Следы этого лекарственного вещества остаются в организме 2 года спустя после прекращения лечения. Этретинат оказывает **тератогенное действие.** Поэтому при лечении женщин детородного возраста следует соотносить степень опасности и вероятной пользы.

Г. **Крапивница** проявляется выпуклыми эритематозными зудящими бляшками. Отдельные бляшки появляются, изменяют форму и исчезают в течение нескольких часов. Крапивница, сочетающаяся с другими проявлениями анафилаксии (бронхоспазмом, стридорозным дыханием, артериальной гипотонией), относится к неотложным состояниям.

1. **Распознавание причины сыпи** — важный этап в предупреждении и лечении крапивницы. Крапивница может развиться как реакция на определенное лекарственное средство (чаще всего), либо на пищевые продукты, косметические средства, укусы насекомых или физические факторы (сдавление тканей или холод). Иногда крапивница наблюдается при заболеваниях соединительной ткани, злокачественных новообразованиях и вирусной инфекции. Воздействие предполагаемого этиологического фактора должно быть устранено. Применение всех лекарственных средств (включая и те, которые продаются без рецепта), кроме необходимых, следует прекратить. Особенно важно отменить средства, часто вызывающие крапивницу (β-лактамные антибиотики, сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные средства).

2. **Антигистаминные препараты** — основные средства лечения неосложненной крапивницы. Применяют гидроксизин, 10–25 мг внутрь каждые 6–8 ч, увеличивая дозу до максимально переносимой. Если сыпь не исчезает, дополнительно назначают блокатор H_2-рецепторов. Кортикостероиды используют при поражении лица или неэффективности блокаторов H_1- и H_2-рецепторов. В первые 48 ч препараты следует применять круглосуточно.

3. **Хроническая крапивница и ангионевротический отек** (отек Квинке), не проходящие в течение 3 нед, требуют выявления и устранения их причины. Трициклические антидепрессанты обладают сильным антигистаминным действием и в малых дозах вызывают меньший седативный эффект, чем гидроксизин и другие традиционные антигистаминные препараты. Больные обычно хорошо переносят лечение доксепином, 10–25 мг 3 раза в сутки. Вечернюю дозу при хорошей переносимости можно увеличить до 30–50 мг. Сочетание традиционных антигистаминных препаратов и средств, не обладающих седативным действием (терфенадин и астемизол) используют для усиления эффекта и уменьшения седативного действия в дневное время.

Д. **Опрелость** — поражение кожных складок в результате трения сопри-

касающихся кожных поверхностей. Мацерированные участки обычно поражаются дрожжевыми грибами или бактериями. Необходимо следить, чтобы кожные поверхности не соприкасались и были сухими и прохладными. Показано местное применение кортикостероидов. С пораженных участков следует сделать посев. Для лечения опрелости выпускаются комбинированные препараты (кортикостероид с йодохлорохином, нистатином или антибактериальным препаратом).

Е. Грибковые заболевания кожи. Диагноз должен быть подтвержден результатами посева или обнаружением грибов в препарате, обработанном 10% раствором гидроокиси калия.

1. **Кандидозы**
   - **а. Кандидоз кожных складок.** Крем с нистатином (100 000 МЕ/г), крем или лосьон с миконазолом (2%), крем или лосьон с клотримазолом (1%) применяют 2 раза в сутки. Крем с кетоконазолом можно применять 1 раз в сутки.
   - **б. Кандидоз ногтевых валиков и ногтей.** Местно применяют раствор тимола (2–4%) в абсолютном спирте 2–3 раза в сутки.
2. **Дерматофитии** небольших участков кожи туловища и ног поддаются лечению миконазолом, клотримазолом, галопрогином и толнафтатом в виде крема или мази, применяемых 2 раза в сутки. Крем с кетоконазолом достаточно использовать 1 раз в сутки. Нистатин неэффективен.
3. **Для лечения дерматофитии волосистой части головы, онихомикоза и других распространенных дерматофитий** применяют гризеофульвин внутрь по 0,5–1 г/сут в несколько приемов. Лечение необходимо продолжать до получения отрицательных результатов посева и клинического выздоровления (4–6 нед при поражениях волосистой части головы, 4 нед при поражении кожи туловища, 6–8 мес при поражении ногтей на руках). Заболевания с поражением ногтей на ногах часто вообще не поддаются терапии, но иногда помогает длительное (1–2 года) лечение гризеофульвином и препаратами для местного применения. Головная боль, тошнота и рвота – наиболее частые проявления побочного действия гризеофульвина. На протяжении всего курса лечения следует повторно проводить общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и печеночные пробы. Прием кетоконазола, противогрибкового средства широкого спектра действия, нередко оказывается эффективным при устойчивости к лечению другими средствами или непереносимости гризеофульвина.
4. **Отрубевидный лишай.** Независимо от способа лечения это заболевание рецидивирует.
   - **а. Сульфид селена** в виде 2,5% суспензии втирают в пораженные участки кожи ежедневно по 15 мин в течение 1–2 нед, что позволяет очистить шелушащиеся поверхности. Нарушения пигментации сохраняются долго. Дальнейшее применение препарата (несколько раз в месяц) способно предотвратить рецидивы.
   - **б. Клотримазол**, эконазол, галопрогин, кетоконазол, миконазол и толнафтат эффективны, но стоят дороже.

Ж. Чесотка

1. **Линдан** (гамма-бензил-гексахлорид 1%) в виде мази или лосьона следует наносить на всю поверхность тела, за исключением лица, особенно тщательно на кожные складки и межпальцевые промежутки. Препарат оставляют на ночь, после чего больной должен принять душ и переодеться в чистую одежду. Процедуру повторяют

на следующую ночь. При необходимости лечение повторяют через неделю. **Линдан противопоказан маленьким детям и беременным женщинам.** Применяют также крем с кротамитоном (10%).

2. **Чтобы избежать повторного заражения,** всех, кто имел контакты с больным, нужно обследовать и при показаниях провести курс лечения. Вся одежда и постельное белье должны быть выстираны в очень горячей воде или подвергнуты химической чистке.

3. **Бородавки**
   1. **Обыкновенные бородавки** удаляют методом криотерапии жидким азотом. При необходимости лечение повторяют через несколько недель. Ежедневное лечение препаратом, содержащим салициловую (16,7%) и молочную (16,7%) кислоты в коллодии, довольно действенно и безболезненно, но эффект развивается медленно.
   2. **Подошвенные бородавки** лечат с помощью пластырей, вырезанных по размеру поражения и содержащих салициловую кислоту (40%). Пластырь накладывают ежедневно, фиксируя лейкопластырем; после снятия пластыря удаляют мацерированную кожу. Эффективно также ежедневное смазывание препаратом, содержащим салициловую (16,7%) и молочную (16,7%) кислоты в коллодии.
   3. **Лечение остроконечных кондилом** проводит врач, который наносит на пораженные участки раствор подофиллина (20–25%) в бензоине, избегая попадания препарата на здоровую кожу. Через 4 ч препарат нужно смыть. Могут понадобиться повторные еженедельные аппликации. Эффективна также криотерапия жидким азотом.

Лечение хирургических больных

Риск послеоперационных осложнений при плановых хирургических операциях ниже, чем при экстренных, поскольку общее состояние больного при подготовке к плановой операции можно улучшить с помощью калорийного питания, коррекции метаболических и электролитных сдвигов, устранения гипоксии и анемии. Однако в острых ситуациях опасность промедления с хирургическим лечением обычно перевешивает преимущества, обусловленные стабилизацией состояния больного.

I. **Оценка состояния сердечно-сосудистой системы** (*Med. Clin. North Am.* 71:413, 1987). Риск **периоперационного инфаркта миокарда или смерти,** вызванной сердечно-сосудистыми осложнениями, значительно увеличивается, если имеются следующие факторы: (1) сердечная недостаточность; (2) инфаркт миокарда в течение предшествующих 6 мес; (3) нестабильная стенокардия; (4) желудочковая экстрасистолия с частотой более 5 мин$^{-1}$; (5) частая предсердная экстрасистолия или более сложные нарушения предсердного ритма; (6) возраст выше 70 лет; (7) экстренный характер операции; (8) гемодинамически значимый аортальный стеноз; (9) общее тяжелое состояние. Сочетание любых трех из первых шести перечисленных факторов свидетельствует о 50% вероятности периоперационного инфаркта миокарда, отека легких, желудочковой тахикардии или смерти больного. Наличие одного из трех последних факторов увеличивает риск этих осложнений только на 1%, тогда как любое сочетание двух из трех последних признаков повышает риск до 5–15% (табл. 1-6 и 1-7). Предоперационное обследование и тактика врачей во

время операции должны быть нацелены на устранение этих факторов и уменьшение риска осложнений.

А. Общие мероприятия

1. **Дигоксин** назначают в предоперационном периоде больным с застойной сердечной недостаточностью, требующей длительного лечения. В периоперационном периоде дигоксин показан также больным с предсердной экстрасистолией или пароксизмальной наджелудочковой тахикардией в анамнезе и тем, у кого наджелудочковые аритмии могут привести к осложнениям (пожилой возраст, выраженные клапанные стенозы, хронические заболевания легких).
2. **Мониторинг гемодинамики** с применением катетера, установленного в легочной или периферической артерии, проводят в периоперационном периоде больным с высоким риском осложнений: при анамнестических указаниях на застойную сердечную недостаточность или выявлении ее явных признаков (включая ритм диастолического галопа или набухание яремных вен), при аортальном стенозе, стенокардии или недавно перенесенном инфаркте миокарда. Целесообразен инвазивный мониторинг гемодинамики у пожилых больных, а также при высоком риске интраоперационной артериальной гипотонии (например при операциях на сосудах). Мониторинг следует продолжать в течение 48 ч после операции, то есть до восстановления объема циркулирующей крови.
3. **Частые послеоперационные осложнения**
   - **а. Артериальная гипертония.** Седативная терапия, анальгетики и кислород — наиболее эффективные средства борьбы с артериальной гипертонией в раннем послеоперационном периоде. При тяжелой артериальной гипертонии проводят в/в инфузию нитропруссида натрия или нитроглицерина (см. гл. 4). Эффективны также лабеталол, 20–40 мг в/в; гидралазин, 5–10 мг в/в или в/м; или метилдофа, 250 мг в/в. В связи с тем, что во время и сразу после операции происходит перераспределение жидкости и уменьшение объема циркулирующей крови, в первые 24–48 ч после операции диуретики применять опасно.
   - **б. Желудочковая экстрасистолия.** Прежде всего корректируют нарушения водно-солевого обмена (см. гл. 3). Антиаритмические средства применяют только у больных с нарушениями гемодинамики или при угрожающих жизни аритмиях. Средства выбора — лидокаин или прокаинамид (см. гл. 7).
   - **в. Наджелудочковая тахикардия.** Устраняют провоцирующие факторы, такие как лихорадка, гипоксия и электролитные нарушения; отменяют лекарственные средства, которые могут вызвать тахикардию. При необходимости в предоперационном периоде назначают дигоксин или верапамил. Если у больных нет органических заболеваний сердца, эти средства перед выпиской отменяют.
   - **г. Сердечная недостаточность.** Декомпенсацию вызывает избыточное введение жидкости, поэтому средствами выбора служат диуретики.
   - **д. Инфаркт миокарда** обычно развивается в первые 6 сут после операции и нередко протекает в безболевой форме. ЭКГ следует регистрировать в 1, 3 и 6 сут после операции, особенно у больных с высоким риском инфаркта.

Б. Отдельные состояния

1. **Стенокардия** увеличивает операционный риск. Поэтому плановую

Таблица 1-6. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у больных, которым предстоит экстракардиальная операция[a]

Фактор риска	Баллы
Анамнез	
Возраст выше 70 лет	5
Инфаркт миокарда в предшествующие 6 мес	10
Физикальное исследование	
Ритм галопа (3-й тон) или набухание яремных вен	11
Гемодинамически значимый аортальный стеноз	3
ЭКГ	
Несинусовый ритм или предсердная экстрасистолия на предоперационной ЭКГ	7
Желудочковая экстрасистолия с частотой > 5 $мин^{-1}$ хотя бы один раз	7
Тяжелое общее состояние	3
pO_2 < 60 или pCO_2 > 50 мм рт. ст.	
K^+ < 3,0 или HCO_3 < 20 мэкв/л	
Азот мочевины крови > 50 мг% или креатинин > 3 мг%	
Повышение активности аспартатаминотрансферазы	
Хроническое заболевание печени	
Тяжелое состояние, обусловленное экстракардиальными факторами	
Предстоящая операция	
Абдоминальная, торакальная, операции на аорте	3
Экстренная операция	4
Максимальная сумма баллов	53

[a] После подсчета суммы баллов см. табл. 1-7 для определения риска осложнений в процентах.
По: H. H. Weitz and L. Goldman. *Med. Clin. North Am.* 71:416, 1987.

операцию выполняют после стабилизации состояния (см. гл. 5). Если необходима экстренная операция, показан мониторинг гемодинамики.

2. **Аритмии.** Больные с нарушениями ритма сердца продолжают принимать ранее назначенные антиаритмические средства в подобранных дозах; последний прием — утром перед операцией. Лидокаин с профилактической целью назначают только больным, в прошлом реанимированным после внезапной смерти, и тем, у кого желудочковые аритмии сопровождаются нарушениями гемодинамики. Период полувыведения лидокаина увеличивается под влиянием большинства средств для наркоза, в связи с чем повышается опасность токсического действия препарата. В большинстве случаев следует контролировать концентрацию лидокаина в сыворотке.
3. **Аортальный стеноз.** Больным с подозрением на аортальный стеноз до операции проводят эхокардиографическое исследование. Если выявлен гемодинамически значимый стеноз, сначала протезируют

Таблица 1-7. Риск сердечно-сосудистых осложнений после экстракардиальной полостной операции у больных старше 40 лет

Класс по индексу сердечно-сосудистых осложнений	Сумма баллов	Осложнения отсутствуют или минимально выражены (n=2048)(%)	Угрожающие жизни осложнения[a] (n=60) (%)	Смерть от сердечно-сосудистых осложнений (n=33) (%)
I (n=1127)	0–5	1189 (99)	7 (0,6)	2 (0,2)
II (n=769)	6–12	735 (96)	25 (3)	9 (1)
III (n=204)	13–25	175 (86)	23 (11)	6 (3)
IV (n=41)	≥ 26	20 (49)	5 (12)	16 (39)

[a] К угрожающим жизни осложнениям отнесены периоперационный инфаркт миокарда, отек легких и желудочковая тахикардия.
По: H. H. Weitz and L. Goldman. *Med. Clin. North Am.* 71:416, 1987.

аортальный клапан и только после этого выполняют плановую операцию.

4. **Имплантацию электрокардиостимулятора** выполняют перед плановой операцией при наличии показаний (см. гл. 7). **Зонд-электрод для временной электрокардиостимуляции** устанавливают через вену больным, у которых во время операции может возникнуть преходящая брадикардия, а также тем, кому имплантация электрокардиостимулятора показана, но не проводится из-за высокого риска интраоперационной бактериемии.
5. **Стабильная артериальная гипертония** с диастолическим АД менее 110 мм рт. ст. не повышает риска сердечно-сосудистых осложнений (L. Goldman and D. L. Caldera. *Anesthesiology* 50:285, 1979). Прием гипотензивных средств, особенно β-адреноблокаторов, следует продолжить вплоть до утра перед операцией. Резкая отмена β-блокаторов обычно не представляет опасности, если их прием может быть возобновлен вскоре после операции.
6. **Больным с протезированными клапанами сердца** угрожает бактериальный эндокардит (см. гл. 13) и осложнения, связанные с постоянной антикоагулянтной терапией (см. гл. 17).

II. Легочные осложнения

А. Риск легочных осложнений наиболее велик при острых или хронических заболеваниях легких, у курильщиков, у больных с ожирением, при торакальных или абдоминальных операциях и при наркозе длительностью более 3 ч. Рекомендуют прекратить курение за 3–4 нед до плановой операции.

Б. Предоперационное обследование. Больным с симптомами поражения легких проводят спирометрию, исследование газов артериальной крови, в отдельных случаях – изотопное исследование для выявления участков легких, выключенных из газообмена. Общий наркоз может вызвать бронхоспазм. Поэтому больных бронхиальной астмой и другими заболеваниями, сопровождаемыми бронхоспазмом, перед операцией следует активно лечить бронходилататорами, чтобы максимально улучшить функцию легких.

В. В послеоперационном периоде у больных бронхиальной астмой и хроническими обструктивными заболеваниями легких необходимо

часто контролировать насыщение гемоглобина кислородом, газы артериальной крови и проводить спирометрию. Седативные и наркотические препараты следует использовать с осторожностью, чтобы не допустить угнетения дыхательного центра. В число лечебных мероприятий, применяемых при ателектазах, входит физиотерапия, изменение положения тела, способствующее отхождению мокроты, лечебная гимнастика со специальными упражнениями (глубокое дыхание, искусственный кашель). Для лечения инфекционных осложнений и бронхоспазма могут потребоваться антибиотики и бронходилататоры.

III. **Антикоагулянтная терапия.** Венозные тромбозы чаще всего возникают после больших ортопедических операций. Антикоагулянтная терапия предотвращает тромбоз глубоких вен. Применение антикоагулянтов в малых дозах редко приводит к значительному кровотечению. В последнее время появились сообщения о том, что лечение гепарином с низким молекулярным весом уменьшает частоту кровотечений (*Ann. Intern. Med.* 114:545, 1991).

А. **Режим антикоагулянтной терапии** зависит от характера и объема планируемой операции. В предоперационном периоде или в первые сутки после операции назначают варфарин в такой дозе, чтобы международное нормализованное соотношение составляло 2,0–3,0; малые дозы гепарина (5000–7500 МЕ п/к 2 раза в сутки); или гепарин с низким молекулярным весом (7500 МЕ п/к 2 раза в сутки) (*N. Engl. J. Med.* 324:1865, 1991).

Б. **Ранняя послеоперационная активизация** уменьшает риск тромбоэмболических осложнений.

В. **Больным, которым показан длительный постельный режим,** назначают эластичные чулки, пневматическую компрессию нижних конечностей и гепарин п/к.

Г. **Больным, длительно получавшим антикоагулянты,** их отменяют за 48 ч до операции. Другая схема предусматривает отмену антикоагулянтов за 3–5 сут до операции и одновременное начало введения гепарина в насыщающей дозе, которое прекращают за 4–6 ч до операции. Введение гепарина возобновляют через 12–24 ч после операции, а пероральный прием антикоагулянтов – как только позволит состояние больного после наркоза.

IV. **Больным, постоянно принимающим кортикостероиды,** необходимо вводить гидрокортизон в высокой дозе до и после операции (см. гл. 21).

Лечение глазных болезней

I. **Офтальмологическое обследование**

А. **Физикальное исследование** включает: осмотр глаз и век; определение размера, формы зрачков и их реакции на свет; оценку движений глазных яблок; исследование полей и остроты зрения. Необходимо также исследовать глазное дно.

Б. **Больных с нарушениями зрения** должен обследовать офтальмолог. Внезапное выраженное безболезненное ухудшение зрения требует проведения офтальмологического исследования в ближайшие несколько часов.

В. **Жжение и зуд** обычно наблюдаются при нетяжелых глазных заболеваниях. Больных, жалующихся на ощущение инородного тела, не

проходящее после промывания глаза, следует направлять к специалисту.

Г. **Травма глаза.** Показано экстренное офтальмологическое обследование (см. п. **IV**).

II. **Гиперемия глаза** — частая причина обращения к врачу. Дифференциальный диагноз проводят между конъюнктивитом, повреждением или язвой роговицы, инородным телом, глаукомой, внутриглазной инфекцией, воспалением радужной оболочки или склеры. Если одновременно снижается острота зрения, больного следует направить к офтальмологу. Это относится и к больным с повреждением или язвой роговицы, острой глаукомой, внутриглазной инфекцией, воспалением радужной оболочки или склеры.

А. **Конъюнктивит** — это воспаление (в частности, инфекционное) слизистой оболочки глаза, проявляющееся зудом, жжением и отделяемым из глаза при отсутствии боли и ухудшения зрения. Конъюнктивит может поражать один глаз, но обычно через 1–2 сут становится двусторонним в результате переноса возбудителя или аллергена в другой глаз.

1. **Вирусный конъюнктивит,** как правило, характеризуется водянистым отделяемым, околоушной аденопатией, другими проявлениями вирусной инфекции или недавним контактом с больными вирусной инфекцией. Заболевание в большинстве случаев продолжается не более 7–10 сут. Больным рекомендуют не контактировать с другими людьми, стараться избегать переноса инфекции на здоровый глаз, а также всегда иметь при себе пластиковый пузырек с глазными каплями. При затяжном течении конъюнктивита больного следует направить к офтальмологу.
   а. **Холодные компрессы** приносят облегчение.
   б. **Глазные капли,** заменяющие слезную жидкость, также могут принести некоторое облегчение.
   в. **Средства, уменьшающие отек конъюнктивы,** в частности нафазолин или тетрагидрозолин, достаточно эффективны, однако применять их, как правило, не рекомендуют из-за частых проявлений побочного действия (синдром отмены в форме реактивной гиперемии и гиперчувствительность).
2. **Бактериальный конъюнктивит** проявляется гнойным отделяемым.
   а. **Мазки и посевы** необходимо произвести до начала лечения.
   б. **Сульфацетамид,** применяемый в виде 10% глазных капель каждые 3 ч в дневное время или в виде мази 4 раза в сутки, в большинстве случаев приводит к излечению. При неэффективности лечения местно применяют тобрамицин или гентамицин.
   в. **При гонококковом** конъюнктивите парентерально вводят антибиотики.
   г. **При тяжелом** течении и неэффективности терапии следует обратиться к офтальмологу.
3. **Аллергический конъюнктивит** проявляется зудом, белым слизистым отделяемым и отеком конъюнктивы. Больных беспокоит также обильное отделение слизи из носа, чихание, чувство щекотания в носу и симптомы поражения верхних дыхательных путей. Заболевание характеризуется сезонными обострениями.
   а. **Комбинированные препараты нафазолина и антигистаминного средства** (например бромфенирамина) в виде глазных капель способствуют уменьшению зуда.

б. Стероиды не показаны ни для приема внутрь, ни в виде глазных капель.

в. Антигистаминные средства способствуют уменьшению зуда.

4. **Конъюнктивит, возникающий как проявление побочного действия лекарственных средств,** нередко имитирует вирусное или аллергическое воспаление. Наиболее частые причины – антибиотики, противоотечные глазные капли, растворы для контактных линз и глазные косметические средства. Лечение сводится к устранению этиологического фактора.

Б. Повреждение роговицы бывает следствием травмы или инфекции.

1. **Поверхностное повреждение роговицы и конъюнктивы** выявляют с помощью окраски флуоресцеином.

а. Стерильную флуоресцеиновую полоску закладывают под нижнее веко. Флуоресцеин распространяется по поверхности глаза со слезами. Через 1 мин полоску извлекают и глаз промывают стерильным физиологическим раствором или глазными каплями. Дефекты конъюнктивы и роговицы окрашиваются в ярко-зеленый цвет.

б. Мелкие дефекты следует увлажнить, смазать глазной мазью и закрыть специальной наклейкой. **В течение 24 ч больного должен проконсультировать офтальмолог.**

в. Поверхностные повреждения, вызванные частицами растительного происхождения или грязевыми частицами, заживают дольше, поэтому, чтобы не пропустить инфекционного осложнения, больного до полного выздоровления должен ежедневно осматривать офтальмолог.

г. Местное применение кортикостероидов и анестезирующих глазных капель при лечении поверхностных повреждений роговицы и конъюнктивы противопоказано.

2. **Язвы и обширные поверхностные повреждения роговицы** требуют экстренной диагностики и лечения.

а. Бактериальная язва – это по существу абсцесс роговицы, характеризующийся ее помутнением или появлением на ней белесых участков. **Зрение ухудшается,** однако боль возникает не всегда. Почти во всех случаях удается выявить предрасполагающие факторы, в частности нелеченые поверхностные повреждения, неоправданное применение препаратов, содержащих кортикостероиды, ношение контактных линз, нарушение функции век или сахарный диабет. **Больного следует немедленно направить к офтальмологу.** Целесообразно сделать посев с роговицы, однако назначать антибиотики не следует, пока больной не будет осмотрен специалистом. **Глазные капли, содержащие кортикостероиды, нельзя назначать ни при каких обстоятельствах.**

б. Кератит, вызываемый вирусом простого герпеса, развивается вследствие реактивации латентного вируса в тройничном нерве. При осмотре выявляют гиперемию глаза, ухудшение зрения и древовидную язву роговицы. Эффективна местная терапия противовирусными препаратами; однако выявить повреждение роговицы без офтальмологического инструментария бывает трудно, поэтому, если возникает предположение о герпетическом кератите, больного следует направить к офтальмологу.

III. Заболевания наружных отделов глаза и век

А. Блефарит – воспаление (иногда инфекционное) края века. Зрение остается нормальным, однако больной жалуется на зуд, жжение,

расчесы век и появление на них отделяемого. При осмотре отмечается шелушение, корочки и слипание век. **Лечение** включает теплые компрессы 4 раза в сутки, гигиену век (очищение их краев с помощью разбавленного шампуня) и наложение глазной мази с сульфацетамидом 2 раза в сутки. На консультацию к офтальмологу направляют только тех больных, состояние которых не улучшается.

Б. Ячмень — острая гнойная инфекция желез края век. Хроническое гранулематозное воспаление сальных желез века называют халазионом. Лечение аналогично таковому при блефарите. Если улучшения не отмечается, больного направляют к офтальмологу.

В. Кератопатия, вызываемая внешними воздействиями, например высыхание роговицы с последующей инфекцией, развивается при некоторых заболеваниях вследствие неполного смыкания век. Веки можно сомкнуть с помощью лейкопластыря или специальной липкой ленты; назначают также средства, уменьшающие сухость роговицы, или глазные мази с антибиотиками, которые накладывают каждые 2 ч. Если это лечение не дает эффекта, необходимо офтальмологическое обследование для решения вопроса о использовании влажной камеры или хирургического сужения глазной щели.

Г. Сухость глаз у больных с сухим кератоконъюнктивитом (например при синдроме Шегрена, атрофии вспомогательных слезных желез в пожилом возрасте) усугубляется под воздействием ветра, холодного воздуха и дыма. **Искусственные заменители слез** (Hypotears, Tears Naturale), назначаемые 4 раза в сутки и чаще, обычно приносят временное облегчение. Больного направляют к офтальмологу только в случаях безуспешного лечения.

Д. Уход за контактными линзами

1. **Мягкие линзы** временно хранят в физиологическом растворе. Больной не должен пользоваться линзами, если они не были достаточно простерилизованы.
2. **Жесткие линзы** хранят сухими или в физиологическом растворе и используют после тщательного промывания.

Е. Уход за глазным протезом. Протез извлекают (по крайней мере еженедельно), промывают водой с мягким мылом (детский шампунь) и ополаскивают перед тем, как вновь поместить в глазницу. Извлечение протеза на длительный срок (например на несколько недель) может привести к уменьшению объема глазницы и несоответствию размеров глазницы и протеза.

IV. Травма глаза

А. Тяжелые повреждения. Химические повреждения, разрыв глазного яблока (разрыв роговицы) и кровоизлияние в переднюю камеру глаза угрожают потерей зрения и требуют немедленного вмешательства (*N. Engl. J. Med.* 325:408, 1991).

1. **При химических повреждениях** (особенно вследствие воздействия щелочей) необходимо немедленно промыть глаз большим количеством физиологического раствора или воды, после чего направить больного к офтальмологу.
2. **Разрыв глазного яблока** иногда трудно диагностировать без применения специальных методов. Зрение может оставаться нормальным. Пострадавшие, которые в момент получения травмы работали молотком или подобными инструментами, должны быть тщательно обследованы. Необходимо исключить внутриглазное инородное тело с помощью КТ или обычного рентгеновского снимка глазницы. Следует назначить пострадавшему антибиотики широкого спе-

ктра действия. До проведения офтальмологического исследования глаз должен быть защищен металлической пластинкой.

3. **Тупая травма глазного яблока** нередко приводит к кровоизлиянию в переднюю камеру глаза, воспалению радужной оболочки, отслойке сетчатки, разрыву внутриглазных тканей и глаукоме. Кровоизлияние и потеря зрения диктуют необходимость срочного офтальмологического обследования.

Б. **Мелкие травмы**

1. **Поверхностные инородные тела** удаляют влажным тампоном. Иногда необходима местная анестезия.
2. **Поверхностные повреждения роговицы** (см. п. **II.Б**).

V. **Глаукома** бывает двух видов.

А. **Открытоугольную глаукому** обычно лечат глазными каплями; иногда показано лазерное или хирургическое лечение.

Б. **Закрытоугольная (узкоугольная) глаукома** иногда поддается излечению с помощью лазерной иридэктомии, однако чаще больные нуждаются и в лекарственном лечении.

В. **Острые приступы закрытоугольной глаукомы** изредка развиваются вследствие искусственного расширения зрачка. Такие приступы обычно возникают через несколько часов после закапывания препаратов, расширяющих зрачок.

1. **Этого осложнения можно избежать,** если использовать для расширения зрачка слабые лекарственные средства, например 2,5% раствор неосинерфина или 0,5% раствор тропикамида по 1 капле.
2. **Острый приступ закрытоугольной глаукомы** требует немедленного приема ацетазоламида, 250 мг внутрь, и применения глазных капель, суживающих зрачок, например 4% раствора пилокарпина (2 капли каждые 15 мин).
3. **Осмотр офтальмолога** должен быть произведен в течение ближайших 12 ч.

Д. **Многие средства, применяемые для лечения глаукомы,** могут оказывать системное побочное действие (см. п. **X**). При необходимости отмены препарата следует получить рекомендации офтальмолога по назначению другого средства.

VI. **Поражение глаз при сахарном диабете** (см. гл. 20).

VII. **У больных с иммунодефицитом** часто возникают поражения глаз.

А. **Ретинит** проявляется неспецифическими зрительными нарушениями с последующей потерей зрения.

1. **Кандидозный ретинит** возникает как проявление диссеминированной грибковой инфекции. Он развивается у 40% больных, имевших хотя бы в одном посеве крови грибковый рост. Если заболевание выявлено рано, проводят лечение амфотерицином в/в. В тяжелых случаях приходится прибегать к удалению стекловидного тела и внутриглазным инъекциям противогрибковых препаратов. **Всех больных с иммунодефицитом и жалобами на расстройство зрения или положительным результатом посева крови на грибы рода *Candida* направляют на офтальмологическое обследование**.
2. **При цитомегаловирусном ретините** показано в/в, а иногда и внутриглазное введение ганцикловира.
3. **Другие инфекции,** такие как токсоплазмоз, сифилис, бактериальные эмболы и патогенные грибы, редко вызывают ретинит, который в этих случаях потенциально излечим.

Б. **К поражениям глаз, вызываемым вирусом *varicella zoster,*** относятся

кератит, увеит, ретинит, неврит зрительного нерва и воспаление глазницы.

1. **Ацикловир,** 200 мг внутрь 5 раз в сутки в течение 10 сут, уменьшает риск поражения глаз у больных с нормальным иммунитетом, если терапия начата в первые 7 сут от появления кожных высыпаний.
2. **Глазная мазь с антибиотиком,** накладываемая на пузырьки, расположенные на веках, способна предотвратить бактериальную суперинфекцию.
3. **Местное и системное применение стероидов** показано в отдельных случаях для подавления воспалительного процесса.

VIII. Отек зрительного нерва вызывают многие патологические процессы, которые дифференцируют на основе исследований остроты и полей зрения и выявления нарушений зрачковых рефлексов.

А. Отек сосков зрительных нервов всегда бывает двусторонним; при этом зрение, а также состояние зрачков и зрачковые рефлексы не нарушаются.

Б. Нейропатия зрительного нерва обычно бывает односторонней и характеризуется снижением остроты зрения и нарушением зрачковых рефлексов.

1. **Ишемическая нейропатия зрительного нерва** возникает в результате нарушения его кровоснабжения. Она бывает двух видов.
   - **а. Нейропатия зрительного нерва как следствие артериита** (например гигантоклеточного) возникает при гранулематозных васкулитах. Это заболевание ведет к стремительной потере зрения. Диагноз предполагают на основании увеличения скорости оседания эритроцитов и подтверждают результатами биопсии височной артерии. Нейропатия — частое осложнение **ревматической полимиалгии.** Всех больных с этим заболеванием при снижении зрения, нарушении функции жевательных мышц по типу перемежающейся хромоты, болезненности при пальпации волосистой части головы и челюсти немедленно направляют к офтальмологу. **Преднизон,** 100 мг внутрь 1 раз в сутки, во многих случаях предотвращает поражение другого глаза; если врач предполагает, что у больного возможна эта форма нейропатии, лечение нужно начинать немедленно (т. е. после определения скорости оседания эритроцитов, но до биопсии). Лечение можно прекратить через 7—10 сут, если при биопсии поражения височной артерии не выявлено. Высокие дозы кортикостероидов (например метилпреднизолон, 1—2 г/сут) изредка восстанавливают зрение пораженного глаза.
   - **б. Нейропатия зрительного нерва, не связанная с артериитом,** часто обусловлена артериальной гипертонией. Эта форма нейропатии аналогична завершенному инсульту и не требует лечения.
2. **Неврит зрительного нерва** обычно носит идиопатический характер, хотя весьма вероятна его связь с рассеянным склерозом. Методы эффективного лечения не разработаны.
3. **К другим причинам нейропатии** относятся злокачественная артериальная гипертония, патологические процессы в глазнице, приводящие к сдавлению зрительного нерва, внутриглазные заболевания, токсические и инфильтративные поражения зрительного нерва; во всех подобных случаях необходимо офтальмологическое обследование.

IX. Лекарственные средства, используемые в офтальмологии

А. Антимикробные средства для лечения глазных болезней выпуска-

ются в виде капель или мазей. Чаще всего применяют препараты, содержащие 10% сульфацетамида натрия, — глазные капли (2 капли каждые 3 ч в дневное время) или мазь (4 раза в сутки). Аналогичный эффект оказывает полиспориновая мазь (действующие компоненты — полимиксин и бацитрацин). Тобрамицин и гентамицин в каплях используют только по показаниям. Следует избегать применения неоспориновой мази, вызывающей реакции гиперчувствительности глаз, а также сочетания стероидных препаратов с антибиотиками.

Б. Стероиды для местного применения должен назначать только офтальмолог. Они могут привести к развитию катаракты, глаукомы, перфорации глаза и обострению инфекций.

В. Капли для расширения зрачка содержат 0,5% тропикамида; 1 капли обычно достаточно для проведения прямой офтальмоскопии в палате. Обычно используют 3 капли 1% тропикамида и 2,5% фенилэфрина.

Г. Искусственные слезы используются в качестве заместительной терапии. Ряд препаратов выдается без рецепта.

Д. Противоотечные глазные средства. Тетрагидрозолин и нафазолин — широко применяемые мягкодействующие адренергические средства; их выпускают в комбинации с офтальмологическим антигистаминным препаратом (бромфенирамином) или с фенилэфрином. Они сужают поверхностные сосуды и уменьшают раздражение. Передозировка может приводить к гиперсенсибилизации и реактивной гиперемии. Расширение зрачка иногда вызывает острый приступ закрытоугольной глаукомы.

Х. Проявления системного побочного действия глазных средств. Офтальмологические средства нередко вызывают неприятные ощущения, причина которых остается нераспознанной. Ниже перечислены проявления токсического действия этих средств, с которыми часто встречается терапевт.

А. Холинергические средства, применяемые при глаукоме (пилокарпин, карбахол, пилогель, пилосертс) обычно вызывают тупую боль в лобной области. Изредка побочное действие проявляется отделением жидкой слизи из носа, слюнотечением, неприятными ощущениями в животе и желудочно-кишечными нарушениями, а в редких случаях и симптомами поражения ЦНС.

Б. Антихолинэстеразные средства, применяемые при глаукоме и косоглазии (эхотиофат, изофлурофат), вызывают такие же побочные действия, как и холинергические препараты. Симптомы могут быть идентичны тем, которые наблюдаются при отравлении фосфорорганическими соединениями. У многих больных возникают умеренные проявления, в первую очередь парестезии. **Токсическое действие** значительно чаще проявляется у фермеров и других людей, имеющих контакт с инсектицидами. Эхотиофат ингибирует псевдохолинэстеразу крови. Поэтому его **необходимо отменять за несколько недель до хирургических операций,** чтобы избежать интоксикации сукцинилхолином. При необходимости определяют активность холинэстеразы эритроцитов.

В. Адренергические средства, применяемые при глаукоме (адреналин, дипивефрин), способны вызвать симпатическую активацию и оказать побочное действие на сердечно-сосудистую систему, в первую очередь аритмогенное. Дипивефрин — неактивное вещество, превращается в активное главным образом в глазу, в связи с чем его применение относительно безопасно.

Г. Бета-адреноблокаторы, используемые при глаукоме (тимолол, лево-

бунолол, бетаксолол) всасываются через слизистую оболочку глаза, и у многих больных после их местного применения отмечается значительная концентрация лекарственного вещества в плазме. К типичным проявлениям **побочного действия** относятся бронхоспазм, брадикардия, сердечная недостаточность, ухудшение настроения и неврологические расстройства. Бетаксолол, будучи кардиоселективным препаратом, вызывает меньше побочных эффектов.

Д. Ингибиторы карбоангидразы, применяемые при глаукоме (ацетазоламид, метазоламид), почти всегда вызывают метаболический ацидоз и парестезии, довольно часто — ухудшение настроения, утомляемость, анорексию, желудочно-кишечные расстройства, в том числе диарею. Препараты могут способствовать камнеобразованию в почках и не должны применяться у больных с почечно-каменной болезнью. Имеются сообщения о медикаментозной апластической анемии. Метазоламид вызывает менее выраженный метаболический ацидоз, чем ацетазоламид.

Е. Циклоплегические средства (атропин, скополамин, циклопентолат) применяют при увеите. Все они — холинолитики, способные оказать системное побочное действие. Изредка наблюдаются приливы крови к лицу, нарушение ориентации, желудочно-кишечные расстройства и тахикардия. У грудных детей чаще возникает системное побочное действие этих препаратов, применяемых при офтальмологическом обследовании.

Ж. Адреномиметики, используемые для расширения зрачка (фенилэфрин), могут в значительном количестве попасть в системный кровоток. У небольшого числа больных применение 10% раствора фенилефрина вызывает повышение АД. В отдельных сообщениях описаны геморрагические осложнения гипертонического криза, связанные с применением фенилефрина.

XI. Предоперационное обследование офтальмологических больных. Большинство хирургических операций на глазу проводится под местной ретробульбарной анестезией. Поскольку операции на сетчатке и глазнице могут длиться 2—6 ч и часто требуют наркоза, важно оценить риск сердечно-сосудистых осложнений (см. табл. 1-6 и 1-7). К числу **осложнений, связанных с применением средств для местной анестезии,** относятся судороги, артериальная гипотония, брадикардия, шок и угнетение или остановка дыхания. Коагулопатии иногда осложняются потенциально опасными ретробульбарными кровотечениями.

2 Лечебное питание

М. Левин

Сокращения:
СНП суточные нормы питания
ППП полное парентеральное питание

Основные положения

I. **Питательные вещества** должны поступать в организм в необходимых количествах, в противном случае появляются признаки их дефицита. В табл. 2-1 приведены рекомендуемые СНП и перечислены синдромы дефицита питательных веществ. Длительный опыт применения парентерального питания позволил выявить вещества, необходимые в минимальных количествах. Потребности в питательных веществах, получаемых с пищей (и соответственно СНП), обычно выше, чем при парентеральном питании, что объясняется большей биодоступностью вводимых парентерально компонентов пищи.

II. **Источники питательных веществ.** Часть ежедневной потребности в некоторых питательных веществах может удовлетворяться за счет их высвобождения из депо организма. Истощение запасов питательного вещества зависит от баланса между скоростью поступления данного вещества, с одной стороны, и скоростью его химического превращения и выведения — с другой, а также размерами депо. Истощение депо свидетельствует об устойчивом отрицательном балансе и иногда сопряжено с определенными заболеваниями (например дефицит железа — один из показателей хронической кровопотери через желудочно-кишечный тракт). Необходимость дополнительного введения того или иного питательного вещества зависит от степени истощения его депо. Так, суточная потребность в некоторых витаминах и минеральных веществах незначительна, а их запасы в организме относительно велики (пример — кобаламин), поэтому включение таких веществ в диету (при обычных сроках госпитализации) не обязательно.

III. **Потребности организма в белках и энергии** восполняются белками, углеводами и жирами.

A. **Энергетические потребности** необходимо удовлетворять ежедневно. Часть калорий поступает в организм извне (энтеральным или парентеральным путем), другая часть высвобождается при метаболизме эндогенных субстратов. Если не требуется снижения или прибавки веса, поступление энергии должно равняться энергетической потребности. Суточную потребность в энергии рассчитывают как сумму основного обмена и энергетических затрат на физическую активность плюс дополнительно 10%.

1. **Основной обмен** — это потребность в энергии в состоянии покоя; она коррелирует с площадью поверхности тела (см. прилож. И).
2. **Энергозатраты на физическую активность** могут сильно варьировать; это — основной компонент суточной потребности в энергии у

физически активных людей. Расходы энергии при малоподвижном образе жизни – обычно 400–800 ккал/сут, при легкой физической работе – 800–1200 ккал/сут, при умеренной физической работе – 1200–1800 ккал/сут и при продолжительных тяжелых физических нагрузках – 1800–4500 ккал/сут.

3. **Для метаболизма и утилизации пищи** требуются дополнительные калории. Это учитывают путем добавления 10% к сумме основного обмена и энергозатрат на физическую активность.
4. **Энергетические потребности во время болезни.** Скорость метаболизма у больных изменяется. Так, с увеличением температуры тела на один градус она возрастает на 13%. Энергозатраты на физическую активность у госпитализированных больных чрезвычайно низки. Поэтому их суточную потребность в энергии можно считать близкой к основному обмену, который, в свою очередь, определяется активацией метаболизма вследствие болезни, т. е. степенью метаболического стресса (табл. 2-2). Большинство госпитализированных больных нехирургического профиля находятся в состоянии умеренного метаболического стресса. Более точное определение уровня основного обмена у тяжелых больных проводят с помощью непрямой калориметрии или путем расчета потребления кислорода по данным, полученным с помощью термодилюции, если в легочной артерии установлен катетер (см. гл. 9).

Б. Потребность в белках. В организме нет запасов белка: все белки выполняют ту или иную функцию. Поэтому отрицательный белковый баланс, даже кратковременный, приводит к серьезным нарушениям. Потребность в белках выражают обычно величиной потребности в белковом азоте. Потребность в белках можно примерно определить, умножив потребность в азоте на 6,25.

1. Потребность в белках для здорового взрослого человека **в обычных условиях** составляет в среднем 0,75 г/кг веса.
2. При потерях белка через желудочно-кишечный тракт (диарея, отсос содержимого желудка через назогастральный зонд, экссудация), кожу (шелушении), ожоговые поверхности и открытые раны потребность в белках возрастает. Часть этих потерь можно измерить. **При заболеваниях** потребность в белках, как правило, увеличивается. Это увеличение определяется степенью метаболического стресса (табл. 2-2).
3. **Положительный энергетический баланс** – необходимое условие эффективной утилизации поступающих белковых субстратов в синтезе новых белков. Энергетические затраты, связанные с метаболическим стрессом, также приведены в табл. 2-2.

IV. Оценка питания

А. Микрокомпоненты диеты. Обычно проводят определение основных минеральных веществ (Na, K, Ca, P, Mg, Fe, Zn), витамина B_{12} и фолиевой кислоты. Разработаны методы определения и других микрокомпонентов диеты (подробное обсуждение – см. D. H. Alpers, R. E. Clouse, W. F. Stenson. *Manual of Nutritional Theurapeutics* (2nd ed.). Boston: Little, Brown, 1988). Содержание минеральных веществ (за исключением железа) в плазме крови не всегда коррелирует с их запасами в организме, поэтому выявить дефицит минеральных компонентов можно лишь с учетом клинической картины (см. табл. 2-1).

Б. Макрокомпоненты. При оценке адекватности питания по калорийности и белку основное внимание уделяют запасам жира в организме (источник энергии) и белка (белки внутренних органов и скелетных

Таблица 2-1. Питательные вещества и признаки их дефицита

Компонент питания	Суточные нормы питания[a]	Признаки дефицита
Калории	См. «Основные положения», п. **III.A**	Снижение веса (кахексия)
Белок	0,75–0,80 г/кг	Слабость, изменения ногтей и волос, отеки (квашиоркор)
Витамины		
Тиамин (витамин B_1)	1,1 (1,5) мг	Анорексия, слабость, быстрая утомляемость, парестезии, сердечная недостаточность, мозжечковые нарушения, энцефалопатия Вернике (бери-бери)
Рибофлавин (витамин B_2)	1,3 (1,7) мг	Раздражение губ и языка, ангулярный стоматит, шелушение кожи и себорейный дерматит, анемия
Пантотеновая кислота	4–7 мг	Утомляемость, парестезии, слабость, жжение в стопах
Никотиновая кислота (витамин PP)	15 (19) мг	Дерматиты, болезненность языка, ангулярный стоматит, диарея, головная боль, нервно-психические нарушения (пеллагра)
Пиридоксин (витамин B_6)	1,6 (2,0) мг	Себорейный дерматит, хейлоз, глоссит, анемия, периферические невриты
Биотин (витамин H)	30–100 мкг	Облысение, дерматиты
Фолиевая кислота	180–200 мкг	Утомляемость, раздражение языка, анемия, язвенный стоматит, тошнота
Кобаламин (витамин B_{12})	2 мкг	Нарастающая слабость, вялость, глоссит, парестезии, онемение нижних конечностей, анорексия, диарея, выпадение волос, депрессия (пернициозная анемия)
Аскорбиновая кислота (витамин C)	60 мг	Слабость, раздражительность, гингивит, боли в суставах, расшатывание зубов, кровоточивость (цинга)
Витамин A	800 (1000) РЭ	Куриная слепота
Витамин D	5 мг[б]	Тетанус, мышечная слабость, нарушения роста костей (рахит), остеопения (остеомаляция, остеопороз)
Витамин E	8 (10) МЕ	Снижение рефлексов, нарушения походки, парез глазодвигательных мышц, другие неврологические симптомы, гемолитическая анемия
Витамин K	65 (80) мкг	Капиллярная кровоточивость
Минеральные вещества[в]		
Натрий	500 мг	См. гл. 3 и 23
Калий	2000 мг	
Кальций	800 мг	
Фосфор	800 мг	
Магний	350 мкг	
Йод	150 мкг	Симптомы гипотиреоза

Таблица 2-1. Продолжение

Компонент питания	Суточные нормы питания[а]	Признаки дефицита
Хром	50–200 мкг	Снижение толерантности к глюкозе и нарушение высвобождения жирных кислот (отмечается при длительном ППП)
Железо	10 (15) мг	Анемия, ангулярный стоматит, атрофия сосочков языка, ложкообразные ногти (койлонихия)
Марганец	2–5 мг	Атаксия, замедление роста, снижение репродуктивной функции (у лабораторных животных)
Медь	1,5–3,0 мг	Нейтропения, анемия, диарея, те же изменения костей, что при цинге
Цинк	15 (12) мг	Сыпь на лице и конечностях, кожные язвы, облысение, спутанность сознания, апатия, депрессия, потеря вкусовых ощущений
Фтор	1,5–4 мг	Неизвестны
Селен	70 (55) мкг	Мышечная слабость, признаки сердечной недостаточности
Молибден	75–250 мкг[г]	Неврологические нарушения, повышение уровня метионина и снижение мочевой кислоты в крови, повышение экскреции мочевой кислоты
Жирные кислоты		
Линолевая кислота	2–4% суточной нормы калорий	Сухость и шелушение кожи, сухость волос, облысение, диарея
Линоленовая кислота	0,5% суточной нормы калорий	Онемение, парестезии, слабость, нечеткость зрения

РЭ – ретинольный эквивалент = 1 мкг ретинола; ППП - полное парентеральное питание

[а] По «Рекомендуемым суточным нормам питания (СНП)», либо (при отсутствии данных в этом документе) – минимальная потребность. Некоторые величины зависят от пола, веса, физической активности и потребности в калориях. Данные относятся к среднестатистическому человеку 25–50 лет. В случае того или иного дефицита нужны более высокие дозы для его устранения. В скобках – СНП для женщин, если они отличаются от СНП для мужчин.

[б] В виде холекальциферола, 5 мкг = 200 МЕ витамина D.

[в] Другие микроэлементы (кобальт, кадмий, мышьяк, кремний, ванадий, никель) – необходимые компоненты рациона лабораторных животных, но их роль в питании человека остается невыясненной.

[г] Рекомендуемая доза для в/в введения. Суточная норма приема этого элемента внутрь не установлена, а сама потребность в нем остается спорной.

мышц). Обычно используют параметры, характеризующие жировые запасы (толщина кожной складки над трицепсами, вес больного в сравнении с обычным или идеальным), белковый обмен скелетных мышц (окружность предплечья, экскреция креатинина с мочой), содержание и функцию белков плазмы крови (альбумин, трансферрин, иммунологические показатели). Такая оценка помогает определить, нужно ли начинать интенсивное лечебное питание. Иногда из-за пониженного питания больного приходится отменять хирургическую

Таблица 2-2. Энергетические потребности взрослого больного в зависимости от степени метаболического стресса

Метаболический стресс	Пример заболевания	Суточная потребность	
		энергия (ккал/кг)	белок (г/кг)
Легкий	Плановая госпитализация, нетяжелые инфекции	25	0,6–0,8
Умеренный	Переломы, тяжелые инфекции, гипертиреоз	35	0,8–1,0
Тяжелый	Тяжелые ожоги, комбинированные поражения	45	1,0–1,5

операцию. Показатели, используемые для оценки недостаточности питания, приведены в табл. 2-3. При неопределенных результатах скрининга проводят более подробное обследование.

Специализированное питание

I. Белковые и калорийные препараты для приема внутрь

А. Показания. Благодаря специализированности и широкому ассортименту, препараты для приема внутрь широко применяют по следующим показаниям.

1. **В качестве сбалансированных пищевых добавок** для больных с отрицательным балансом (например при анорексии) или для спортсменов при увеличении потребности в питании;
2. **Для увеличения пищевой ценности ограниченных диет,** в частности диет с измененной консистенцией, включая жидкие, механически щадящие (облегченные) и низкобалластные диеты.

Б. Имеющиеся в продаже готовые препараты обеспечивают суточную потребность либо в белках, либо в калориях, либо и в том и другом. Питательные характеристики некоторых из наиболее доступных продуктов перечислены в табл. 2-4 и 2-5.

1. **Особенности готовых препаратов,** которые следует учитывать при назначении.
   - **а. Содержание лактозы.** Большинство препаратов не содержат лактозы во избежание осложнений в случае ее непереносимости.
   - **б. Содержание жиров** варьирует. Высококалорийные препараты, как правило, обогащены жирами. Жиры, кроме того, снижают общую осмоляльность продукта. Для большинства больных ограничения потребления жиров не требуется.
   - **в. Осмоляльность** ниже у тех продуктов, калорийность которых обеспечивается жирами и сложными углеводами. Осмоляльность важно учитывать, если препарат используется в больших количествах, ибо, чем она выше, тем вероятнее побочные воздействия на желудочно-кишечный тракт.
   - **г. Балласт.** Препараты, в изготовлении которых не использована смесь пищевых продуктов, бедны клетчаткой и, следовательно, дают меньше шлаков по сравнению с нормальной сбалансиро-

Таблица 2-3. Оценка недостаточности питания по белку и калориям

Показатель	Признаки значительного истощения
Изменение веса у взрослых	
Снижение веса за последний 1 мес	≥ 5%
Снижение веса за последние 6 мес	≥ 10%
Альбумин сыворотки	≤ 2,8 г%
Трансферрин сыворотки[а]	≤ 150 мг%
Абсолютное число лимфоцитов	≤ 1200/мкл

[а] Определяют по общей железо-связывающей способности сыворотки.
По: D.H.Alpers, R.E.Clouse, and W.F.Stenson *Manual of Nutritional Theurapeutics* (2nd ed.). Boston: Little, Brown, 1988. P.176.

ванной диетой. Самые низкобалластные препараты не содержат цельных (негидролизованных) белков (для ускорения всасывания) и в них мало жира. С другой стороны, разработаны добавки с высоким содержанием волокон (например Jevity, Enrich), предназначенные для больных, нуждающихся в высокобалластной диете (например при синдроме раздраженной кишки).

   д. Препараты для полноценного питания включают как микродобавки (витамины и минеральные вещества), так и источники белка и калорий. В 1500—2000 мл такого продукта содержатся все питательные вещества в количествах, обеспечивающих нормы диетического питания.

2. **Масла, содержащие триглицериды** со среднецепочечными жирными кислотами (8—10 атомов углерода), всасываются в кишечнике без панкреатического гидролиза и в отсутствие желчных солей. Больным с недостаточностью поджелудочной железы или нарушением кишечного всасывания жиров вследствие холестаза такое питание полезно ввиду его калорийности. Калорийность масел — около 8,3 ккал/г (или 115 ккал в столовой ложке). Обычно назначают 3—4 столовые ложки в сутки, т. е. 400 ккал/сут.
3. **Препараты с измененным аминокислотным составом** применяют при заболеваниях почек и печени.
   а. Препараты, используемые при печеночной недостаточности (Hepatic-Aid, Travasorb Hepatic), содержат больше разветвленных аминокислот, чем ароматических. Благодаря такому составу препаратов их использование положительно сказывается на проявлениях энцефалопатии, но, видимо, не влияет на течение заболевания печени. Поскольку содержание других питательных веществ в этих препаратах варьирует, следует внимательно читать информационные вкладыши, если предполагается использовать препарат как основной источник питания. Обычно назначают 2—4 готовых пакета в сутки.
   б. Препараты, используемые при почечной недостаточности (Amin-Aid, Travasorb Renal), содержат повышенное количество незаменимых аминокислот, относительно немного белка (высокое соотношение калории/белок) и строго ограниченное количество электролитов. Сочетание препарата, содержащего незаменимые аминокислоты, с низкобелковой диетой позволяет продлить период консервативного лечения у больных с хрони-

Таблица 2-4. Питательные характеристики типичных белково-калорийных препаратов, не содержащих лактозы

Препарат	Характеристика	ккал/100 мл	мОсм/кг H_2O	Белок (г/100 мл)	Объем (мл), удовлетворяющий СНП США по витаминам и минеральным веществам
Стандартные					
Ensure	Низкобалластный, ВД	106	470	3,7	1887
Isocal	Изотонический, низкобалластный	106	270	3,4	2000
Osmolite	Изотонический, низкобалластный	106	300	3,7	1887
Osmolite HN	Изотонический, низкобалластный	106	300	4,4	1321
Precision[a] LR (порошок)	Низкобалластный	110	510	2,6	1710
Sustacal	Низкобалластный	100	650	6,1	1080
Enrich	С высоким содержанием растительных волокон	110	480	4,0	1391
Jevity	Изотонический, с высоким содержанием растительных волокон	106	310	4,4	1321
Малообъемные					
Ensure Plus	Низкобалластный, ВД	150	690	5,5	1420
Magnacal	Низкобалластный, ВД	200	590	7,0	1000
Специализированные					
Pulmocare (малообъемный)	Низкобалластный, с высоким содержанием жиров, ВД	150	490	6,3	947
Vital HN	Элементный, с частично гидролизованным белком, с низким содержанием жира, низкобалластный, ВД	100	500	4,2	1500
Isotein HN	Изотонический, низкобалластный, с высоким содержанием азота, ВД	120	300	6,8	1770
Travasorb Hepatic	Низкобалластный, с высоким содержанием разветвленных аминокислот	110	600	2,9	2000
Travasorb[a] Renal (порошок)	Низкобалластный, без электролитов и жирорастворимых витаминов	135	590	2,3	2100

ВД — вкусовые добавки

[a] Значения для порошков соответствуют их концентрированному раствору.

Таблица 2-5. Основные характеристики препаратов для энтерального питания

Препарат	Характеристика	ккал/мл или ккал/г	Белок, г/100 мл или г/100 г
Polycose liquid	углеводный (жидкий)	2,0	—
Casec powder	белковый (порошок)	3,7	88
ProMod	белковый (порошок)	4,2	75
Propac	белковый (порошок)	4,0	75
Microlipid	жировой (жидкий)	4,5	—
MCT oil	Триглицериды со среднецепочечными жирными кислотами (жидкое масло)	7,7—8,3	—

ческой почечной недостаточностью (*Am. J. Clin. Nutr.* 33: 1654, 1980). Обычная доза — 2—3 готовых пакета в сутки.

в. **Осложнения,** связанные с приемом белково-калорийных препаратов, редки.

II. **Энтеральное (зондовое) питание.** Эта форма интенсивной питательной терапии предпочтительней, чем парентеральное питание, кроме тех случаев, когда нельзя кормить больного через желудочно-кишечный тракт. Введение питательных смесей в кишечник вызывает меньше побочных эффектов и позволяет сохранить кишечную регуляцию всасывания.

А. **Готовые препараты,** перечисленные в табл. 2-4, пригодны в качестве сбалансированных диет для энтерального питания. Кроме того, существуют и многие другие препараты. Не следует вводить питательную смесь через зонды малого диаметра (менее 2,33 мм), потому что они легко забиваются.

1. **Добавление витаминов и минеральных веществ** к этим препаратам необходимо в тех случаях, когда у больного выявлен их дефицит. Перечисленные сбалансированные продукты содержат питательные вещества в количествах, обеспечивающих только СНП.
2. **Элементные смеси** (например Vivonex). Они содержат гидролизат белка или набор аминокислот (в качестве источника белка) и практически не содержат жиров. В результате они обладают относительно высокой осмоляльностью и плохими вкусовыми качествами. Хотя эти «переваренные» смеси были разработаны для использования при желудочно-кишечных заболеваниях, нет доказательств, что они лучше других сбалансированных препаратов.
3. **Специализированные препараты** применяются при нарушенной функции отдельных органов. К ним относятся препараты с измененным составом аминокислот, используемые при печеночной и почечной недостаточности (см. п. **I.Б.3**), и препараты с относительно высоким содержанием жиров для питания больных с дыхательной недостаточностью (например Pulmocare). При использовании обогащенных жирами препаратов отношение выдыхаемого $C\Theta_2$ к поглощаемому O_2 ниже, чем при использовании составов с преимущественно углеводными источниками калорий.

Б. **Установка зонда.** Прежде чем начинать введение питательной смеси, следует удостовериться в правильности положения зонда с помощью

рентгенографии; это особенно важно, если больной находится в бессознательном состоянии.

1. **Назодуоденальный зонд** обычно устанавливают с помощью проводника. При этом нужно следить, чтобы конец проводника не проник в боковые отверстия дистального конца зонда. Если зонд проводят через привратник желудка с использованием каких-либо приспособлений или больной во время введения находится без сознания, процедуру рекомендуется выполнять под рентгеноскопическим контролем. Применяя метоклопрамид (10 мг в/м или в/в), который усиливает моторику желудка, зонд удается ввести в двенадцатиперстную кишку лежащего на правом боку больного всего за несколько минут. Иногда возникает необходимость в эндоскопическом контроле. Если питание не начиналось, зонд за несколько часов должен спонтанно продвинуться по двенадцатиперстной кишке.
2. **Гастростомический и еюностомический зонды.** Методы чрескожного введения таких зондов с использованием эндоскопического и рентгенографического контроля расширяют возможности введения питательных смесей и упрощают его в случаях, когда установка назогастрального или назодуоденального зонда невозможна или нецелесообразна (*Surg. Annu.* 18:327, 1986; *A.J.R.* 141:793, 1983).

В. Методы энтерального питания. Для дробного кормления удобны зонды большого внутреннего диаметра, такие как стандартные гастростомические зонды. Проведение дробного кормления рекомендуется только тогда, когда зонд находится в желудке, так как больные плохо переносят быстрое растяжение тонкого кишечника. Для непрерывного кормления используют зонды, введенные в тонкий кишечник (назодуоденальные или еюностомические).

1. **Дробное питание.** Перед началом кормления поднимают изголовье кровати и оставляют больного в таком положении на время кормления и минимум на 2 ч после его прекращения. Сначала отсасывают содержимое желудка; если после предыдущего кормления в нем осталось > 100 мл питательного раствора, питание откладывают по крайней мере на 1 ч. Начинают с подачи 50–100 мл изотонического или слабогипотонического питательного раствора каждые 3 ч. (Низкоосмолярные смеси, перечисленные в табл. 2-4, не всегда нуждаются в разведении.) Затем каждые 3–4 ч увеличивают количество пищи на 50 мл, вплоть до максимального объема 250–300 мл. Постепенно повышают концентрацию питательных растворов до необходимого максимума, и устанавливают режим питания, соответствующий суточной потребности.
2. **Непрерывное введение** осуществляют через зонд, конец которого установлен в тонком кишечнике. Для поддержания постоянной скорости подачи используют специальный насос.
   a. **Нарастающий режим (start-up regimen).** Начинают кормление, используя соответствующий препарат, разбавленный в 2–4 раза водой. Смеси с низкой осмоляльностью, перечисленные в таблице 2-4, не всегда нуждаются в разведении. Начальная скорость подачи – 25–50 мл/ч; каждые сутки ее увеличивают на 25–50 мл/ч (в зависимости от переносимости), пока не будет достигнута необходимая скорость. Время от времени концентрацию смеси увеличивают для проверки ее переносимости. Некоторым больным, чтобы предотвратить синдром гиперосмолярности, необходимо давать дополнительное количество воды, т. е. сильно разведенные растворы (см. п. **II.Д.3**).

б. Монотонный режим (no start-up regimen). Во многих случаях нарастающий режим введения не обязателен и, более того, задерживает достижение положительного баланса по азоту (*J. Parenter. Enternal Nutr.* 10: 258, 1986). Начальные условия инфузии следует подбирать индивидуально.

Г. Осложнения обменного характера могут возникать при энтеральном введении готовых смесей с фиксированным содержанием питательных веществ.

1. **Нарушения обмена электролитов** выявляют путем периодических определений концентраций электролитов, ионов кальция, фосфора и магния в сыворотке крови. Если обнаружен дефицит электролитов, его надлежит восполнить. При длительном применении препаратов фиксированного состава иногда возникает дефицит микроэлементов (селена, цинка).
2. **Перегрузка объемом** может быть результатом избытка натрия в питательных смесях. В зависимости от причины объемной перегрузки ее устраняют, вводя препараты либо с ограниченным содержанием натрия, либо повышенной калорийности (D. H. Alpers, R. E. Clouse and W. F. Stenson. *Manual of Nutritional Theurapeutics* (2nd ed.) Boston: Little Brown, 1988).
3. В результате энтерального питания может возникнуть **синдром гиперосмолярности** (сонливость, заторможенность, дегидратация, повышение температуры). Лабораторные исследования обнаруживают гипернатриемию и гиперосмолярность. Лечение состоит в повышении суточного потребления воды (дополнительное введение воды или разбавление препарата) либо в/в введении 5% глюкозы на время, пока подбирается иная питательная смесь.

Д. Осложнения неметаболического характера

1. **Диарея и неприятные ощущения в животе** — как правило, результат неправильной техники кормления или неверно выбранного препарата. Если при проведении энтерального питания возникла диарея, следует предпринять следующие меры:
   - **а. Просмотреть режим кормления:** не является ли он слишком интенсивным и не следует ли применить нарастающий режим (см. п. **II.В.2.а**).
   - **б. Проверить состав:** нет ли у используемого препарата характеристик, с которыми может быть связана плохая переносимость (например наличие лактозы, высокое содержание жиров, высокая осмоляльность).
   - **в. Проверить лекарственные назначения:** не принимает ли больной лекарственные средства, вызывающие нарушения функции кишечника. Например, обнаружена достоверная связь между использованием антибиотиков в период энтерального питания и возникновением диареи (*Br. Med. J.* 288:678, 1984).
   - **г. Исключить обычные причины острой диареи,** если она возникла на фоне стабильного режима энтерального питания.
   - **д. Лечение диареи,** вызванной энтеральным кормлением, начинают с уменьшения концентрации препарата или скорости введения. Даже если питательная смесь не содержит компонентов, способных вызвать понос, ее полезно заменить на другую. К средствам, тормозящим перистальтику кишечника, прибегают только в крайнем случае (кодеин-сульфат по 30 мг каждые 6 ч или настойка опиума по 6—10 капель каждые 6—12 ч).
2. **Нарушение эвакуации** содержимого желудка может быть обуслов-

лено механической обструкцией (при язве двенадцатиперстной кишки, язве привратника, кишечной непроходимости) или нарушением моторной функции (антихолинергические препараты или опиаты, поражение ЦНС, метаболические расстройства и тяжелая белковая недостаточность). Лечение должно быть направлено на устранение причины; питание с помощью кишечных зондов (назодуоденальных и еюностомических) во многих случаях позволяет решить эту проблему.

3. **Заброс содержимого желудка в дыхательные пути** можно предупредить, поднимая изголовье кровати на 30° в продолжение всего времени непрерывного введения или по крайней мере на 2 ч после дробного кормления. Вероятность дуоденогастрального рефлюкса снижается, если пища поступает за связку Трейтца, но все-таки он возможен даже при еюностомическом питании. Аспирацию питательных смесей обнаруживают по появлению глюкозы в мокроте.
4. Применение назогастральных и назодуоденальных зондов может привести к развитию **эзофагита**. Лечение состоит в предупреждении рефлюкса (уменьшают порции питательных растворов, приподнимают изголовье кровати и опускают ее ножной конец) и снижении кислотности желудочного сока (циметидин 300 мг внутрь 4 раза в сутки, ранитидин 150 мг внутрь 2 раза в сутки, фамотидин 40 мг внутрь 1 раз в сутки, в упорных случаях — омепразол 20—40 мг внутрь 1 раз в сутки). Пока зонд не извлечен из пищевода, эзофагит вылечить трудно.
5. **Непроходимость зонда** можно предотвратить, используя максимально измельченные готовые препараты. Все лекарственные средства назначают в жидкой форме и по возможности избегают использования размельченных таблеток. Содержащие алюминий антацидные препараты способны взаимодействовать с некоторыми питательными веществами, образуя в зонде пробки, которые очень трудно удалить. При промывании под большим давлением, зонд может порваться. Проводник тоже может перфорировать зонд и повредить желудок или кишечник. Иногда в этих случаях помогает неразбавленный клюквенный сок или раствор папаина (гидролитический фермент): при аккуратном вливании они довольно успешно восстанавливают проходимость зонда.

III. **Дополнительное парентеральное питание в виде белковых и калорийных препаратов** назначают для коррекции отрицательного белкового баланса. Парентеральные добавки к обычному питанию используют как средство улучшения и дополнения суточного рациона.

А. Питательная ценность растворов для парентерального введения

1. **Глюкоза** в растворах для в/в введения обеспечивает 3,4 ккал/г. Это меньше обычного количества энергии, обеспечиваемой углеводами (4 ккал/г); дело в том, что глюкоза для парентерального введения используется в виде моногидрата. Таким образом, 1000 мл 5% раствора глюкозы дают только 170 ккал (табл. 2-6).
2. **Жировые эмульсии** — источник калорий, получаемый из соевого масла (препараты Intralipid, Soyacal) или из соевого и сафлорового масел (препарат Liposyn II). Выпускают в виде 10% и 20% эмульсии с калорийностью 1,1 и 2,0 ккал/мл соответственно (см. табл. 2-6). Эти продукты используют также в качестве источника незаменимых жирных кислот (см. п. **IV.Б.4**) и для обеспечения до 65% общей суточной нормы калорий (≤ 2,5 г/кг веса).

а. Способ введения. Жировую эмульсию можно вводить парал-

лельно с глюкозо-электролитными растворами. Эмульсию следует соединять с базовым раствором на минимальном расстоянии от места введения в вену. Введение каждого нового флакона с жировой эмульсией начинают с **пробной дозы** (1 мл/мин в течение 15 мин) и наблюдают, не возникают ли при этом побочные явления (см. п. **III.А.2.г**). Максимальная доза в первые сутки – 5 мл/кг 10% эмульсии. Затем определяют клиренс липидов, для этого (1) утром после первых суток инфузии (спустя > 6 ч после ее окончания) берут пробу крови с цитратом, (2) определяют опалесценцию сыворотки крови и (3) отправляют кровь на исследование триглицеридов. Уровень триглицеридов должен нормализоваться в течение нескольких часов после окончания вливания. В перерыве между инфузиями липидов следует определять их клиренс; если он нарушен, длительное введение липидов не показано. Для проведения регулярных курсов парентерального питания разработаны трехкомпонентные растворы (3-in-1) – устойчивая смесь жировых эмульсий с глюкозо-аминокислотными растворами (см. п. **IV.Д**).

б. Преимущества жировых эмульсий как источника калорий следующие: (1) высокая калорийность при небольшом объеме, (2) введение эмульсии совместно с гиперосмолярными глюкозо-электролитными растворами снижает их осмолярность (соответственно и вероятность тромбофлебитов), (3) при введении эмульсии образуется меньше CO_2, чем при применении эквикалорийного количества глюкозы, (4) при использовании эмульсии у больных сахарным диабетом уровень глюкозы крови ниже, чем при введении эквикалорийных количеств одной глюкозы.

в. Недостатки жировых эмульсий: (1) требуют более громоздкого устройства для введения и (2) вызывают побочные эффекты и осложнения, не наблюдаемые при введении глюкозы.

г. Осложнения, связанные с введением жировых эмульсий

1) **Ранние или немедленные реакции** проявляются менее чем у 1% больных и включают одышку, цианоз, кожные аллергические реакции, тошноту, рвоту, головную боль, боль в пояснице, приливы, потоотделение, лихорадку, головокружение и воспаление в месте инфузии. Имеются сообщения о развитии гиперкоагуляции и тромбоцитопении.

2) **Отдаленные побочные явления** включают гепатомегалию, желтуху (с внутрипеченочным холестазом), спленомегалию, тромбоцитопению, лейкопению и умеренное повышение уровней печеночных ферментов в сыворотке крови. У некоторых больных наблюдали снижение альвеолярного газообмена.

3. Растворы аминокислот содержат необходимый набор химически чистых аминокислот. Хотя белки и аминокислоты имеют калорийность 4 ккал/г, их энергетическую ценность обычно не учитывают, так как при достаточной калорийности питания (за счет других питательных веществ) аминокислоты используются организмом для синтеза белка.

а. Стандартные растворы содержат 3–15% незаменимых и некоторых заменимых аминокислот.

б. Растворы с измененным аминокислотным составом для больных с почечной недостаточностью (Aminess 5,2%, NephrAmine II 5,4%, Aminosyn RF 5,2%, RenAmin 6,5%) и печеночной недостаточностью или тяжелым метаболическим стрессом (HepatAmine

Таблица 2-6. Калорийность и осмолярность растворов для парентерального питания

Раствор	Калорийность (ккал/100 мл)	Осмолярность (мОсм/л)
Растворы глюкозы (%)		
5	17	250
10	34	500
20	68	1000
50	170	2500
70	237	3500
Жировые эмульсии (%)		
10	110	280
20	200	330–340

8%, Aminosyn HBC 7%, FreAmine HBC 6,9%) содержат повышенное количество соответственно незаменимых, либо разветвленных аминокислот. Показания к их применению те же, что и для аналогичных препаратов, назначаемых внутрь (см. п. **I.Б.3**). **Разветвленные аминокислоты** используются скелетными мышцами и служат источником энергии при вызванных стрессом нарушениях метаболизма. Эти аминокислоты, кроме того, участвуют в регуляции катаболизма белка и, уменьшая катаболизм, могут улучшать баланс азота при стрессе.

Б. Профилактика тромбофлебита

1. **Снижение осмолярности растворов.** Вероятность флебитов очень высока, если осмолярность вводимого препарата достигает 800–900 мОсм/л. Все добавки увеличивают осмолярность (например 40 мэкв Na в виде NaCl вносят 80 мОсм).
2. **Жировую изотоническую эмульсию можно вводить вместе** с базовым глюкозо-аминокислотным раствором.
3. **Место в/в введения следует регулярно менять** (например 1 раз в 3 дня).
4. Иногда полезно добавить к базовому раствору небольшое количество **гепарина** (1000–3000 МЕ/л) или **гидрокортизона** (50–100 мг/л).

В. Если вводимый в/в раствор является основным источником питания, в него нужно **добавлять суточную норму электролитов** (Na, K, Cl). Готовые растворы аминокислот содержат небольшое количество этих электролитов; при смешивании с водными растворами глюкозы их концентрация снижается. Точные сведения о составе препарата должен сообщать поставщик, или же необходимые конечные концентрации отдельных электролитов указывают при заказе препарата.

IV. Полное парентеральное питание

А. Показания. Вводя все питание парентерально, поддерживают баланс питательных веществ, восполняют недостающие вещества и исключают энтеральное питание (отдых кишечника).

1. **ППП как способ обеспечения полноценного питания** обычно назначают больным с тяжелым белковым или энергетическим истоще-

нием. Перед назначением ППП следует проконсультироваться со специалистами-диетологами.

2. **Отдых кишечника** помогает в лечении различных желудочно-кишечных заболеваний. ППП рекомендуется истощенным больным или в случаях, когда предполагаемый отдых кишечника должен продлиться более 5–7 сут.
   - а. **При болезни Крона с поражением тонкой кишки** отдых кишечника и ППП приводят к ремиссии у большинства больных. В отсутствие перфорации кишечника частота ремиссии составляет 80% (в том числе длительной – 60%). Вероятность закрытия свищей составляет 30–40%, обычно эффект устойчив (*Med. Clin. North. Am.* 62:185, 1978).
   - б. При **неспецифическом язвенном колите и болезни Крона с поражением толстой кишки** ППП менее эффективно. Результаты контролируемого исследования свидетельствуют о том, что отдых кишечника и ППП в качестве средств, позволяющих избежать колэктомии, не имеют преимуществ перед обычным приемом пищи (*Gastroenterology* 79:1199, 1980). Однако ППП все еще используют при этих заболеваниях ради удобства больных (уменьшение объема стула) и для предупреждения нарушений пищеварения в ходе проверки реакции на глюкокортикоиды.
   - в. **Синдром укороченной кишки.** Обычно после резекции кишечника назначают ППП. В то же время, как можно быстрее нужно начинать энтеральное кормление в небольших количествах, чтобы ускорить адаптацию кишечника к резекции.
   - г. **Острый панкреатит.** В этом случае ППП предотвращает ухудшение питания, а отдых кишечника – кишечную непроходимость. Однако не доказано, что эти меры оказывают влияние на течение панкреатита.

Б. Потребности в питательных веществах при ППП отличаются от СНП, так как в СНП делается поправка на неэффективность кишечного всасывания и разную биологическую доступность питательных компонентов пищи. Точная потребность во многих питательных веществах при их парентеральном введении неизвестна. В табл. 2-7 приведены потребности в основных питательных веществах и рекомендуемые микродобавки при парентеральном питании. В случаях дефицита тех или иных питательных веществ их введение следует увеличить.

1. **Обычные начальные суточные дозы** минеральных веществ следующие: Na – 60–80 мэкв, K – 30–60 мэкв, Cl – 80–100 мэкв, Ca – 4,6–9,2 мэкв, Mg – 8,1–20 мэкв, PO_4 – 12–24 ммоль. Для нейтрализации катионов в готовых препаратах содержится ацетат. У больных с нормальным уровнем электролитов крови содержание хлорида в питательном растворе должно составлять две трети от суммарного содержания Na и K. Слишком низкая концентрация хлорида в растворе может привести к избытку ацетата в крови и метаболическому алкалозу.
2. **Питательные вещества с низкой скоростью обмена и экскреции, потребность в которых минимальна** (например линоленовая кислота, селен, йод), не всегда нужны для ППП из-за редкости соответствующих дефицитных состояний.
3. **Питательная ценность парентеральных белковых и калорийных растворов** приведена в п. **III.А**.
4. **Дефицит незаменимых жирных кислот** можно предотвратить добавлением линолевой кислоты в количестве, обеспечивающем 4–

5% потребности в калориях. Для этого, как правило, достаточно 1000 мл 10% жировой эмульсии в неделю в/в либо 85—140 г кукурузного или сафлорового масла в неделю внутрь (для больных, которые переносят прием небольших количеств жидкости). При длительных курсах ППП может возникать дефицит линоленовой кислоты, но и его можно предотвратить добавлением липидной эмульсии (соевого масла).

В. Примеры составов для парентерального питания. Смеси для ППП должны включать следующие компоненты: воду, источники калорий (глюкоза, жиры), белки (аминокислоты), витамины, основные минеральные вещества, микроэлементы и незаменимые жирные кислоты.

1. **Примерный состав** глюкозо-аминокислотных растворов для ППП приведен в табл. 2-8. Указанные смеси содержат основные минеральные вещества, к ним следует добавлять микроэлементы, витамины и незаменимые жирные кислоты. Известно много модификаций приведенных составов.
2. **Жировые эмульсии** допустимо вводить вместе с глюкозо-аминокислотным раствором, если требуется повысить калорийность питания за счет небелковых компонентов (см. п. **III.А.2**).
3. **Основные минеральные вещества** вводят в количествах, обеспечивающих суточную потребность (см. табл. 2-7). В начале курса ППП относительно высока потребность в калии.
4. **Микроэлементы** добавляют в емкость с раствором для ППП ежедневно. Существуют готовые препараты, содержащие цинк (0,8—4 мг/мл), медь (0,2—1 мг/мл), марганец (0,1—0,5 мг/мл) и хром (2—10 мкг/мл). В большинстве случаев достаточно введения 1 мл/сут такого комбинированного раствора. При больших потерях жидкости через кишечник рекомендуется дополнительно вводить цинк (5—15 мг/сут). Йод (1,0 мкг/кг/сут), селен (40 мкг/сут в виде селеновой кислоты) и молибден (20 мкг/сут) добавляют только в случаях очень длительного курса ППП.
5. **Потребность в железе** восполняют парентеральным введением 1 мл декстрана железа (50 мг железа) 1 раз в месяц. Декстран железа (до 2 мл) можно добавлять в базовый раствор для парентерального питания, но не в трехкомпонентные смеси (см. п. **IV.Д**). При дефиците железа его следует вводить в той же дозе, но чаще.
6. **Потребность в витаминах** обеспечивают добавлением поливитаминов в базовый глюкозо-аминокислотный раствор.
   - **а. Поливитамины.** Смесь жиро- и водорастворимых витаминов, например MVI-12, в количестве одного флакона (10 мл) в сутки обеспечивает все необходимые витамины (за исключением витамина К) в рекомендуемых для парентерального введения дозах.
   - **б. Кобаламин (витамин B_{12}).** Препараты поливитаминов, как правило, содержат 5 мкг кобаламина. Если же он не включен в препарат, следует дополнительно вводить этот витамин в/м, 200—500 мкг/мес.
   - **в. Отдельные витамины** назначают в случае их дефицита.
   - **г. Витамин К** в дозе 5—10 мг/нед п/к или в/в вводят отдельно.
7. **Незаменимые жирные кислоты.** Потребность в них удовлетворяет введение 10% жировой эмульсии не менее 1000 мл/нед (п. **IV.Б.4**).
8. **Простой инсулин** чаще всего применяют для **коррекции гипергликемии**, вводя непосредственно в растворы для ППП. Начальная доза составляет 5—10 МЕ простого инсулина на 1000 мл 25% раст-

Таблица 2-7. Примерная потребность в питательных веществах при парентеральном питании взрослых[а]

Питательное вещество	Суточная доза
Вода (мл/кг)	30 (1 мл/ккал)
Калории[б]	25–45 ккал/кг
Белок	0,6–1,5 г/кг
Линолевая кислота	4% калорий
Линоленовая кислота	0,5% калорий
Основные минеральные вещества	
Na	50–250 мэкв
K	30–200 мэкв
Cl	50–250 мэкв
Ca	10–20 мэкв
Mg	10–30 мэкв
P	10–40 ммоль
Микроэлементы	
Zn	2–8 мг
Cu	0,3–0,5 мг
Cr	10–15 мг
Mn	0,15–0,8 мг
Fe	50 мг/мес
I	50–75 мкг
Se	40–120 мкг
Mo	20 мкг

Питательное вещество	Суточная доза
Витамины[в]	
A	800–1000 РЭ
D	200 МЕ
E	10 МЕ
C	100 мг
Тиамин (B_1)	3 мг
Рибофлавин (B_2)	3,6 мг
Пантотеновая кислота	15 мг
Никотиновая кислота	40 мг
Пиридоксин (B_6)	4 мг
Биотин	60 мкг
Фолиевая кислота	400 мкг
Кобаламин (B_{12})	5 мкг

РЭ – ретинольный эквивалент = 1 мкг ретинола.

[а] Расчеты основаны на СНП для этих питательных веществ с поправкой на разницу в биологической доступности при пероральном и парентеральном способах питания.

[б] Калории обеспечивает либо только глюкоза, либо глюкоза в сочетании с липидами (см. разд. «Специализированное питание» п. **III.А**).

[в] По: American Medical Association/Nutrition Advisory Group Guidelines (*J. Parenter. Enteral Nutr.* 3:258, 1979). Данные по витамину K не включены в таблицу в связи с тем, что больные могут получать антикоагулянты. Количество витамина D, указанное в источнике, может оказаться избыточным в случае длительного ППП (см. разд. «Специализированное питание» п. **IV.3.1.к**).

вора глюкозы. Затем дозу подбирают в зависимости от уровня глюкозы в сыворотке крови.

9. **Блокаторы H_2-рецепторов.** По показаниям в раствор для инфузии добавляют ранитидин (150 мг/сут) или фамотидин (20–40 мг/сут). Циметидин не рекомендуется использовать с трехкомпонентными растворами, но можно добавлять (300 мг/сут) в обычные базовые растворы.

Г. Подготовка и проведение ППП. Растворы обычно вводят через центральную вену, так как для периферических вен общая осмолярность

вводимых растворов слишком велика (см. п. **III.Б.1**). Однако при одновременном введении базового раствора, содержащего все добавки, и жировых эмульсий осмолярность настолько уменьшается, что становится возможным ППП через периферическую вену. В последующей части этого раздела речь пойдет о парентеральном питании через центральную вену (введение более концентрированных растворов). Приступая к ППП, следует выполнить ряд рекомендаций.

1. **Центральный венозный катетер** нужно установить в верхней полой вене и его положение должно быть подтверждено рентгенографически перед началом ППП. При этом следует строго соблюдать условия стерильности.
2. Место пункции покрывают **стерильной наклейкой**, которую следует менять каждые 48 ч.
3. **Венозный катетер,** через который вводится ППП, нельзя использовать для заборов крови. Следует, по возможности, избегать введения через него компонентов крови и медикаментов.
4. **Многопросветные катетеры.** По возможности следует применять однопросветные катетеры. Трехпросветные катетеры могут быть использованы для кратковременного ППП, если препарат вводят через просвет, открывающийся в вену дистальнее остальных.
5. **Инфузионные системы для ППП** нужно менять каждые 24 ч. Не рекомендуется перекрывать их краниками.
6. **В первые 24 ч** вводят не более 1000 мл базового глюкозо-аминокислотного раствора, используя дозатор лекарственных веществ. Объем инфузии увеличивают не более, чем на 1000 мл/сут, пока не будет достигнута требуемая суточная доза.
7. В первые несколько суток тщательно следят за уровнем глюкозы в крови, не допуская **гипергликемии**.
8. В случае вынужденной приостановки инфузии базового раствора или случайного ее прекращения приступают к в/в введению 10% раствора глюкозы, чтобы предотвратить гипогликемию. При этом необходим мониторинг уровня глюкозы в крови.

Д. Готовые трехкомпонентные смеси содержат жиры, аминокислоты, глюкозу и другие добавки в одной рассчитанной на сутки емкости. Преимущества таких смесей заключаются в том, что их применение снижает риск инфицирования, повышает стабильность разрушающихся на свету пищевых веществ, улучшает клиренс липидов, сокращает время подготовки к инфузии, и они относительно дешевы. Рекомендуют использовать стандартные составы, так как добавки могут отрицательно сказаться на стабильности системы (см. прилож. 3). Витамины и минеральные вещества добавляют по мере необходимости.

1. **Общий суточный раствор** готовят в одной трехлитровой емкости.
2. **ППП начинают** с инфузии от 1/2 до 1/3 суточной нормы по калорийности.
3. **Альбумин и железо** непосредственно в трехкомпонентную смесь добавлять не следует.
4. **Добавки.** Некоторые другие добавки, устойчивые в стандартных питательных растворах, в трехкомпонентных растворах могут быть нестабильными.

Е. Циклическое ППП. Больным, получающим длительные курсы непрерывного ППП или готовящимся к выписке и проведению ППП в домашних условиях, может быть назначен режим циклической инфузии питательных растворов. Готовые трехкомпонентные смеси идеально подходят для этого. При циклическом ППП используют волюмет-

Таблица 2-8. Примерный состав базового глюкозо-аминокислотного раствора для ППП и его модификаций

Компоненты раствора	Количество питательного вещества		
	вносимое с компонентом	вносимое с раствором аминокислот[а]	конечное
Стандартный раствор			
Кристаллические аминокислоты 8,5%	500 мл		4,25%
Глюкоза 50%	500 мл		25%
Натрий (мэкв)	35	5	40
Калий (мэкв)	40		40
Хлорид (мэкв)	35		35
Кальций[г] (мэкв)	4,6		4,6
Фосфор[д] (ммоль)	7	5	12
Магний[е] (мэкв)	8,1		8,1
Сульфат[ж] (мэкв)	8,1		8,1
Глюконат[ж](мэкв)	4,6		4,6
Ацетат[ж] (мэкв)	30	37	67
Общий объем, примерно (мл)			1050
Аминокислоты (г)			42,5
Азот (г)			6,5
Небелковые калории (ккал)[з]			850
Удельная калорийность (ккал/мл)			0,81
Раствор, применяемый при сердечной недостаточности (малый объем, мало Na+)			
Кристаллические аминокислоты 8,5%	300 мл		3,18%
Глюкоза, 70%	500 мл		44%
Натрий (мэкв)		3	3
Калий (мэкв)	40		40
Хлорид (мэкв)			0
Кальций[г] (мэкв)	4,6		4,6
Фосфор[д] (ммоль)	7	3	10
Магний[е] (мэкв)	8,1		8,1
Сульфат[ж] (мэкв)	8,1		8,1
Глюконат[ж](мэкв)	4,6		4,6
Ацетат[ж] (мэкв)	30	22,2	52,2
Общий объем, примерно (мл)			830
Аминокислоты (г)			25,4
Азот (г)			3,9
Небелковые калории (ккал)[з]			1190
Удельная калорийность (ккал/мл)			1,4

Таблица 2-8. Продолжение

Компоненты раствора	Количество питательного вещества		
	вносимое с компонентом	вносимое с раствором аминокислот[а]	конечное
Раствор низкоосмолярный (мало K+, мало Na+)			
Кристаллические аминокислоты 8,5%	500 мл		4,25%
Глюкоза 50%	500 мл		25%
Натрий (мэкв)		5	5[б]
Калий (мэкв)	9		9
Хлорид (мэкв)			0
Кальций[г] (мэкв)	4,6		4,6
Фосфор[д] (ммоль)	6	5	11
Магний[е] (мэкв)	8,1		8,1
Сульфат[ж] (мэкв)	8,1		8,1
Глюконат[ж] (мэкв)	4,6		4,6
Ацетат[ж] (мэкв)		37	37
Общий объем, примерно (мл)			1015
Аминокислоты (г)			42,5
Азот (г)			6,5
Небелковые калории (ккал)[з]			850
Удельная калорийность (ккал/мл)			0,84
Раствор, применяемый при почечной недостаточности			
Кристаллические аминокислоты 8,5%			
Глюкоза 70%	300 мл		26%
Натрий (мэкв)	[в]	3	3
Калий (мэкв)	[в]		
Хлорид (мэкв)	[в]		
Кальций[г] (мэкв)	[в]		
Фосфор[д] (ммоль)	[в]		
Магний[е] (мэкв)	[в]		
Сульфат[ж] (мэкв)	[в]		
Глюконат[ж](мэкв)	[в]		
Ацетат[ж] (мэкв)	[в]	22	22
Общий объем, примерно (мл)			800
Аминокислоты (г)			25,5
Азот (г)			3,2
Небелковые калории (ккал)[з]			714
Удельная калорийность (ккал/мл)			0,89

[а] Соответствует электролитному составу FreAmine III 8,5%.
[б] Дополнительный натрий может быть добавлен в виде NaCl.
[в] Добавляется в зависимости от уровня в сыворотке крови.
[г] Добавляется в виде глюконата кальция, 0,46 мэкв/мл.
[д] Добавляется в виде фосфата калия: K^+ – 4,4 мэкв/мл; фосфор – 3 ммоль/мл.
[е] Добавляется в виде сульфата магния, 4,06 мэкв/мл.
[ж] Не назначается врачом; вводится для уравновешивания назначаемых катионов.
[з] Моногидрат глюкозы обеспечивает 3,4 ккал/г.

По: D. H. Alpers, R. E. Clouse, and W. F. Stenson. *Manual of Nutritional Theurapeutics* (2nd ed.). Boston: Little, Brown, 1988. P.252.

рический насос. Постепенный перевод на 12-часовой режим инфузии проводят путем увеличения ее скорости и сокращения общего времени вливания 2000 мл раствора. Делают это следующим образом.

1. Начинают с того, что приостанавливают непрерывную инфузию. Для этого уменьшают скорость наполовину и сохраняют ее на этом уровне в течение 1 ч. Затем уменьшают скорость еще наполовину и еще через час прерывают инфузию совсем.
2. Проверяют, не возникла ли **гипогликемия**. (Гипогликемия маловероятна, если больной не получал инъекций инсулина.) Определение уровня глюкозы проводят каждые 30 мин в течение нескольких часов в первые дни перехода на циклическое ППП.
3. Во второй половине дня вновь начинают ППП, проводя больного через вышеупомянутые стадии в обратном порядке.
4. Ежедневно увеличивают конечную скорость инфузии так, чтобы больной получал все 2000 мл раствора за 12 ч. За несколько дней перевода больного на новый режим время изменения скорости в начале и в конце цикла сокращают до 1 ч (каждая стадия по 30 мин). В итоге, если скорость инфузии составляет 185 мл/ч, то за 10 ч инфузии и 1 ч повышения-понижения скорости вводится как раз 2000 мл раствора. Такой переход к циклическому ППП может быть выполнен за 3–4 сут.
5. В первые дни после перехода на быструю инфузию необходим **мониторинг уровня глюкозы** в крови для своевременного выявления гипергликемии. Больным, у которых при непрерывном ППП не удается поддерживать в приемлемых пределах уровень глюкозы в крови, лучше не назначать циклическое ППП.

Ж. Исследования, проводимые при непрерывном ППП

1. Определение основных физиологических показателей (включая температуру) проводят 4 раза в сутки, взвешивание и оценку баланса потребления и выделения — ежедневно.
2. В случае гипергликемии определение глюкозы в крови и моче проводят четыре раза в сутки.
3. В первую неделю инфузии ежедневно и затем дважды в неделю измеряют содержание электролитов, азот мочевины и глюкозу крови. При нестабильности состояния анализы проводят чаще.
4. Определение кальция, магния и фосфора в сыворотке крови проводят ежедневно, пока не стабилизируются их уровни.
5. Ферменты печени и билирубин определяют еженедельно.
6. Следят за анализами крови, концентрацией альбумина сыворотки, протромбиновым временем и другими показателями, по которым можно судить об адекватности лечебного питания.
7. Подытоживают потребности больного в основных компонентах питания и консультируются со специалистами (см. п. **V**) относительно правильной организации питания.

3. Осложнения, наблюдаемые при ППП

1. Осложнения обменного характера

а. Гипергликемия и гиперосмолярность чаще всего возникают в первые несколько суток лечения. Они могут указывать на катетерный сепсис. При гипергликемии назначают простой инсулин, в дозе 5–10 МЕ на 1000 мл 25% раствора глюкозы.

б. Гипогликемия возможна при резком прерывании ППП, особенно на фоне введения инсулина. Ее лечат в/в введением 10% раствора глюкозы. Если гипогликемия возникает на стадии замедления и приостановки ППП, скорость инфузии следует

временно увеличить. Чтобы предотвратить это осложнение, следует очень медленно уменьшать скорость инфузии, растягивая процесс прекращения непрерывного ППП не менее, чем на 48 ч.

в. Нарушения электролитного состава крови корректируют последующими назначениями. При необходимости быстрой коррекции электролиты вводят дополнительно через периферическую вену.

г. Начало ППП обычно сопряжено с **повышением уровня азота мочевины крови**. Подъем этого показателя выше 75 мг% указывает на необходимость изменения режима инфузии. Если имеются признаки гиперосмолярной дегидратации, следует увеличить введение свободной воды. Если дегидратации нет, то уровень азота мочевины удается снизить, уменьшая скорость инфузии базового раствора.

д. Если введение питательных смесей истощенным больным не сопровождается адекватным увеличением минутного объема дыхания, то у них развивается **гиперкапния**. В этом случае образование двуокиси углерода можно снизить, либо уменьшая калорийность питания, либо заменяя глюкозу как источник калорий на жиры в виде жировой эмульсии.

е. Дефицит витаминов. При ППП чаще всего возникает дефицит витамина K, которого нет в поливитаминных препаратах. Фолиевая кислота и витамин B_{12} содержатся сейчас в большинстве препаратов для в/в введения. При дефиците какого-либо витамина сначала назначают его замещающие дозы, а затем поддерживающие дозы, которые добавляют в базовый раствор.

ж. Дефицит микроэлементов. После продолжительного ППП может развиться недостаточность меди, марганца, молибдена, йода или селена.

з. Осложнения, связанные с введением жировых эмульсий – см. п. III.**А.2.г**.

и. Нарушения функции печени. Начало ППП часто сопровождается повышением активности аминотрансфераз, которая обычно нормализуется в течение 20 суток (*J.A.M.A.* 241:2398, 1979). У многих больных отмечается длительное повышение активности щелочной фосфатазы (вплоть до двукратного превышения нормы). Отсроченное повышение активности аминотрансфераз или уровня билирубина свидетельствует об иной, чем ППП, причине дисфункции печени. Увеличенная, иногда болезненная печень может быть следствием ее **жировой дистрофии**; для уточнения диагноза проводят КТ. Лечение состоит в уменьшении общего суточного количества калорий или в замене глюкозы как единственного источника калорий на смесь глюкозы и жиров.

к. Заболевания желчного пузыря. У больных, длительно получающих ППП, часто обнаруживают желчнокаменную болезнь. Причина, видимо, заключается в изменении состава желчи, а также в снижении частоты сокращений желчного пузыря. При выраженной симптоматике приходится прибегать к холецистэктомии. Сообщают об эффективности профилактических введений холецистокинина (*Surg. Gynecol. Obstet.* 170:25, 1990).

л. Метаболические нарушения костной ткани. После нескольких месяцев проведения ППП возможны сильные боли в суставах, пояснице и нижних конечностях. Считают, что в основе этого синдрома лежит изменение метаболизма витамина D (*Ann. In-*

tern. Med. 94:638, 1981). Улучшение наступает после временного прекращения ППП.

2. **Осложнения неметаболического характера**
   - а. **Осложнения, вызванные катетеризацией центральных вен,** — неправильное положение катетера, пневмоторакс, гематома, пункция артерии или грудного лимфатического протока, воздушная эмболия и другие. Перед тем, как начинать ППП, следует рентгенографически определить положение катетера.
   - б. **Тромбоз вен.** Это осложнение развивается примерно в трети случаев длительного нахождения катетеров в центральных венах (*J. Parenter. Enteral Nutr.* 5:240, 1981). Как правило, при появлении признаков тромбоза следует удалить катетер и провести системную гепаринизацию. Наличие и выраженность тромбоза определяют рентгеноскопически после введения контрастного вещества в катетер. В некоторых случаях, если ППП проводят в домашних условиях, просвет катетеров восстанавливают путем введения стрептокиназы, но к такому способу прибегают лишь тогда, когда нельзя установить другой катетер. Стрептокиназу вводят в/в струйно в дозе 250000 МЕ с последующей инфузией 100000 МЕ/ч в течение 48 ч так, чтобы тромбиновое время было увеличено в 1,5—2,5 раза (*J. Parenter. Enteral Nutr.* 9:55, 1985; *Arch. Intern. Med.* 140:1370, 1980). Риск тромбоза уменьшается, если в питательный раствор добавляют гепарин в дозе 3000 МЕ/л (*Surg. Gynecol. Obstet.* 155:238, 1982).
   - в. **Первые признаки катетерной инфекции** — глюкозурия или гипергликемия. Лечение бактериемии значительно упрощается после удаления инфицированного катетера. Если это невозможно, то проводят длительное (> 6 недель) лечение антибиотиками, что позволяет подавить катетерную инфекцию, не удаляя катетер. Сообщалось, что если инфицированный катетер установлен в центральной вене, подавлению инфекции способствует введение **урокиназы** (2,5 мл раствора, содержащего 2500 МЕ/мл) (*J. Parenter. Enteral Nutr.* 4:87, 1980). У больных, находящихся на парентеральном питании в домашних условиях, примерно в 20% случаев возбудителями генерализованной инфекции являются грибы; следует всегда помнить о возможности грибковой инфекции у таких больных.

V. Дополнительная помощь при осуществлении лечебного питания

- **А. Рекомендации сотрудников диетологической службы** следует использовать при оценке степени истощения больного, составлении программы сбалансированного лечебного питания и наблюдении за правильностью его проведения.
- **Б. Логопеды** хорошо знают физиологию глотания и могут помочь при дисфагии, вызванной заболеваниями ротоглотки.
- **В. Фармацевты,** ответственные за приготовление растворов для парентерального питания, могут проконсультировать по поводу совместимости в одном растворе различных электролитов и других добавок.
- **Г. Специалисты по уходу за больными с энтеростомами** помогают содержать в надлежащем состоянии зонды и решать проблемы ухода за кожей в местах введения зондов или катетеров.

3 Водный и электролитный баланс

М. О'Ши

Сокращения:

АДГ	антидиуретический гормон
АИ	анионный интервал
ВКЖ	внеклеточная жидкость
ГАК	газы артериальной крови
КЖ	внутриклеточная жидкость
НД	несахарный диабет
ОВО	общая вода организма
ПКА	почечный канальцевый ацидоз
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СНПАДГ	синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона

Содержание воды, электролитов и кислотно-основное состояние организма строго регулируются взаимосвязанной работой дыхательной, выделительной и эндокринной систем. Функционирование клеток невозможно без стабильности внутренней среды. Важность этой регуляции понятна, если учесть множество последствий, к которым может привести любое нарушение в содержании воды или электролитов. Различные заболевания могут привести к сдвигу водно-электролитного баланса. Соответственно, правильный диагноз и лечение этих заболеваний зависят не столько от поверхностной интерпретации того или иного набора признаков и симптомов, сколько от понимания нормальной физиологии и реакции систем органов на обусловленный заболеванием стресс.

Коррекция водно-солевого баланса

I. Соли и растворы

Растворы для в/в введения	Осмоляльность (мосм/кг)	Глюкоза (г/л)	Na (мэкв/л)	Cl (мэкв/л)
5% глюкоза	252	50		
10% глюкоза	505	100		
50% глюкоза	2520	500		
0,45% NaCl[а]	154	[б]	77	77
0,9% NaCl[а]	308	[б]	154	154
3% NaCl[а]	1026		513	513
Раствор Рингера с лактатом[в]	272	[б]	130	109

[а] 1 г Na^+ = 43 мэкв. Диета с 4 г натрия примерно эквивалентна диете с 10 г NaCl.
[б] Выпускаются также с 5% глюкозой.
[в] Содержит также K^+ (4 мэкв/л), Ca^{2+} (3 мэкв/л) и лактат (28 мэкв/л).

Парентеральные добавки	Объем (мл/ампула)	Всего (мэкв/ампула)
7,5% бикарбонат натрия	50	44,6
42% фосфат натрия	15	[а]
15% хлорид калия	30	60
46% фосфат калия	15	[б]
10% $CaCl_2 \cdot 2H_2O$	10	13,6
10% глюконат кальция	10	4,6
50% сульфат магния	10	40,6
27% хлорид аммония	20	100
25% маннитол	50	12,5 (г/ампула)
50% глюкоза	50	25 (г/ампула)

[а] 42% раствор фосфата натрия содержит фосфат (3 ммоль/л) и натрий (4 мэкв/л).
[б] 46% раствор фосфата калия содержит фосфат (3 ммоль/л) и калий (4,4 мэкв/л).

II. Поддерживающая терапия. Если больной временно неспособен самостоятельно принимать пищу и жидкость, то его минимальную суточную потребность в воде и электролитах удовлетворяют путем в/в инфузий. Эта мера предполагает, что почки больного работают нормально, и она не направлена на лечение какого-либо предшествовавшего водного или электролитного дисбаланса. Если необходима долговременная поддерживающая терапия, то в/в инфузиям предпочитают введение жидкости внутрь через назогастральный зонд.

А. Минимальную потребность в воде для поддержания водного баланса можно оценить по общему объему мочи, необходимому для выведения суточного количества растворимых метаболитов (500 мл/сут), и скрытым потерям через кожу и дыхательные пути (500—1000 мл/сут) минус количество эндогенной воды, образующейся в ходе метаболизма (300 мл/сут). Обычно вводят 2000—3000 мл воды в сутки, чтобы объем мочи составил 1000—1500 мл/сут, поскольку сводить диурез к минимуму нет смысла. **Ежедневное взвешивание больного** — лучший способ оценки общей задержки или потери жидкости, так как объем жидкости, выделяемой через желудочно-кишечный тракт, почки или скрытым путем предсказать невозможно.

Б. Из электролитов при поддерживающей инфузионной терапии обычно вводят натрий и калий. В норме почки способны компенсировать значительные колебания количества поступающего натрия; например, в отсутствие его поступления выведение этого иона с мочой может понизиться до 5 мэкв/сут и менее. Обычно за сутки вводят 50—150 мэкв натрия. Возмещают и потери калия, поскольку он постоянно выводится почками. Обычно, при нормальной функции почек достаточно 20—60 мэкв/сут. **Углеводы** (100—150 г/сут) необходимы для сведения к минимуму катаболизма белков и предотвращения кетоза.

В. Адекватный режим поддерживающей инфузии — введение 2000 мл раствора, содержащего 0,45% NaCl, 5% глюкозы и 20 мэкв/л KCl. После одной недели парентеральной терапии может возникнуть необходимость в компенсации потерь кальция, магния, фосфора, витаминов и белка.

III. Возмещение больших потерь воды и электролитов

А. Скрытые потери воды составляют в среднем 500—1000 мл/сут и зави-

сят от частоты дыхания, окружающей температуры и влажности, температуры тела. Эти потери возрастают на 100–150 мл/сут на каждый градус увеличения температуры тела выше 37°С. Потери жидкости с потом чрезвычайно сильно колеблются (0–2000 мл/ч) и зависят от физической активности, температуры тела и окружающей среды. Компенсировать скрытые потери воды следует 5% глюкозой или гипотоническим солевым раствором.

Б. Потери воды и электролитов через желудочно-кишечный тракт варьируют по составу и объему и зависят от источника выделения жидкости. Чтобы правильно возместить потери электролитов, проводят лабораторный анализ состава выделяемой жидкости. Примерные потери электролитов через желудочно-кишечный тракт приведены в табл. 3-1.

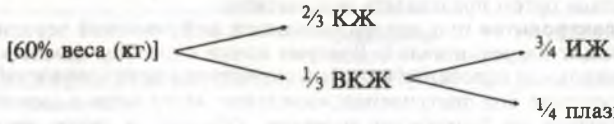
В. Потери натрия с мочой бывают значительными, особенно при назначении диуретиков, в стадии восстановления диуреза при остром тубулярном некрозе, после ликвидации обструкции мочевых путей, при медуллярной кистозной болезни или надпочечниковой недостаточности. Потери калия с мочой иногда наблюдаются при восстановлении диуреза после острого тубулярного некроза, почечном канальцевом ацидозе, применении диуретиков и гиперальдостеронизме. В случае продолжительной потери электролитов заместительную терапию проводят под контролем концентрации натрия и калия в моче.

Г. Быстрое перераспределение жидкости в организме возникает при перитоните, панкреатите, тромбозе воротной вены, обширных ожогах, остром нефротическом синдроме, кишечной непроходимости, пищевых токсикоинфекциях, травмах с размозжением тканей, а также в послеоперационном периоде. В подобных ситуациях может потребоваться компенсация секвестрированной (выключенной из кровообращения) жидкости 0,9% раствором NaCl.

Ионы и вода

I. Общая вода организма составляет около 60% веса тела. Ее распределение иллюстрируется следующей схемой (ИЖ – интерстициальная жидкость):

Объем ВКЖ зависит главным образом от содержания натрия. Изменения



объема ВКЖ определяются общей задержкой или потерей натрия с сопутствующими задержкой (гипергидратация) или потерей (дегидратация) воды.

II. Внеклеточная дегидратация сопряжена с потерями и натрия, и воды. Характер потери жидкости (см. табл. 3-1) определяет клиническую картину. При потере изонатриемической жидкости (например при кровопотере) осмоляльность ВКЖ остается постоянной и объем ВКЖ почти не меняется. Однако потеря гипотонической жидкости (например при потоотделении, гипервентиляции легких, аспирации содержимого желудка через назогастральный зонд, рвоте или тяжелой диарее) приводит к

Таблица 3-1. Содержание электролитов в поте и секретах желудочно-кишечного тракта

Пот и секреты желудочно-кишечного тракта	Концентрация электролитов, мэкв/л					Возмещающие количества на каждый литр потерь			
	Na^+	K^+	H^+	Cl^-	HCO_3^-	0,9% NaCl (мл)	5% глюкоза (мл)	KCl[а] (мэкв)	$NaHCO_3$[б] (мэкв)
Пот	30–50	5		45–55		300	700	5	
Желудочный сок	40–65	10	90[в]	100–140		300	700	20[г]	
Свищ поджелудочной железы	135–155	5		55–75	70–90	250	750	5	90
Желчный свищ	135–155	5		80–110	35–50	750	250	5	45
Илеостомическая жидкость	120–130	10		50–60	50–70	300	700	10	67,6
Диарейная жидкость	25–50	35–60		20–40	30–45		1000	35	45

[а] Необходима осторожность при введении калия со скоростью более 10 мэкв/ч.
[б] Одна ампула 7,5% раствора $NaHCO_3$ содержит 45 мэкв HCO_3^-.
[в] Концентрация колеблется (например, при ахлоргидрии).
[г] Калий часто требуется вводить в количествах, превышающих его потери через желудок, поскольку при алкалозе происходит усиленное выделение калия с мочой.

гипернатриемии. По мере повышения в этих условиях осмоляльности плазмы внутриклеточная вода переходит во внеклеточное пространство для восстановления осмотического равновесия по обе стороны клеточной мембраны. В результате большое количество гипотонической жидкости может быть потеряно до появления клинических признаков внеклеточной дегидратации. Концентрация натрия в сыворотке будет зависеть от объема потерянной жидкости, ее электролитного состава и способности почек поддерживать гомеостаз (нарушения содержания натрия в сыворотке обсуждаются в пп. **IV** и **V**).

А. Проявления внеклеточной дегидратации зависят от объема потерянной жидкости и осмоляльности плазмы. Симптомы включают потерю аппетита, тошноту, рвоту, апатию, слабость, ортостатическое головокружение и обмороки. **Потеря веса** — не только важный качественный признак дегидратации, но и один из параметров, позволяющих оценить ее количественно. К другим клиническим признакам относятся ортостатическая гипотония, сниженный тургор кожи, запавшие глаза, отсутствие пота в подмышечных областях, олигурия и тахикардия. Значительное сокращение объема ВКЖ приводит к развитию шока и комы. При гипо- или гипернатриемии возможно появление симптомов, связанных с изменением осмоляльности плазмы (см. пп. **IV** и **V**). Лабораторных тестов, позволяющих точно определить степень внеклеточной дегидратации, нет; однако измерения концентрации натрия в моче, экскретируемой фракции натрия и отношения азота мочевины крови к креатинину могут дать дополнительную диагностическую информацию (см. гл. 11). Иногда наблюдается повышение гематокрита и концентрации белка в сыворотке.

Б. Причины внеклеточной дегидратации включают потери жидкости через желудочно-кишечный тракт (рвота, диарея, отделяемое свища, отсос содержимого желудка) или с мочой (прием диуретиков, болезни почек или надпочечников), кровопотерю и секвестрацию жидкости при непроходимости кишечника, ожогах, перитоните, панкреатите.

В. Лечение должно быть направлено на восстановление объема ВКЖ растворами, содержащими недостающую воду и электролиты. Во время лечения необходимо ежедневно взвешивать больного, следить за потерей жидкости и концентрацией электролитов в сыворотке. Легкую степень дегидратации корректируют приемом 10–20 г NaCl и 2–4 л воды в сутки. При ацидозе натрий можно давать и в виде бикарбоната. Если дефицит жидкости настолько велик, что возникают нарушения кровообращения, то лечение следует начинать с быстрого введения 0,9% раствора NaCl до стабилизации гемодинамики.

III. Внеклеточная гипергидратация

А. Проявления. Прибавка веса — наиболее чувствительный и устойчивый признак внеклеточной гипергидратации. Еще одно важное его проявление — отеки — обычно не заметны, пока избыток жидкости не достигает 2–4 кг. Другие клинические признаки включают одышку, тахикардию, набухание яремных вен, гепатоюгулярный рефлекс, хрипы в легких и диастолический ритм галопа.

Б. Причины внеклеточной гипергидратации — нарушение выделительной функции почек и задержка натрия и воды в организме, например при сердечной недостаточности, нефротическом синдроме, почечной недостаточности или циррозе. Ситуацию может значительно ухудшить неоправданное введение солевых растворов (например при промывании в/в катетеров, парентеральном введении растворов лекарственных препаратов, избытке соли в диете).

B. Лечение направлено на устранение не только гипергидратации, но и патологического процесса, лежащего в ее основе. Лечение нефротического синдрома и сердечно-сосудистых нарушений при почечной недостаточности обсуждается в гл. 6 и 16 соответственно.

IV. Гипонатриемия может быть результатом (1) первичных потерь натрия и/или первичного избытка воды; (2) нарушения распределения воды в организме из-за осмотического эффекта; (3) ложных лабораторных результатов (псевдогипонатриемия). Поскольку натрий и сопровождающие его анионы — главные факторы осмоляльности ВКЖ, гипонатриемия обычно сопровождается гипоосмоляльностью ВКЖ. Однако это явление может сочетаться также с нормальной или даже повышенной осмоляльностью плазмы. Таким образом, сначала следует клинически оценить вероятность изменения объема ВКЖ и сопоставить измеренную и расчетную осмоляльность плазмы. Расчетная осмоляльность плазмы отражает роль наиболее важных осмотически активных растворенных веществ:

$$\text{Осмоляльность (мосм/кг)} = 2 \times [Na^+(\text{мэкв/л}) + K^+(\text{мэкв/л})] + [\text{азот мочевины крови (мг\%)}/2{,}8] + [\text{глюкоза (мг\%)}/18]$$

Если измеренная осмоляльность плазмы превосходит расчетную более, чем на 10 мосм/кг, речь идет о значительном содержании в крови неизмеренных осмотически активных веществ (например маннитола, этанола, метанола), т. е. об увеличении осмолярного интервала. Кроме того, осмоляльность плазмы позволяет определить характер гипонатриемических нарушений (рис. 3-1).

A. Гипонатриемия с повышением концентрации осмотически активных веществ наблюдается при накоплении больших количеств растворенных веществ, главным образом в ВКЖ. При этом измеренная осмоляльность плазмы бывает нормальной или повышенной. Гиперосмоляльность ВКЖ приводит к переходу воды из КЖ в ВКЖ, т. е. к разведению натрия ВКЖ. Наиболее частая причина этого — **гипергликемия:** содержание натрия в ВКЖ снижается на 1,6 мэкв/л при повышении концентрации глюкозы на 100 мг%. Лечение направлено на снижение гиперосмоляльности ВКЖ путем коррекции нарушения, лежащего в ее основе.

Б. Гипонатриемия с нормальной осмоляльностью плазмы, или псевдогипонатриемия, наблюдается при тяжелой гиперлипидемии и гиперпротеинемии (> 10 г%). Оба эти нарушения повышают неводную, не содержащую натрия фракцию плазмы (в норме — 5–7% ее объема). Концентрация натрия в водной фракции плазмы и ее осмоляльность остаются нормальными, несмотря на снижение концентрации этого иона в цельной плазме. Такая гипонатриемия лечения не требует.

B. Гипонатриемия с гипоосмоляльностью плазмы (гипотоническая гипонатриемия). Этот тип гипонатриемии выражается в увеличении объема КЖ с соответствующим нарушением функций клеток, особенно в ЦНС. **Проявления** гипонатриемии обычно отсутствуют до тех пор, пока концентрация натрия в плазме не упадет ниже 120 мэкв/л, но они могут возникнуть и при более высокой концентрации, если ее снижение происходит очень быстро. Первоначальные признаки включают тошноту, недомогание, сонливость и судороги, в дальнейшем может развиться психоз, эпилептические припадки и кома. Если тяжелая гипонатриемия сохраняется, могут возникнуть стойкие неврологические нарушения; следовательно, показана срочная терапия. **При лечении гипонатриемии требуется осторожность**, поскольку

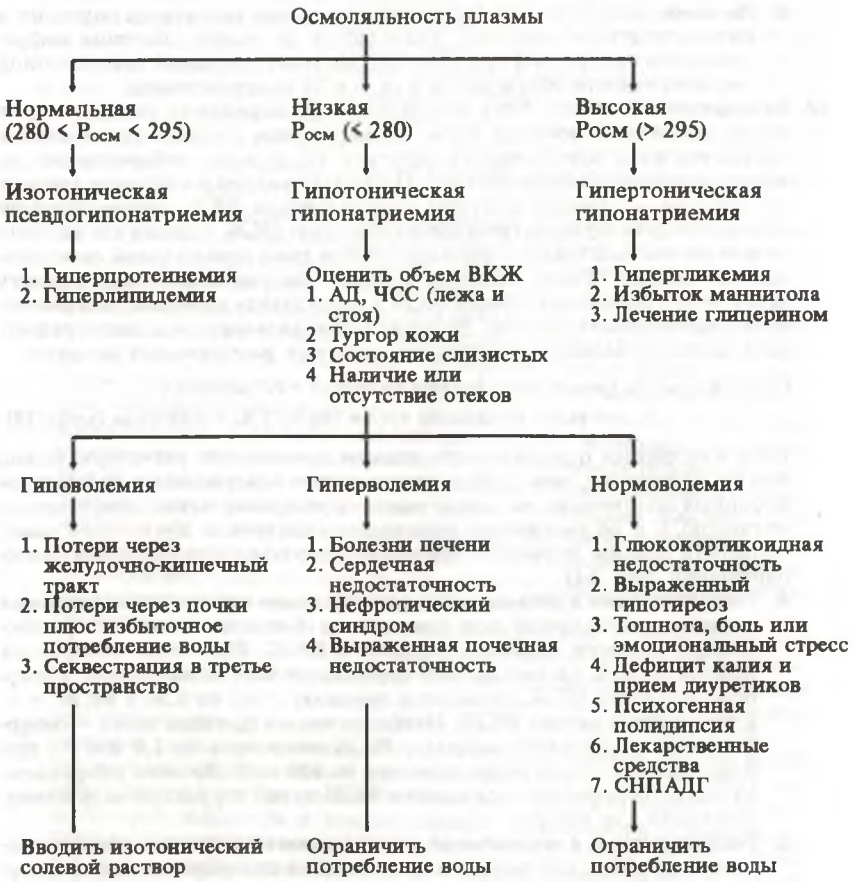


Рис. 3-1. Диагностика и лечение гипонатриемических состояний.
Из: H. D. Hume. Disorders of Water Metabolism. In: J. P. Kokko, R. L. Tannen (eds.), *Fluids and Electrolytes*. Philadelphia: Saunders, 1986, p. 136.

слишком быстрая ее коррекция способна вызвать демиелинизацию центральной части варолиева моста (центральный понтинный миелинолиз) и стойкие неврологические расстройства (*N. Engl. J. Med.* 317: 1190, 1987). Поскольку как сама гипонатриемия, так и ее слишком быстрая коррекция чреваты тяжелыми неврологическими последствиями, схему лечения должны определять наличие или отсутствие симптомов и острота процесса. Как правило, скорость введения натрия не должна превышать 2,5 мэкв/л/ч, а общее увеличение сывороточной концентрации натрия — 20 мэкв/л/сут (*Kidney Int.* 37:1006, 1990). Рассматриваемый тип гипонатриемии в зависимости от клини-

ческой оценки объема ВКЖ и содержания натрия в моче (в отсутствие недавнего употребления диуретиков) можно разделить на несколько категорий.

1. **Гипотоническая гипонатриемия с внеклеточной гипергидратацией** и концентрацией натрия в моче > 20 мэкв/л возникает при почечной недостаточности, а с концентрацией < 20 мэкв/л — при нефротическом синдроме, сердечной недостаточности и цирроза печени. В этих условиях почечное выведение как натрия, так и воды затруднено, однако увеличение ОВО происходит более интенсивно, чем рост концентрации натрия. **Лечение** этого типа гипонатриемии заключается в устранении лежащих в ее основе нарушений и одновременном осторожном **ограничении соли и воды** в диете, обычно в сочетании с приемом диуретиков. **Введение гипертонического солевого раствора опасно** и приводит лишь к нарастанию избытка ВКЖ.
2. **Гипотоническая гипонатриемия с внеклеточной дегидратацией** возникает при непропорционально высоких по сравнению с потерей воды потерях общего натрия или при устранении дефицита натрия гипотоническими жидкостями. Это может случиться при **внепочечных потерях** натрия и воды (например при рвоте, диарее или накоплении жидкости в отечных тканях); в таких условиях содержание натрия в моче составляет менее 20 мэкв/л. Причиной бывают и **почечные потери** (осмотический диурез, «сольтеряющая» нефропатия, лечение диуретиками, проксимальный ПКА, надпочечниковая недостаточность, бикарбонатурия при рвоте и физиологическая потеря натрия с мочой); в этой ситуации концентрация натрия в моче обычно > 20 мэкв/л. Клинические проявления обусловлены, как правило, внеклеточной дегидратацией, а не гипонатриемией. **Лечение** сводится к повышению объема ВКЖ изотоническим солевым раствором и коррекции лежащих в основе гипонатриемии расстройств.
3. **Гипотоническая гипонатриемия с нормальным объемом ВКЖ**
   a. **Синдром неадекватной продукции АДГ** характеризуется: (1) гипотонической гипонатриемией, (2) неадекватно высокой осмоляльностью мочи (обычно выше 200 мосм/кг) по сравнению с осмоляльностью плазмы, (3) повышенной концентрацией натрия в моче (обычно выше 20 мэкв/л), (4) клинической нормоволемией и (5) нормальной функцией почек, надпочечников и щитовидной железы. К СНПАДГ могут приводить злокачественные опухоли, болезни легких и расстройства ЦНС.
      1) **Неотложные меры лечения СНПАДГ** применяют только при тяжелой симптоматической гипонатриемии (натрий в сыворотке менее 110–115 мэкв/л). Они состоят в индукции и поддержании высокого диуреза путем в/в введения фуросемида с последующим возмещением потерь натрия и калия (*Ann. Intern. Med.* 78: 870, 1973). Возмещение осуществляют путем в/в инфузии 0,9% раствора NaCl (изредка 0,3%), к которому добавлен калий. Поскольку при СНПАДГ моча очень концентрирована, введение изотонического или гипертонического раствора NaCl без диуретиков в конечном итоге не даст повышения концентрации натрия в сыворотке. Срочные меры коррекции гипонатриемии не должны повышать сывороточную концентрацию натрия более, чем на 20 мэкв/л в первые 24 ч терапии, о чем уже говорилось выше.

2) **Последующее лечение** СНПАДГ основано на **ограничении потребления воды** до 500–1000 мл/сут. Если одного ограничения воды недостаточно, рекомендуется применение **демеклоциклина** (300–600 мг внутрь 2 раза в сутки); начало его действия может проявиться через неделю и более. Демеклоциклин не следует использовать при заболеваниях печени, поскольку накопление препарата в организме может оказать нефротоксическое действие. К другим побочным действиям относятся появление светочувствительности и тошнота. Положительный эффект могут дать также фуросемид в сочетании с повышенным потреблением соли (*N. Engl. J. Med.* 304: 329, 1981) и прием мочевины внутрь (*Am. J. Med.* 69:99, 1980).

б. **Гипотиреоз** иногда ведет к гипонатриемии. Замедленное выведение воды может быть обусловлено избытком АДГ или снижением СКФ и эффективного почечного плазмотока. Лечение заключается в коррекции уровня тироксина и ограничении потребления воды.

в. Некоторые **препараты** способны вызвать гипонатриемию за счет стимуляции центральной секреции АДГ либо усиления его периферического действия, либо сочетания обоих этих механизмов. К таким средствам относятся амитриптилин, карбамазепин, клофибрат, циклофосфамид, морфин и винкристин. Лечение состоит в ограничении потребления воды и отмене препарата, вызвавшего гипонатриемию.

г. **Водная интоксикация** может быть результатом психогенной полидипсии, повреждения центра жажды или в/в введения гипотонических растворов больным, почки которых не способны к нормальному разведению мочи (например в послеоперационный период или при почечной недостаточности). **Неотложные лечебные меры** при тяжелой симптоматической гипонатриемии этого типа — те же, что при СНПАДГ. Следует исключить поражение ЦНС. Лечение психогенной полидипсии заключается в том, чтобы успокоить больного; иногда требуется психиатрическая помощь. Независимо от причины водной интоксикации, необходимо ограничить потребление воды и прервать введение гипотонических растворов до нормализации уровня натрия в сыворотке.

д. **Боль, тошнота и эмоциональный стресс** способны стимулировать секрецию АДГ.

е. **Изолированная глюкокортикоидная недостаточность,** обусловленная недостаточностью передней доли гипофиза, может вызвать гипонатриемию, поскольку глюкокортикоиды, по-видимому, необходимы для полного подавления секреции АДГ.

V. **Гипернатриемия** всегда сопряжена с гиперосмолярностью. Когда осмоляльность плазмы превосходит 280–285 мосм/кг H_2O, наблюдается линейное увеличение секреции АДГ задней долей гипофиза. Снижение объема ВКЖ усиливает эту реакцию, тогда как его увеличение способно ослабить ее. Реакция почек на АДГ направлена на сохранение свободной воды в организме и заключается в том, что диурез снижается (менее 500 мл/сут), а осмоляльность мочи возрастает (более 1000 мосм/кг H_2O). Кроме того, увеличение осмоляльности плазмы на 2% обычно вызывает жажду, и следовательно, потребление свободной воды.

А. **Проявления** гипернатриемии обычно определяются непосредственно вызвавшими ее причинами. Признаки внеклеточной гипер- или дегид-

ратации бывают хорошо заметными и дают ключ к диагнозу. Клинические проявления, связываемые с гипернатриемией как таковой, — это дрожь, раздражительность, атаксия, мышечные подергивания, спутанность сознания, эпилептические припадки и кома. Симптомы ярко выражены только при резком подъеме концентрации натрия в плазме. Хроническая гипернатриемия характеризуется увеличением внутриклеточной осмоляльности ЦНС (накопление идиогенных осмотически активных веществ), начинающимся спустя примерно 4 ч после появления гипернатриемии и стабилизирующимся за 4—7 сут. Это повышение осмоляльности в ЦНС препятствует дегидратации клеток; его следует принимать во внимание при разработке схемы лечения гипернатриемии (см. п. **V.Б.2**).

Б. Причины. Гипернатриемические состояния — результат общего накопления натрия, общей потери воды или невозможности компенсировать ее физиологические потери, например у больных, не способных пить воду из-за нарушений психики или тяжелой инвалидизирующей болезни. Диагностика основана на оценке объема ВКЖ, объема мочи и ее осмоляльности.

1. **Гипернатриемия с внеклеточной гипергидратацией** означает чистое накопление натрия. Обычно она наблюдается у больных, получающих гипертонический раствор NaCl или $NaHCO_3$. Умеренная гипернатриемия такого типа развивается также при первичном гиперальдостеронизме и синдроме Кушинга. **Лечение** направлено на удаление избытка натрия диуретиками или путем диализа (при почечной недостаточности) с последующей компенсацией потерь жидкости 5% глюкозой.
2. **Гипернатриемия с внеклеточной дегидратацией** возникает при потерях гипотонической жидкости; это состояние типично для больных, страдающих от обезвоживания из-за длительных **внепочечных потерь** воды (например желудочно-кишечных и скрытых). При этом объем мочи снижается, а ее осмоляльность растет. **Почечные потери** воды, обусловленные действием диуретиков или осмотическим диурезом (например под влиянием глюкозы), следует подозревать в тех случаях, когда и объем, и осмоляльность мочи высоки. Наконец, если объем мочи высок, а осмоляльность низка, наиболее вероятный диагноз — НД. **Неотложные меры лечения** гиповолемической гипернатриемии зависят от степени внеклеточной дегидратации. Если есть признаки гемодинамических нарушений (например ортостатическая гипотония, выраженная олигурия), дефицит соли и воды сначала следует корректировать 0,9% раствором NaCl. После стабилизации гемодинамики, остальной дефицит свободной воды устраняют 5% глюкозой или 0,45% NaCl. Суммарный дефицит свободной воды можно оценить следующим образом:

Имеющаяся ОВО (л) = 0,6 × вес тела (кг)

$$\text{Желательная ОВО} = \frac{\text{Измеренный сывороточный } Na^+ \text{ (мэкв/л)} \times \text{имеющаяся ОВО}}{\text{Нормальный } Na^+ \text{ сыворотки (мэкв/л)}}$$

Дефицит воды в организме (л) =

= Желательная ОВО – имеющаяся ОВО

У женщин и у истощенных больных ОВО иногда составляет всего 40–50% веса тела, так что приведенный расчет дает максимальную величину водного дефицита. Сывороточную концентрацию натрия и объем ВКЖ оценивают каждые 6 ч. Осмоляльность плазмы нельзя корректировать со скоростью выше 1 мосм/кг/ч, (изменение концентрации натрия не должно идти быстрее, чем 1 мэкв/л/ч). Примерно половину рассчитанного дефицита воды устраняют в первые 24 ч, а оставшийся – в последующие 1–2 сут. Слишком быстрая коррекция опасна, особенно у больных с гипернатриемией, длящейся более 24 ч, поскольку чревата развитием эпилептических припадков вследствие отека головного мозга (из-за повышенной внутриклеточной осмоляльности ЦНС).

3. **Гипернатриемия с внеклеточной дегидратацией, обусловленной переходом воды** из внеклеточного во внутриклеточное пространство, может наблюдаться при остром некрозе скелетных мышц (рабдомиолизе).
4. **Несахарный диабет** возникает вследствие дефицита АДГ (центральный НД) или же резистентности почек к действию АДГ (нефрогенный НД). Причины центрального НД включают повреждения гипоталамуса или гипофиза опухолями, гранулемами, при травмах, хирургических вмешательствах или под действием неизвестных факторов. Нефрогенный НД встречается при тяжелой гипокалиемии, гиперкальциемии, хронической почечной недостаточности, кистозном или интерстициальном поражении почек, приеме некоторых лекарственных средств (например солей лития, демеклоциклина, амфотерицина, пропоксифена, метоксифлурана). НД характеризуется полидипсией, полиурией (3–10 л/сут) и изостенурией. Осмоляльность мочи, как правило, ниже 100 мосм/кг H_2O, а осмоляльность плазмы повышена. Самочувствие больных, не получающих питьевой воды, может ухудшиться через 24 ч. Первичное обследование включает лишение воды под непосредственным наблюдением врача. Неспособность адекватно концентрировать мочу указывает на возможный НД. Повышение этой способности после п/к введения водного раствора аргинин-вазопрессина подтверждает диагноз центрального НД. Отсутствие реакции на аргинин-вазопрессин свидетельствует о нефрогенном НД.

Лечение НД зависит от его причины. Центральный НД требует введения вазопрессина, однако его следует применять с осторожностью при ишемической болезни сердца. Лучший препарат – десмопрессин-ацетат, аналог вазопрессина с пролонгированным действием, его закапывают в нос по 5–10 мкг 1–2 раза в сутки. Можно также использовать водный раствор вазопрессина (продолжительность действия 4–6 ч), вводимый парентерально. При нефрогенном НД вазопрессин неэффективен: в этом случае требуется коррекция гипокалиемии или гиперкальциемии и отмена вызывающих НД средств. Тиазидные диуретики в сочетании с длительным ограничением поваренной соли в диете тоже могут дать хороший результат благодаря уменьшению доставки фильтрата в разводящие сегменты нефрона и росту осмоляльности в сосочках.

Калий

Общее содержание калия в организме здорового взрослого человека

составляет приблизительно 40—50 мэкв/кг массы тела. Только около 1,5% его находится в ВКЖ. Обычное суточное потребление калия — 1,0—1,5 мэкв/кг; примерно 10% этого количества выводится с калом и потом; остальное — почками. В норме почка выделяет калий со скоростью до 6 мэкв/кг/сут. Концентрация калия в плазме — показатель его общего содержания в организме, однако на его распределение между клетками и ВКЖ могут влиять различные факторы (нарушения кислотно-основного баланса, повышение внеклеточной осмоляльности, дефицит инсулина). Так, при сдвиге pH крови на 0,1 следует ожидать изменения концентрации калия на 0,1—0,7 мэкв/л в противоположном направлении.

I. **Гипокалиемия.** При нормальном pH крови нормальная концентрация калия может скрывать фактически существующий общий дефицит его в организме вплоть до 200 мэкв. Снижение сывороточной концентрации калия на каждый 1 мэкв/л соответствует, как правило, общему дефициту на уровне примерно 350 мэкв. Концентрация калия в сыворотке ниже 2 мэкв/л указывает на общий его дефицит в организме, превышающий 1000 мэкв.

А. Проявления гипокалиемии обычно наблюдаются при концентрации калия в сыворотке ниже 2,5 мэкв/л. Однако в случае очень быстрого снижения концентрации симптомы гипокалиемии могут возникать и при более высоком уровне калия. Эти симптомы включают недомогание, усталость, нервно-мышечные расстройства (например слабость, парестезии, судороги, синдром «усталых ног», острый некроз скелетных мышц, паралич), желудочно-кишечные нарушения (запоры, непроходимость кишечника) и нарастание печеночной энцефалопатии. Возможны сердечно-сосудистые нарушения в виде ортостатической гипотонии, прогрессирования артериальной гипертонии, аритмий (особенно при приеме гликозидов), изменений ЭКГ (уплощение зубца Т, выраженные зубцы U и депрессия сегмента ST). Нарушения функции почек и электролитного баланса включают метаболический алкалоз, снижение концентрирования мочи с полиурией и полидипсией, снижение СКФ, снижение толерантности к глюкозе.

Б. Причины

1. **Гипокалиемия как результат перехода K^+ в клетки** развивается под действием β-адреномиметиков, алкалоза, избытка инсулина, при острой нагрузке глюкозой, алкогольном делирии, периодическом гипокалиемическом параличе и активации анаболизма.
2. **Гипокалиемия на фоне нормального кислотно-основного баланса** возникает под действием осмотических диуретиков, при хронической диарее, острых лейкозах, дефиците магния, приеме аминогликозидов или высоких доз некоторых пенициллинов (слабо реабсорбируемые анионы повышают отрицательный заряд мембран дистальных канальцев, что усиливает выделение калия). Длительная недостаточность калия в диете (< 10—20 мэкв/сут) может привести к его значительному дефициту в организме, поскольку калий постоянно выводится через почки и желудочно-кишечный тракт.
3. **Гипокалиемия в сочетании с метаболическим ацидозом** обычно обусловлена диареей, ПКА (проксимальным и дистальным), приемом амфотерицина, диабетическим кетоацидозом, злоупотреблением слабительными средствами, кишечным или желчным свищом, уретероэнтероанастомозом или отравлением толуолом.
4. **Гипокалиемия в сочетании с метаболическим алкалозом** может быть результатом потерь калия через желудочно-кишечный тракт (рвота или отсасывание содержимого желудка) либо через почки

(первичный гиперальдостеронизм, избыток глюкокортикоидов, синдром Лиддла, лечение диуретиками, синдром Бартера). Алкалоз и внеклеточная дегидратация, вызванные этими нарушениями, усиливают дефицит калия, повышая его выведение почками.

В. Лечение. Рекомендуется введение калия для компенсации его хронических потерь или для нормализации пониженного уровня в сыворотке. В случае продолжающейся потери калия больной должен находиться под непрерывным наблюдением, и необходима прямая коррекция уровня этого иона. Профилактика гипокалиемии (< 3,5 мэкв/л) более всего важна у кардиологических больных, в особенности принимающих сердечные гликозиды (чтобы свести к минимуму риск аритмий и нарушений проводимости).

1. **Прием внутрь.** Если в диете больного недостает богатых калием продуктов (например фруктов, овощей), то бывает достаточно ее изменения, а именно увеличения суточного поступления калия на 40–60 мэкв. **Заменители поваренной соли** — еще один недорогой источник калия; эти заменители содержат 7–14 мэкв калия на 1 г (5 г приблизительно соответствуют 1 чайной ложке). **Препараты калия:** обычно назначают хлорид калия, хотя есть и другие формы. **Хлорид калия** требуется в случаях сочетания гипокалиемии с внеклеточной дегидратацией. **Таблетки или капсулы, медленно высвобождающие KCl,** назначают больным, не переносящим жидкие препараты калия. Имеются сообщения, что при их использовании изредка развиваются язвы желудочно-кишечного тракта, особенно в условиях нарушения кишечной моторики. Для больных, не переносящих препараты KCl, иногда более приемлемы нехлоридные калиевые препараты. При приеме калия внутрь может развиться тяжелая гиперкалиемия; следовательно, в процессе лечения нужно следить за уровнем калия в сыворотке. Для больных с гипокалиемией, вызванной потерей калия через почки, возможно альтернативное лечение — прием калийсберегающих диуретиков (спиронолактона, триамтерена или амилорида). Эти средства не следует назначать больным с почечной недостаточностью, а также в сочетании с препаратами калия или средствами, ослабляющими выведение калия (например ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента); наконец, их нужно с осторожностью применять при сахарном диабете (см. п. **II.Б**).
2. **Внутривенное введение** калия показано больным с тяжелой гипокалиемией, а также больным с гипокалиемией, не переносящим прием калия внутрь. Приблизительная оценка дефицита калия производится по схеме, которая обсуждалась выше, однако необходимы повторные определения его концентрации в сыворотке в процессе лечения. Если уровень калия > 2,5 мэкв/л, а изменения ЭКГ отсутствуют, калий можно вводить со скоростью до 10 мэкв/ч в концентрации до 30 мэкв/л. Если уровень калия в сыворотке < 2,5 мэкв/л или его снижение сопровождается изменениями ЭКГ либо тяжелыми нервно-мышечными осложнениями, то требуется неотложная терапия. В этой ситуации калий можно вводить в/в через периферическую вену со скоростью до 40 мэкв/ч в концентрации до 60 мэкв/л. При этом необходимы непрерывный мониторинг ЭКГ и измерения концентрации калия в сыворотке каждые 4 ч. Как только необходимость неотложных мер отпадает, следует переходить к менее активной коррекции (см. выше). При угрожающей жизни гипокалиемии первоначальную коррекцию прово-

дят, используя растворы, не содержащие глюкозу, поскольку последняя способна дополнительно снизить уровень калия в сыворотке.

II. Гиперкалиемия

А. Проявления гиперкалиемии обычно наблюдаются при концентрации калия в сыворотке > 6,5 мэкв/л. Нервно-мышечные проявления включают слабость, парестезии, арефлексию, восходящий паралич и дыхательную недостаточность. К **кардиальным проявлениям** относятся брадикардия, переходящая в асистолию, замедление атриовентикулярной проводимости, ведущее к полной атриовентрикулярной блокаде, и фибрилляция желудочков. По мере возрастания уровня калия в сыворотке постепенно меняется характер ЭКГ. Сначала появляются высокие заостренные зубцы Т. Затем развивается депрессия сегмента ST, атриовентрикулярная блокада 1 степени и расширение комплекса QRS. Наконец, дальнейшее расширение комплекса QRS и слияние его с зубцом Т образуют двухфазную кривую, указывающую на приближающуюся асистолию желудочков. Скорость таких изменений непредсказуема, и от начальных изменений ЭКГ до опасных нарушений проводимости или аритмий иногда проходят считанные минуты. Изменения ЭКГ выражены в большей степени, если гиперкалиемия сопровождается гипонатриемией, гипокальциемией, гипермагниемией и ацидозом.

Б. Причины

1. **Пониженная экскреция калия почками** может быть результатом (1) гипоренинемического гипоальдостеронизма, вызванного поражением почек (например при диабете или интерстициальном нефрите) или ингибиторами простагландин-синтетазы, (2) гипоальдостеронизма (первичного или вторичного, вызванного ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, гепарином или циклоспорином) либо недостаточности надпочечников (обычно со снижением объема ВКЖ или падением СКФ), (3) острой или хронической почечной недостаточности, (4) ПКА IV типа, (5) снижения поступления натрия в дистальную часть нефрона, например при сердечной недостаточности, (6) приема калийсберегающих диуретиков.
2. **Переход калия из КЖ в ВКЖ** может быть вызван ацидозом. Поскольку клеточные мембраны более проницаемы для органических кислот (например кетокислот, молочной кислоты), чем для минеральных (NH_4Cl, HCl), последние скорее всего и служат причиной гиперкалиемии. К другим причинам перераспределения калия относятся гиперкалиемический периодический паралич, интоксикация сердечными гликозидами, дефицит инсулина и быстрый рост осмоляльности ВКЖ (при введении гипертонических растворов глюкозы или маннитола). Сукцинилхолин вызывает утечку калия из мышечных клеток, которая продолжается около 10 мин и обычно обходится без последствий, однако у больных с обширными повреждениями тканей это чревато заметным повышением концентрации калия в сыворотке. Бета-адреноблокаторы, препятствуя поступлению калия в клетки, могут вызвать гиперкалиемию у больных сахарным диабетом, а также при проведении гемодиализа и искусственного кровообращения.
3. **Перегрузка калием** бывает **экзогенного** происхождения, т. е. возникает в результате в/в введения калия, переливания крови, лечения высокими дозами пенициллина в виде калиевой соли (1,7 мэкв калия на 1 млн МЕ) и приема препаратов калия или заменителей

поваренной соли. **Эндогенная** перегрузка калием возникает при обширной тканевой деструкции, например при распаде опухолей, ожогах, травмах с размозжением тканей, обширном гемолизе, полостных операциях или желудочно-кишечном кровотечении.

4. **Псевдогиперкалиемия** означает ложное (артефактное) увеличение уровня калия в плазме. Причиной ошибки служит высвобождение калия из клеток в результате либо свертывания пробы крови при наличии лейкоцитоза (> 70 000 в 1 мкл) или тромбоцитоза (> 1 млн в 1 мкл), либо гемолиза эритроцитов, возникшем при заборе крови через тонкую иглу, задержке анализа или продолжительном, слишком тугом наложении жгута. Если в отсутствие свертывания крови в пробе определяется нормальный уровень калия, это исключает в качестве причины ошибки лейкоцитоз и тромбоцитоз.

В. Неотложные меры лечения. Лечение гиперкалиемии имеет следующие задачи: (1) защитить сердце от влияния калия путем противоположного воздействия на проводимость (введение кальция), (2) переместить калий из ВКЖ в КЖ (введение бикарбоната натрия, инсулина и глюкозы), (3) снизить общее содержание калия в организме (катионообменные смолы, диуретики, диализ). Экстренная терапия необходима, если концентрация калия в сыворотке превышает 7 мэкв/л или на ЭКГ выявляются гиперкалиемические изменения. Возникновение угрожающих жизни аритмий возможно на всем протяжении лечения, поэтому требуется непрерывный мониторинг ЭКГ. Следует также регулярно проверять уровень калия в сыворотке. При гиперкалиемии, вызванной деструкцией тканей или увеличением общего содержания калия в организме, одновременно с экстренной терапией нужно начинать лечение, направленное на удаление калия из организма.

1. **Введение кальция** оказывает временное антагонистическое действие на кардиальные и нервно-мышечные проявления гиперкалиемии. Глюконат кальция (10 мл 10% раствора) вводят в/в в течение 2–5 мин. При отсутствии эффекта можно спустя 5 мин ввести вторую дозу. Больным, получающим сердечные гликозиды, глюконат кальция вводят медленнее, поскольку гиперкальциемия способствует гликозидной интоксикации. Если нет гипокальциемии, дальнейшая терапия кальцием вряд ли целесообразна. Действие кальция сказывается через считанные минуты и продолжается всего 1 ч, поэтому следует как можно быстрее приступать к другим видам терапии.
2. **Введение бикарбоната натрия** приводит к переходу калия из ВКЖ в КЖ. Такое лечение особенно важно при ацидозе, поскольку после коррекции ацидоза дальнейших мер против гиперкалиемии может и не потребоваться. Вводят в/в 1 ампулу 7,5% раствора $NaHCO_3$ (44,6 мэкв HCO_3^-) в течение 5 мин, повторяя введение этой дозы с интервалами в 10–15 мин в случаях, когда сохраняются изменения ЭКГ. Эффект начинает проявляться в течение первых 30 мин и сохраняется 1–2 ч. При введении больших объемов гипертонического раствора $NaHCO_3$ может значительно возрасти объем циркулирующей крови и возникнуть гипернатриемия. Бикарбонат натрия можно также вводить одновременно с глюкозой (см. ниже). Однако повышение pH крови на фоне гипокальциемии способно спровоцировать эпилептические припадки и тетанию; следовательно, в таких случаях первым надо вводить кальций.
3. **Инфузии глюкозы и инсулина** приводят к переходу калия из ВКЖ в КЖ. Простой инсулин (10 МЕ) следует вводить в/в одновременно

с 1 ампулой 50% глюкозы (25 г) в течение 5 мин. Эффект проявляется через 30–60 мин и обычно продолжается несколько часов. При этом необходимо следить за уровнем глюкозы в крови (экспресс-анализ). Альтернативный метод заключается в смешивании 89 мэкв $NaHCO_3$ (2 ампулы) с 1000 мл 10% глюкозы. Первые 300 мл можно ввести в течение 30 мин, а остальное – за следующие 3 ч; в начале инфузии нужно ввести п/к 25 МЕ простого инсулина (Med. Clin. North. Am. 65:165, 1981). Сочетание ингаляции **альбутерола** с введением инсулина и глюкозы оказалось весьма эффективным при лечении гиперкалиемии у больных на диализе; кроме того, применение альбутерола может ослабить гипогликемический эффект инсулина (*Kidney Int.* 38:869, 1990).

4. **Катионообменные смолы** связывают калий, обменивая его на другой катион (обычно натрий) в кишечнике и удаляя таким образом калий из организма. Этот метод следует применять как можно быстрее, если гиперкалиемия вызвана снижением экскреции калия или повышением его потребления. Каждый грамм **полистиролсульфоната натрия** связывает примерно 1 мэкв K^+. Это средство также высвобождает около 1,5 мэкв Na^+ на каждый 1 мэкв удаленного калия, поэтому его нужно с осторожностью применять в случаях, когда больной не способен переносить нагрузку натрием (сердечная недостаточность или тяжелая артериальная гипертония); препарат может вызвать гипернатриемию.
   а. **Прием внутрь** предпочтителен. Поскольку этот препарат способствует запорам, его применяют со слабо абсорбируемым носителем (осмотически активным средством) типа сорбитола. Начальная доза – 15–30 г полистиролсульфоната натрия в 50–100 мл 20% раствора сорбитола. Прием повторяют каждые 3–4 ч (до 4–5 доз в сутки) до устранения гиперкалиемии.
   б. **Ректальное введение** используют, когда больной не переносит прием внутрь или при кишечной непроходимости. Введение препарата через клизму позволяет удалять K^+ быстрее, чем прием смолы внутрь. Удерживающую клизму можно ставить, используя 50–100 г полистиролсульфоната натрия в 200 мл 20% раствора сорбитола или 20% глюкозы (если нет сорбитола). Удержание клизмы в течение рекомендуемых 30–60 мин облегчается при использовании баллонного ректального катетера. Клизму следует повторять каждые 4–6 ч до 4 раз в сутки.
5. **Диализ** позволяет весьма эффективно удалять калий из организма, однако должен применяться только в тех случаях, когда более консервативные методы неприменимы или не дали результата. Следует помнить, что после диализа возможна выраженная гиперкалиемическая реакция за счет мобилизации калия из внутриклеточных резервов.

Г. **Последующее лечение.** Лечение основного заболевания иногда само по себе позволяет устранить гиперкалиемию. Больные с почечной недостаточностью (СКФ менее 10 мл/мин) нуждаются в ограничении калия в диете до 40–60 мэкв/сут. Диуретики, действующие на петлю Генле, такие как фуросемид, буметанид, бывают эффективны при коррекции как гиперкалиемии, так и внеклеточной гипергидратации при почечной недостаточности. Рекомендуется также прием полистиролсульфоната натрия.

Таблица 3-2. Механизмы компенсации кислотно-основных нарушений

Первичное нарушение	Исходный биохимический сдвиг	Компенсаторная реакция	Расчет ожидаемого диапазона компенсации
Метаболический ацидоз	Снижение HCO_3^-	Снижение pCO_2	$pCO_2 = 1{,}5 \times [HCO_3^-] + 8 \pm 2$ pCO_2 = 2 последние цифры (десятые и сотые) pH × 100 $\Delta pCO_2 = 1 - 1{,}3 \times (\Delta[HCO_3^-])$ $pCO_2 = [HCO_3^-] + 15$
Метаболический алкалоз	Повышение HCO_3^-	Повышение pCO_2	pCO_2: повышение различной степени $pCO_2 = 0{,}9 \times [HCO_3^-] + 9$ pCO_2: повышение на 0,6 мм рт. ст. при повышении $[HCO_3^-]$ на каждый 1 мэкв/л
Респираторный ацидоз	Повышение pCO_2	Повышение HCO_3^-	Острый $[HCO_3^-]$: повышение на 1 мэкв/л при повышении pCO_2 на 10 мм рт. ст. Хронический $[HCO_3^-]$: повышение на 3,5 мэкв/л при повышении pCO_2 на 10 мм рт. ст.
Респираторный алкалоз	Снижение pCO_2	Снижение HCO_3^-	Острый $[HCO_3^-]$: снижение на 2 мэкв/л при снижении pCO_2 на 10 мм рт. ст. Хронический $[HCO_3^-]$: снижение на 5 мэкв/л при снижении pCO_2 на 10 мм рт. ст.

Из: M. Emmett, D. W. Seldin. Evaluatuon of Acid-Base Disorders from Plasma Composition. In.: D. W. Seldin, G. Giebisch (eds.), *The Regulation of Acid-Base Balance. New-York: Raven, 1989, p. 237.*

Нарушения кислотно-основного баланса

Кислотно-основной гомеостаз заключается в регуляции концентрации ионов водорода. Это подразумевает взаимодействие трех физиологических систем: химических буферов организма, легких и почек. Кислоты, образующиеся при метаболизме большинства углеродосодержащих соединений, выделяются легкими в виде CO_2 и H_2O. Это — **летучая кислотная фракция**, не оказывающая существенного влияния на кислотно-основной баланс. Однако при неполном разложении органических соединений, метаболизме серусодержащих аминокислот и гидролизе потребленных с пищей фосфопротеинов накапливаются нелетучие кислоты (**фиксированная кислотная фракция**). **Химические буферы,** главным образом буферная пара бикарбонат — угольная кислота, обеспечивают их нейтрализацию. В ходе нейтрализации образуются CO_2 и H_2O ($H^+ + HCO_3^- \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow CO_2 + H_2O$), которые затем удаляются через **легкие.** Третье звено регуляции — **почки:** они реабсорбируют профильтрованный бикарбонат и регенерируют его дополнительные количества путем титрования буферов мочи и экскреции ионов аммония. Нарушения этих

физиологических процессов лежат в основе клинических расстройств кислотно-основного баланса.

I. **Анализ кислотно-основных нарушений** состоит в последовательном рассмотрении следующих вопросов. (1) Имеется ли у больного алкалоз или ацидоз и какого происхождения — респираторного или метаболического? (2) Если нарушение респираторное, острое оно или хроническое? (3) Если речь идет о метаболическом ацидозе, то насколько велик анионный интервал? (4) Если налицо метаболический алкалоз, каков уровень хлорида в моче? (5) Происходит ли адекватная компенсация первичного нарушения, а если нет, каково смешанное нарушение? Информацию для ответа на эти вопросы получают путем изучения анамнеза, определения ГАК и электролитов сыворотки и мочи и, наконец, ознакомления с механизмами компенсации (табл. 3-2).

II. **Газы артериальной крови.** Нормальные параметры ГАК: pH — 7,36—7,44, pCO_2 — 35—45 мм рт. ст., общее содержание CO_2 — 24—32 мэкв/л. Перед взятием крови для исследования ГАК шприц промывают 1 мл гепарина (1000 МЕ/мл), чтобы избежать свертывания крови. Избыток гепарина удаляют, поскольку он может снизить pH пробы. Анализ проводят немедленно, чтобы исключить воздействие клеточного метаболизма. Однако если проба охлаждается льдом, то отсрочка анализа на 1—2 ч после взятия крови отразится на его результатах.

Уравнение Гендерсона — Гассельбальха определяет отношение между pH, pCO_2 и HCO_3^- крови:

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0{,}0301 \times pCO_2}$$

Следующее уравнение связывает эти параметры более удобным образом:

$$[H^+] = 24 \times \frac{pCO_2}{[HCO_3^-]}$$

Концентрацию H^+ (нэкв/л) получить очень легко:

pH	6,90	7,00	7,10	7,20	7,30	7,40	7,50	7,60	7,70
$[H^+]$	125	100	80	64	51	40	32	25	20

Отметим, что H^+ падает на 20% при увеличении pH на 0,1 по всему рассмотренному диапазону. Промежуточные значения можно точно рассчитать путем интерполяции.

III. **Первичные нарушения кислотно-основного баланса** — результат условий, которые непосредственно влияют либо на $[HCO_3^-]$ (метаболический ацидоз или алкалоз), либо на pCO_2 (респираторный ацидоз или алкалоз). Каждое из таких первичных нарушений приводит к отклонению pH крови от нормы и вызывает компенсаторные реакции, смещающие pH в сторону нормы, но не до конца (см. табл. 3-2).

А. Метаболический ацидоз — это снижение $[HCO_3^-]$, отражающее либо накопление нелетучих кислот, либо потерю оснований. Компенсаторная реакция — усиленная вентиляция легких, ведущая к снижению pCO_2.

Б. Метаболический алкалоз определяется первичным повышением концентрации HCO_3^- вследствие либо потери кислоты, либо, реже, накопления бикарбоната. Компенсаторная реакция — гиповентиляция легких, ведущая к повышению pCO_2.

В. Респираторный ацидоз — результат первичного повышения pCO_2,

которое обусловлено процессами, тормозящими выведение CO_2 легкими. Компенсаторная реакция — увеличение как реабсорбции, так и образования бикарбоната в почках, что ведет к повышению $[HCO_3^-]$ в сыворотке.

Г. Респираторный алкалоз характеризуется снижением pCO_2 вследствие первичной гипервентиляции легких. Компенсаторная реакция — увеличение почечной экскреции бикарбоната, ведущее к снижению $[HCO_3^-]$ в сыворотке.

IV. Метаболический ацидоз

А. Причины метаболического ацидоза можно классифицировать с зависимости от **анионного интервала.** АИ — это косвенная мера анионов в сыворотке, которые не измеряются при рутинном лабораторном анализе. Он соответствует разнице между концентрацией натрия и суммой концентраций хлорида и бикарбоната в сыворотке :

$$АИ = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$$

В норме АИ составляет 12 ± 4 мэкв/л. Все виды метаболического ацидоза, за исключением солянокислого, возникают в результате снижения уровня бикарбоната сыворотки без соответствующего повышения концентрации ионов хлора, т. е. с увеличением АИ.

1. **Ацидоз с увеличенным АИ** наблюдается при почечной недостаточности (СКФ < 20 мл/мин), кетоацидозе (диабетическом или алкогольном), лактацидозе и интоксикации (метанолом, салицилатами, этиленгликолем, паральдегидом).
2. Причины **ацидоза с нормальным АИ** можно сгруппировать в зависимости от сывороточной концентрации калия. При **нормальной или повышенной концентрации калия в сыворотке** причинами служат гипоальдостеронизм, ПКА типа IV, умеренная почечная недостаточность (СКФ > 20 мл/мин), введение HCl и постгипокапния. К причинам, обычно связанным с **низкой концентрацией калия в сыворотке,** относятся желудочно-кишечные потери бикарбоната (диарея, желчные свищи или свищи поджелудочной железы), присутствие ингибиторов карбоангидразы, проксимальный или дистальный ПКА. Нарушения экскреции кислот почечными канальцами (в отличие, например, от желудочно-кишечных потерь бикарбоната) выявляют путем расчета **мочевого анионного интервала** ($[Na^+] + [K^+] - [Cl^-]$) по данным анализа электролитов мочи. Отрицательный интервал означает нормальное выведение NH_4^+ почками, а следовательно, непочечную причину ацидоза. Это предполагает pH мочи меньше 6,1 и нормоволемию (гиповолемия может препятствовать почечной экскреции кислот в результате снижения скорости тока первичной мочи в дистальных канальцах и меньшего поступления в них натрия).

Б. Лечение

1. **Острый метаболический ацидоз.** Больным с pH крови ниже 7,2 показано парентеральное введение бикарбоната. Ацидоз такой степени чреват угнетением сердечной деятельности, артериальной гипотонией и устойчивостью к повышающим АД средствам. Бикарбонат надо вводить осторожно, поскольку избыток оснований может вызвать тетанию, эпилептические припадки, аритмии и повышенное образование лактата. Кроме того, бикарбонат, вводимый при остановке кровообращения и дыхания, способен парадоксальным образом снизить pH из-за того, что в отсутствие газообмена CO_2 не выводится из крови. Исходя из того, что бикарбонат распре-

деляется в объеме, составляющем примерно 40% массы тела, приблизительное его количество, необходимое для нормализации концентрации в сыворотке, можно вычислить по формуле:

Дефицит HCO_3^- =
= Вес (кг) × 0,4 × (желательная [HCO_3^-] – измеренная [HCO_3^-])

Поскольку степень респираторной компенсации, изменения объема ВКЖ и развитие лежащей в основе ацидоза патологии у разных больных неодинаковы, терапия бикарбонатом должна проводиться под контролем повторных определений кислотно-основного статуса и уровней электролитов. Обычно к 1000 мл 5% глюкозы добавляют 2–3 ампулы 7,5% раствора $NaHCO_3^-$ (44,6 мэкв в 1 ампуле). Если нет тяжелой сердечной недостаточности, половину рассчитанного дефицита можно устранить за 3–4 ч. **Как только pH достигает 7,2, введение бикарбоната следует прекратить.** Коррекция ацидоза без коррекции дефицита калия чревата глубокой гипокалиемией (обусловленной переходом этого иона в клетки), поэтому, если концентрация калия крови при коррекции ацидоза начинает падать, необходимо вводить дополнительные его количества. Нужно следить и за сывороточным уровнем кальция, корректируя гипокальциемию, поскольку относительный алкалоз может снизить концентрацию ионизированного кальция.

2. **Хронический метаболический ацидоз** часто наблюдается в сочетании с хронической почечной недостаточностью. Если концентрация бикарбоната падает ниже 15 мэкв/л, необходимо его возмещение, чтобы предупредить остеомаляцию. Можно рекомендовать дробный прием бикарбоната натрия (выпускаются таблетки по 325 и 650 мг, с содержанием Na^+ примерно 12 мэкв/г) из расчета 2–4 г/сут. Осторожность необходима в отношении больных, не переносящих увеличение объема ВКЖ. Иногда используют раствор Шола (1 мэкв $NaHCO_3$/мл): для некоторых больных он более приемлем на вкус и в меньшей степени вызывает метеоризм.

B. Особые случаи

1. **Метаболический ацидоз с увеличенным АИ.** В приемное отделение часто доставляют больных с метаболическим ацидозом и увеличенным АИ неизвестной этиологии; нередко при этом трудно получить анамнестические данные. Анализ крови на токсины может занять слишком много времени, и лечение нужно начинать, не рассчитывая на него. Сывороточные электролиты и ГАК определяются быстро, что позволяет рассчитать анионный и осмолярный интервалы (см. разд. «Ионы и вода» п. **IV**).

   a. Нормальный осмоляльный интервал

   1) **Диабетический кетоацидоз** – см. гл. 20.
   2) **Алкогольный кетоацидоз** наступает после резкого прекращения приема этанола и обычно обусловлен рвотой, недостаточным питанием и сокращением объема ВКЖ. В сыворотке сначала преобладает β-гидроксибутират; следовательно, анализ кетоновых тел с помощью нитропруссидной реакции (Ацетест), определяющей ацетоуксусную кислоту, приведет к недооценке тяжести состояния. По мере превращения β-гидроксибутирата в ацетоуксусную кислоту Ацетест становится все более положительным, создавая впечатление прогрессирующего кетоза. Иногда одновременно имеется и лактацидоз. Содержание глюкозы в сыворотке – на уровне нормы или

снижено. Лечение направлено на восполнение жидкости и глюкозы путем введения 0,9% NaCl и 5% глюкозы; если ацидоз не тяжелый, этих мер, как правило, достаточно. После 12—24 ч терапии могут развиться гипокалиемия, гипофосфатемия и гипомагниемия.

3) **Лактацидоз** наступает при уровне молочной кислоты в сыворотке > 2—4 мэкв/л. По мере роста концентрации лактата прогноз ухудшается. Одновременно могут быть гиперфосфатемия, гиперурикемия, умеренная гиперкалиемия. Лактацидоз **типа А** — результат недостатка кислорода в тканях, например при шоке, гипоксемии, тяжелой анемии или отравлении угарным газом. Лактацидоз **типа В** наблюдается в условиях, не сопровождающихся клинически выраженным кислородным голоданием тканей, а именно, при сахарном диабете, печеночной или почечной недостаточности, опухолях, сепсисе и интоксикации (метанолом, этанолом, этиленгликолем, салицилатами, фенформином). Лечение направлено на устранение причины ацидоза. Сосудосуживающие средства способны усугубить лактацидоз, и потому их использование должно быть по возможности ограничено. Повышение pH крови > 7,2 неразумно: возможно развитие алкалоза, поскольку сразу же после устранения причины лактацидоза происходит окисление лактата и эндогенная регенерация бикарбоната. Лечение начинают с введения 50—100 мэкв бикарбоната натрия в течение 30—60 мин, используя гипертонический или изотонический раствор $NaHCO_3$. Чтобы избежать развития гипернатриемии и увеличения объема ВКЖ в результате такой терапии, стимулируют диурез. При почечной недостаточности иногда требуется диализ.

4) **Почечная недостаточность** приводит к ацидозу с увеличенным АИ только в случаях, когда СКФ падает ниже 20 мл/мин. Возмещение дефицита оснований направлено на поддержание бикарбоната в сыворотке на уровне 20 мэкв/л, что предупреждает остеомаляцию. Обычно достаточно приема бикарбоната натрия внутрь в дозе 1—2 мэкв/кг/сут.

6. **Увеличенный осмоляльный интервал** (более 10 мосм/кг) обусловлен присутствием неизмеренных количеств осмотически активных веществ типа паральдегида, этиленгликоля, этанола и метанола.

1) **Алкогольный ацидоз.** Если в крови остается достаточно этанола, наблюдается повышенный осмоляльный интервал.

2) **Интоксикация салицилатами** может привести к респираторному алкалозу и лактацидозу, дополняющим метаболический ацидоз с увеличенным АИ. Диагностика и лечение описаны в гл. 26.

3) **Передозировка паральдегида** имеет симптомы, сходные с симптомами алкогольной интоксикации. Лечение обсуждается в гл. 26.

4) **Прием метанола** внутрь приводит к характерным симптомам через 12—24 ч. Метанол окисляется в организме до муравьиной кислоты, вызывающей поражение зрительного нерва (симптомы — от неясности зрения до полной слепоты), тошноту, рвоту, угнетение ЦНС и дыхательную недостаточность. Лечение направлено на предупреждение образования ток-

сичных количеств муравьиной кислоты и коррекцию ацидоза. Подробности — в гл. 26.

5) **Этиленгликоль** превращается в организме в альдегиды и оксалат; в результате возникают симптомы, сходные с симптомами алкогольной интоксикации. Возможен острый тубулярный некроз. Диагноз можно поставить по присутствию в моче кристаллов оксалата при сопутствующих увеличенных анионном и осмоляльном интервалах сыворотки. Лечение обсуждается в гл. 26.

2. **Метаболический ацидоз с нормальным АИ** в большинстве случаев корректируют путем воздействия на вызвавшую его причину; следует также не забывать о терапии бикарбонатом, возмещении потерь калия и регуляции объемов жидкостей организма. Ниже обсуждается только IIКА (*Med. Clin. North Am.* 67:859, 1983).

а. Гипокалиемический ПКА

1) **Проксимальный ПКА (тип II)** обусловлен снижением способности проксимальных канальцев реабсорбировать профильтрованный бикарбонат. Среди причин этого — отравление тяжелыми металлами, некоторые наследственные болезни, диспротеинемии, гиперпаратиреоз, прием ацетазоламида и интерстициальные заболевания почек. Потери бикарбоната бывают частью общего нарушения транспорта в проксимальных канальцах (синдром Фанкони) с сопутствующими глюкозурией, аминоацидурией, гипофосфатемией, гипокалиемией и гипоурикемией. В начале заболевания pH мочи выше 5,5, но по мере падения концентрации бикарбоната в сыворотке реабсорбция его в проксимальных канальцах становится полной, и pH мочи возвращается к норме. **Лечение** включает меры, направленные на коррекцию причины ацидоза. Требуется введение больших количеств **оснований** (бикарбонат — 5—10 мэкв/кг/сут). Нужно иметь в виду, что введение оснований чревато тяжелой гипокалиемией, и может возникнуть необходимость в массивном возмещении потерь **калия**. **Тиазидные** диуретики полезны тем, что усиливают реабсорбцию бикарбоната в проксимальных канальцах за счет небольшого снижения объема ВКЖ.

2) **Дистальный ПКА (тип I)** обусловлен недостаточным подкислением мочи в дистальной части нефрона и сопровождается потерями калия и натрия, гиперкальциурией, остеомаляцией и нефрокальцинозом. Моча имеет pH выше 5,5. Такой ацидоз может быть врожденным; приобретенные формы развиваются при аутоиммунных заболеваниях, нефрокальцинозе, применении амфотерицина B, хроническом пиелонефрите и обструктивной уропатии. **Лечение** заключается в восполнении **бикарбоната** (1—2 мэкв/кг/сут), что позволяет скорректировать также потери кальция и остеомаляцию. Как и при проксимальном ПКА, может возникнуть необходимость в возмещении потерь калия.

б. Гиперкалиемический дистальный ПКА (тип IV). Обычно связанное с определенной степенью почечной недостаточности, это расстройство характеризуется нарушением экскреции как ионов водорода, так и калия в дистальной части нефрона. Больные с таким нарушением страдают либо дефицитом минералокортикоидов, либо пониженной чувствительностью к ним почек.

1) **Чувствительный к минералокортикоидам гиперкалиемический ПКА** – результат либо первичного дефицита альдостерона (первичный гипоальдостеронизм, болезнь Аддисона, действие гепарин-сульфата), либо гипоренинемического гипоальдостеронизма (сахарный диабет, гипертонический нефросклероз, тубулоинтерстициальные поражения). Моча имеет pH ниже 5,5. Обычно требуется **ограничение калия** в диете до 40–60 мэкв/сут и **восполнение бикарбоната** из расчета 1,5–2,0 мэкв/кг/сут. Иногда необходима длительная терапия полистиролсульфонатом натрия. У больных с нормальным АД, без отеков и с высоким сывороточным уровнем калия хорошие результаты может дать **флудрокортизон** – 0,1–0,2 мг внутрь 1 раз в сутки. В случае артериальной гипертонии и отеков эффективен **фуросемид;** если же он не оказывает действия, а сывороточная концентрация калия превышает 6,0 мэкв/л, назначают флудрокортизон (при непрерывном использовании диуретиков).
2) **Резистентный к минералокортикоидам гиперкалиемический ПКА** – результат нечувствительности почек к этим гормонам. Описаны две категории больных. Больные **с почечными потерями натрия и пониженным объемом ВКЖ** обычно имеют нормальный или повышенный уровень альдостерона в сыворотке, и их почки абсолютно неспособны к снижению pH мочи. Этим больным рекомендуется прием хлорида натрия, бикарбоната и ограничение калия в диете. Напротив, больные **с повышенным объемом ВКЖ и артериальной гипертонией** обычно имеют низкий уровень ренина и альдостерона и низкий pH мочи. Им рекомендуется ограничение хлорида натрия и калия в диете и терапия диуретиками.

V. **Метаболический алкалоз** наблюдается либо при потерях HCl (через почки или желудочно-кишечный тракт) и повышении уровня бикарбоната в крови, либо при понижении объема ВКЖ на фоне постоянства общего количества бикарбоната в крови. Поскольку в норме почки способны выделять избыток бикарбоната, при алкалозе в них должен действовать какой-то дополнительный механизм, поддерживающий высокую сывороточную концентрацию бикарбоната. Причинами возрастания последней служат снижение объема ВКЖ, гипокалиемия и/или гипохлоремия. Соответственно, лечение должно быть направлено на устранение как причины алкалоза, так и поддерживающего его почечного механизма. **Клинические** последствия метаболического алкалоза – нарушения сознания, артериальная гипотония, аритмии, гиповентиляция, гипокалиемия и снижение уровня ионизированного кальция. При **диагностике** полезно различать причины метаболического алкалоза, ориентируясь на концентрацию хлорида в моче. Это важно и с терапевтической точки зрения, поскольку показывает, можно ли скорректировать алкалоз введением хлорида.

A. **Хлорид-чувствительный алкалоз** с концентрацией хлорида в моче ниже 10 мэкв/л – наиболее широко распространенная форма метаболического алкалоза; обычно он сопровождается снижением объема ВКЖ. Он может возникнуть при потерях HCl через желудочно-кишечный тракт (рвота, аспирация содержимого желудка, ворсинчатая аденома и врожденная хлоридорея) или при использовании диуретиков (из-за сопутствующего снижения объема ВКЖ и гипокалиемии). Заметим, что введение большой дозы диуретиков способно

даже повысить уровень хлорида в моче, и это следует учитывать при оценке метаболического алкалоза. Постгиперкапнические состояния, обусловленные устойчивой почечной задержкой бикарбоната, избыточное введение бикарбоната или неоднократные переливания крови (перегрузка цитратом) тоже могут вызвать чувствительный к хлориду метаболический алкалоз. **Лечение** должно быть направлено на коррекцию лежащего в его основе расстройства. Для возмещения потерь хлорида назначают таблетки NaCl или, в случае существенного снижения объема ВКЖ, в/в инфузии раствора NaCl. Гипокалиемию устраняют хлоридом калия. В ситуации избыточного объема ВКЖ и адекватной функции почек применяют ацетазоламид — ингибитор карбоангидразы, повышающий почечную экскрецию бикарбоната. Обычная его дозировка — 250–500 мг внутрь или в/в каждые 8 ч. **Тяжелый метаболический алкалоз** (pH > 7,55) с выраженными клиническими проявлениями заставляет прибегнуть к терапии кислотой, особенно если есть противопоказания к применению NaCl (например сердечная или почечная недостаточность). Количество кислоты, теоретически корректирующее алкалоз, рассчитывают по формуле:

$$\text{Дефицит } H^+ \text{ (мэкв)} = 0{,}5 \times \text{вес (кг)} \times (\text{измеренная } [HCO_3^-] - \text{желательная } [HCO_3^-])$$

Половину этого дефицита можно компенсировать в течение первых 12 ч, а остальное — в следующие 24 ч в зависимости от клинической картины. Рекомендуется вливание раствора HCl, содержащего 150 мл 1,0 н HCl в 1 л стерильной воды ($[H^+]$ = 130 мэкв/л), через центральную вену (с рентгенологическим контролем положения катетера) со скоростью не более 0,2 мэкв/кг/ч. Вливание кислоты должно сопровождаться частыми определениями ГАК и электролитов сыворотки (по крайней мере каждые 4 ч). Желудочные потери HCl можно сократить с помощью в/в введения или приема внутрь блокаторов H_2-рецепторов. Наконец, у больных с почечной недостаточностью алкалоз корректируется гемодиализом.

Б. Хлорид-резистентный алкалоз с содержанием хлорида в моче выше 20 мэкв/л встречается гораздо реже. За исключением случаев синдрома Бартера и недостаточности магния в организме, при алкалозе этого типа обычно наблюдается артериальная гипертония, а объем ВКЖ не снижен. Другие причины данного алкалоза — первичный альдостеронизм, синдром Кушинга, стеноз почечной артерии, синдром Лиддла, гиперкальциемия и тяжелая гипокалиемия. Лечение должно быть направлено на лежащее в основе заболевание. Следует проводить коррекцию дефицита калия и магния. В случае избытка минералокортикоидов, как правило, эффективен спиронолактон. При синдроме Лиддла назначают триамтерен, при синдроме Бартера — индометацин (100–200 мг/сут).

VI. Респираторный ацидоз — следствие пониженного выведения CO_2 через легкие. Причины этого состояния включают угнетение ЦНС (лекарственные средства, инфекции, травмы мозга), нервно-мышечные расстройства (миопатия, синдром Гийена-Барре) и болезни легких (хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма, кифосколиоз, пневмоторакс). К **проявлениям** ацидоза относятся возбуждение, хлопающий тремор, отек диска зрительного нерва, головная боль, сонливость, артериальная гипертония, тахикардия, сердечная недостаточность и нарушения ритма сердца.

А. Диагноз ставится по данным анализа ГАК, указывающим на сниже-

ние pH и повышение pCO_2. Важно определить, соответствуют ли изменения pH изменениям pCO_2, — это позволяет отличить острые респираторные нарушения от хронических и выявить наличие смешанного нарушения (см. табл. 3-2). Почечная компенсация требует нескольких дней. Как правило, компенсаторный уровень бикарбоната в крови не превышает 35 мэкв/л, а если превышает, налицо сопутствующий метаболический алкалоз.

Б. Лечение респираторного ацидоза направлено на улучшение вентиляции легких (см. гл. 9). Введение бикарбоната для коррекции ацидоза может принести вред, поскольку низкий pH крови стимулирует вентиляцию сам по себе.

VII. Респираторный алкалоз обусловлен избыточным выведением CO_2 легкими (гипервентиляцией). Причинами служат расстройства ЦНС (состояние тревоги, опухоли ствола мозга, инфекция), действие лекарственных препаратов (салицилаты, теофиллин, катехоламины, препараты гестагенового ряда), гипоксемия (подъем на высоту или тяжелая анемия), болезни легких (пневмония, эмболия легочной артерии, отек легких, интерстициальные поражения), грамотрицательный сепсис, болезни печени, беременность и гипервентиляция при искусственной вентиляции легких. Слишком быстрая коррекция хронического метаболического ацидоза тоже может вызвать респираторный алкалоз, поскольку длительный ацидоз ЦНС, обычно медленнее корректируемый, вызывает устойчивую гипервентиляцию. **Проявления** включают головокружение, парестезии, тетанию, обморок, эпилептические припадки и аритмии.

А. Диагноз ставят по данным анализа ГАК, указывающим на повышение pH и снижение pCO_2. Следует определить, происходит ли адекватная компенсация алкалоза почками; если нет, речь идет о смешанном нарушении (см. табл. 3-2). Уровень бикарбоната в сыворотке не падает ниже 15 мэкв/л, если нет сочетанного метаболического ацидоза.

Б. Лечение должно быть направлено на устранение причины алкалоза. Если pH крови не превышает 7,5, экстренная терапия обычно не требуется. В отсутствие гипоксемии симптомы острой гипервентиляции можно устранить, успокоив больного и проведя процедуру возвратного дыхания (дыхание выдыхаемым в пакет воздухом). Если при хроническом респираторном алкалозе коррекция pCO_2 (например путем прекращения искусственной вентиляции легких или с помощью дыхания выдыхаемым воздухом) проведена слишком быстро, то возникает метаболический ацидоз, обусловленный предшествующим компенсаторным понижением концентрации бикарбоната в сыворотке. В случаях устойчивой гипервентиляции легких (при заболеваниях ЦНС или парадоксальном ацидозе ЦНС) оправдано применение аппарата возвратного дыхания с ингаляцией CO_2-содержащей смеси.

VIII. Смешанные кислотно-основные нарушения (*Medicine* 56:161, 1980) обычны в острой стадии заболеваний и часто предсказуемы на основе клинического состояния. Необходима тщательная оценка компенсаторных изменений pH, pCO_2 и HCO_3^-. Следует также измерить уровни электролитов в сыворотке и рассчитать АИ. Лечение смешанных кислотно-основных нарушений должно быть направлено на вызывающие их патологические процессы.

4 Артериальная гипертония

Н. Бэйрд

Сокращения:

АГ	артериальная гипертония
АПФ	ангиотензин-превращающий фермент
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ЛЖ	левый желудочек
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
ОПСС	общее периферическое сосудистое сопротивление
ОЦК	объем циркулирующей крови

Определение и общие вопросы диагностики

I. **Артериальная гипертония** поражает примерно 20% американцев белой расы и 30% американцев черной расы в возрасте 18 лет и старше. Частота АГ увеличивается с возрастом и превышает 50% среди лиц старше 65 лет. АГ относится к наиболее значимым факторам риска ИБС (*Am. Heart. J.* 114:918, 1987). Есть данные, что 35–45% случаев заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний непосредственно связаны с АГ (*Am. Heart. J.* 114:918, 1987). Критерием **систоло-диастолической АГ** у взрослых считается АД, равное или превышающее 140/90 мм рт. ст. Более чем у 90% больных выявить причину развития АГ не удается. Такая АГ называется **эссенциальной** (гипертоническая болезнь). Примерно у 80% взрослых больных гипертоническая болезнь проявляется так называемой **мягкой АГ**, при которой диастолическое АД находится в пределах 90–104 мм рт. ст.; у остальных больных отмечается **умеренная АГ** (диастолическое АД – от 105 до 114 мм рт. ст.) или **выраженная АГ** (диастолическое АД – 115 мм рт. ст. и более). Стремительно прогрессирующее повышение АД, вызывающее повреждение сосудов сетчатки (кровоизлияния, экссудаты или отек дисков зрительных нервов) называют **злокачественной АГ** независимо от абсолютного уровня АД (*Br. Med. J.* 292:235, 1986); при этом диастолическое АД обычно превышает 140 мм рт. ст. Менее чем у 10% больных выявляется **симптоматическая (вторичная) АГ**, вызванная, например, приемом противозачаточных средств или глюкокортикоидов, заболеваниями сосудов или паренхимы почек, феохромоцитомой, синдромом Кушинга, первичным альдостеронизмом, гиперпаратиреозом или коарктацией аорты.

II. **Систолической АГ** называют повышение систолического АД, превосходящее 160 мм рт. ст., если при этом диастолическое АД менее 90 мм рт. ст. Систолическая АГ относится к доказанным фактором риска цереброваскулярных заболеваний и ИБС. Это особое патофизиологическое состояние, возникающее обычно после 40 лет; его выявляют у 11% людей 75-летнего возраста (*Cardiovasc. Clin.* 20:65, 1990). При систолической АГ

отмечается прогрессивное снижение податливости сосудов и вследствие этого постепенное «возрастное» повышение систолического АД.

III. **Первичное клиническое обследование.** Для правильного непрямого определения АД важно, чтобы размер манжеты сфигмоманометра соответствовал окружности плеча. Кроме того, при измерении АД рука исследуемого должна лежать на уровне сердца, иначе полученные цифры могут быть выше истинных на 10 мм рт. ст. Нельзя забывать об аускультативном «провале» — временном исчезновении тонов Короткова у больных АГ, из-за которого разница между истинным и измеренным АД может достигать 25 мм рт. ст. При бессимптомном течении болезни повышенное АД обычно выявляют случайно, при очередном обследовании. Чтобы убедиться в наличии АГ, во время первого осмотра выводят среднюю арифметическую по результатам нескольких измерений АД (при этом больной должен быть спокоен и по возможности расслаблен). Необходимо собрать подробный анамнез, обратив особое внимание на применение лекарственных средств, способных влиять на АД (например капли от насморка, пероральные контрацептивы, средства для подавления аппетита, нестероидные противовоспалительные препараты, гормоны щитовидной железы), а также употребление алкоголя. Физикальное исследование должно быть направлено прежде всего на выявление признаков поражения тех органов, которые обычно страдают при АГ, и возможных причин симптоматической АГ. Если обнаружено небольшое повышение АД, его измеряют повторно через 1—2 мес, если умеренное, — через 1—2 нед. Лечение больных с тяжелой или злокачественной АГ, а также при выявлении признаков специфического для АГ поражения «органов-мишеней» (например гипертрофии ЛЖ), начинают незамедлительно (см. разд. «Частные вопросы», п. I).

IV. **Лабораторные исследования** включают: анализ мочи; анализ крови (гематокрит, уровень глюкозы, калия, креатинина, холестерина, триглицеридов, кальция, мочевой кислоты в плазме); рентгенологическое исследование органов грудной клетки; ЭКГ. Дополнительные исследования для выявления причин симптоматической АГ показаны в следующих случаях: 1) возникновение АГ до 30 или после 60 лет; 2) АГ, плохо поддающаяся лечению; 3) рефрактерность к терапии; 4) злокачественная АГ; 5) признаки симптоматической АГ (*Arch. Intern. Med.* 148:1023, 1988). Частота выявления симптоматической АГ зависит от тщательности первичного обследования. Так, в одном из исследований реноваскулярная форма заболевания была выявлена у 23% больных со злокачественной АГ (*N. Engl. J. Med.* 301:1273, 1979).

Лечебные мероприятия

I. **Общие принципы.** Цель лечения АГ — предотвращение отдаленных последствий этого патологического состояния. Большинство больных нуждаются в пожизненной гипотензивной терапии, хотя в небольшом числе случаев нормализация АД сохраняется и после прекращения приема гипотензивных или этиотропных средств. За исключением случаев, когда необходимо немедленное лечение, целесообразно понаблюдать за больным в течение 4—6 мес, чтобы оценить возможность спонтанного снижения АД. Непосредственная цель лечения — добиться снижения АД до 140/90 мм рт. ст. в случае систоло-диастолической АГ и до 160/90 мм рт. ст. при систолической АГ. Если речь не идет о гипертоническом кризе, АД следует снижать постепенно, чтобы избежать осложнений, в част-

ности ишемии головного мозга. **Важнейший компонент лечебных мероприятий — разъяснение больным возможностей, целей и способов лечения, так как это обеспечивает их готовность выполнять назначения врача.** Врач должен подчеркнуть, что 1) необходимо длительное, скорее всего — пожизненное лечение; 2) субъективные ощущения не всегда отражают тяжесть АГ; 3) правильное лечение позволяет улучшить прогноз. При выборе режима лечения необходимо учитывать этнические и индивидуальные особенности больных (см. ниже).

А. **Систоло-диастолическая АГ.** В США все лица с диастолическим АД 90 мм рт. ст. и выше считаются кандидатами на медикаментозное лечение. Всемирная организация здравоохранения и Международное общество по артериальной гипертонии рекомендуют начинать активную медикаментозную терапию, если после 3—6 мес наблюдения установлено стойкое повышение диастолического АД (95 мм рт. ст. и выше) (*Bull. W.H.O.* 64:31, 1986). Лечение любой формы АГ снижает заболеваемость и смертность, связанные с инсультами, почечной недостаточностью, застойной сердечной недостаточностью, а также тормозит прогрессирование АГ (*Cardiovasc. Clin.* 20:49, 1990). Лечение умеренной и выраженной АГ снижает частоту инфарктов миокарда со смертельным исходом (*Lancet* 1:1349, 1985), однако доказательств того, что лечение мягкой АГ способно снизить частоту осложнений ИБС, пока нет (*Br. Med. J.* 291: 97, 1985). При лечении необходимо учитывать сопутствующие факторы риска ИБС (нарушение толерантности к глюкозе, курение, гиперхолестеринемию, гипертрофию ЛЖ). Назначение средств, отрицательно влияющих на толерантность к глюкозе, липидный обмен и другие факторы риска ИБС, требует особой осторожности и веских обоснований. При мягкой АГ без признаков поражения органов-мишеней целесообразно в течение 2—4 мес оценить эффективность немедикаментозного лечения. Медикаментозную терапию начинают при неэффективности других способов лечения, а также при поражении органов-мишеней или наличии основных факторов риска ИБС.

Б. **Систолическая АГ.** Среди лиц с систолической АГ отмечается повышение общей смертности в 2—5 раз и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 2—3 раза (*Circulation* 61:1179, 1980). Поэтому целесообразно добиваться уменьшения систолического АД ниже 160 мм рт. ст., не упуская из вида возможность побочных эффектов лекарственных средств. Рекомендуется сначала оценить эффективность немедикаментозных способов лечения.

II. **Немедикаментозное лечение** (*Med. Clin. North Am.* 71:921, 1987). Выявление и коррекция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний безусловно показаны всем больным АГ. Хотя курение само по себе не вызывает АГ, врач должен объяснить больному, что прекращение курения — самый эффективный способ уменьшить риск сердечно-сосудистых заболеваний. Иногда удается добиться снижения АД с помощью только немедикаментозного лечения.

А. Всем больным АГ, у которых вес тела превышает 115% идеального, показано **похудание.** Нередко заметное снижение АД отмечают еще до достижения идеального веса. Кроме того, улучшается обмен холестерина и уменьшается гипертрофия ЛЖ (*N. Engl. J. Med.* 314:334, 1986). Ожирение по мужскому типу является независимым фактором риска ИБС; риск еще более возрастает при сочетании ожирения с АГ, гипертриглицеридемией или гиперинсулинемией (*Arch. Intern. Med.* 149:1514, 1989).

Б. Потребление насыщенных жиров должно быть снижено. Диета, содержащая мало насыщенных жиров, или такая же диета в сочетании с большим количеством ненасыщенных жиров, способствует умеренному снижению АД (*Prev. Med.* 14:573, 1985).

В. Потребление алкоголя должно быть снижено. В больших количествах алкоголь оказывает прямое вазопрессорное действие. Уменьшение приема алкоголя до количества, эквивалентного 30 мл чистого спирта в день, сопровождается снижением АД у больных с АГ (*Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 13:315, 1986).

Г. Регулярные нагрузки динамического характера показаны, если позволяет состояние больного. Повторные умеренно интенсивные динамические нагрузки (например ходьба, бег или плавание) вызывают достоверное снижение АД независимо от потери веса или изменения экскреции натрия (*Lancet* 2:473, 1986). Тренироваться нужно не менее 3 раз в неделю, каждый раз в течение как минимум 30 мин, при ЧСС, составляющей 65–70% от максимальной. Больным с достоверным или предположительным диагнозом ИБС, а также лицам старше 40 лет с факторами риска ИБС, перед началом тренировок необходимо провести пробы с нагрузкой.

Д. Данные об эффективности **ограничения натрия** в пище противоречивы. Однако по крайней мере у некоторых больных старше 40 лет умеренное ограничение приема пищи с высоким содержанием натрия может быть эффективным и безопасным способом снижения АД (*Br. Med. J.* 293:27, 1986). Доказательств эффективности пищевых добавок кальция, магния или калия, а также так называемой релаксационной терапии не получено, однако иногда они приносят пользу.

III. Медикаментозная терапия

А. Первичная медикаментозная терапия. В настоящее время для лечения АГ в качестве средств первого ряда рекомендуют диуретики, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция и ингибиторы АПФ. Если нет противопоказаний, предпочитают назначать антагонисты кальция или ингибиторы АПФ, так как они вызывают мало побочных эффектов. Монотерапия позволяет успешно контролировать АД у большинства больных с мягкой и умеренной АГ. Выбор лекарственного средства зависит от таких факторов, как возраст больного, раса, наличие стенокардии, сердечной недостаточности, гипертрофии ЛЖ, сахарного диабета, ожирения, гиперлипидемии, подагры, бронхоспазма или поражения периферических артерий. Влияние средств одной и той же группы на АД обычно примерно одинаково, поэтому, если какое-либо средство неэффективно, маловероятно, что другое средство той же группы позволит добиться эффекта. Иногда, правда, замена одного средства другим из той же группы позволяет устранить нежелательные побочные явления.

Б. Дополнительная терапия. В более тяжелых случаях может потребоваться добавление к основному гипотензивному средству одного или нескольких препаратов других групп. Дополнительный препарат обычно выбирают из средств первого ряда. К резервным гипотензивным средствам относятся α-адреномиметики центрального действия, миноксидил, гидралазин, адреноблокаторы периферического действия.

В. Коррекция терапии. При необходимости изменить терапию в связи с недостаточной эффективностью, врач должен выяснить, какие факторы препятствуют успешному лечению. Прежде чем повысить дозы лекарств, следует исключить **несоблюдение больным рекомендаций врача**, прием других лекарств, препятствующих действию гипотен-

зивных средств (адреностимуляторы, антидепрессанты, глюкокортикоиды и андрогенные стероиды, нестероидные противовоспалительные средства), злоупотребление алкоголем. Нередко больной плохо соблюдает рекомендации врача из-за выраженного побочного действия гипотензивных средств. Следует выяснить, не задерживается ли в организме больного жидкость, и при необходимости принять соответствующие меры. Разъяснение больному смысла проводимых врачом мероприятий — неотъемлемая часть лечения. Если действие указанных факторов исключено, необходимо направить усилия на выявление симптоматической АГ.

Г. Индивидуализированный подход к лечению, основанный на определении патогенеза АГ. В настоящее время существует множество гипотензивных средств. Выявление нарушений секреции ренина, симпатического тонуса, экскреции натрия почками, а также изменений сердечного выброса, ОПСС и ОЦК полезно для разработки тактики лечения.

1. **У молодых больных с АГ,** ведущих, как правило, активный образ жизни, обычно выявляют повышение симпатического тонуса и активности ренина плазмы; ОЦК не изменен или уменьшен. Поэтому средствами первого ряда служат ингибиторы АПФ, комбинированные α- и β-адреноблокаторы, антагонисты кальция и селективные α_1-адреноблокаторы. Бета-блокаторы также эффективны для монотерапии, однако они неблагоприятно влияют на ЛПВП, могут вызвать нарушения половых функций и препятствуют занятиям спортом, так как снижают сердечный выброс.
2. **В пожилом возрасте** (60 лет и старше) АГ часто сочетается с многочисленными сопутствующими заболеваниями, способными влиять на выбор гипотензивной терапии. Как правило, выявляется повышение ОПСС, снижение активности ренина плазмы и более выраженная, чем у молодых больных, гипертрофия ЛЖ. В качестве первичной терапии нередко выбирают диуретики. Установлено, что прием диуретиков больными этой возрастной группы способствует уменьшению частоты инсультов, сердечной недостаточности и инфаркта миокарда со смертельным исходом (*Lancet* 1:1349, 1985). Антагонисты кальция снижают ОПСС, не нарушая липидный обмен, и поэтому могут использоваться у пожилых. Иногда применяют также ингибиторы АПФ, хотя с точки зрения теории они не идеальны, так как у пожилых больных активность ренина плазмы обычно снижена. Назначения β-адреноблокаторов следует, по возможности, избегать, поскольку средства этой группы повышают сосудистое сопротивление, снижают сердечный выброс и уменьшают уровень холестерина ЛПВП (*Ann. Intern. Med.* 110:901, 1989). Не следует назначать также средства, вызывающие ортостатическую гипотонию (например празозин, гуанетидин, гуанадрел). Центральные α-стимуляторы, как правило, эффективны при АГ у пожилых; под влиянием этих средств редко возникает ортостатическая гипотония, но обычно они вызывают сонливость. **Больным пожилого возраста с систолической АГ** в качестве гипотензивных средств первого ряда рекомендуют диуретики, например, гидрохлортиазид или хлорталидон в малых дозах. При наличии противопоказаний к назначению мочегонных средств применяют антагонисты кальция, нитраты пролонгированного действия или ингибиторы АПФ. Пожилые больные обычно хорошо переносят также лабеталол в небольших дозах: он обладает α_1-адреноблокирующим

действием и внутренней симпатомиметической активностью и поэтому не противопоказан пожилым больным с брадикардией и поражением периферических артерий или незначительной дисфункцией ЛЖ (*Acta Med. Scand.* 212:129, 1983). Лечение начинают с меньших, чем обычно, доз и корректируют его медленнее.

3. **АГ у больных черной расы** обычно протекает на фоне относительно низкой активности ренина и более высокого ОЦК и ОПСС, чем у больных белой расы. Поэтому хороший эффект у них дает применение диуретиков в виде монотерапии или в сочетании с антагонистами кальция. В этой популяции можно использовать и ингибиторы АПФ, но особенно эффективным оказался лабеталол.
4. **АГ у больных с ожирением** обычно характеризуется умеренным повышением ОПСС, высоким сердечным выбросом, увеличением ОЦК и низкой активностью ренина при любом уровне АД. Главная цель терапии — снижение веса, в результате чего снижается АД и уменьшается степень гипертрофии ЛЖ. Для лечения таких больных используют диуретики.
5. **Лечение больных АГ с диабетической нефропатией** представляет трудную проблему. Снижение АД — единственный способ замедлить прогрессирование почечной недостаточности. К гипотензивным средствам первого ряда относятся ингибиторы АПФ, антагонисты кальция и α-адреноблокаторы. Хотя данные о влиянии ингибиторов АПФ на течение самой нефропатии довольно противоречивы, на фоне лечения препаратами этой группы отмечено повышение скорости клубочковой фильтрации и уменьшение протеинурии. Поэтому при отсутствии противопоказаний лечение следует начинать с ингибиторов АПФ (*Cardiovasc. Clin.* 6:547, 1988).
6. **АГ в сочетании с гипертрофией ЛЖ** увеличивает риск нарушений ритма сердца и внезапной смерти. Предполагают, что обратное развитие гипертрофии ЛЖ должно способствовать уменьшению опасности внезапной смерти, хотя доказательств этого пока не получено. К лекарственным средствам, под влиянием которых уменьшается масса ЛЖ, относятся: 1) адреностимуляторы центрального действия; 2) ингибиторы АПФ и 3) антагонисты кальция. Уменьшения гипертрофии ЛЖ на фоне приема мочегонных, α-адреноблокаторов и вазодилататоров прямого действия не отмечено. Данные о влиянии β-адреноблокаторов и клонидина на гипертрофию ЛЖ противоречивы (*Cardiovasc. Clin.* 20:85, 1990).

IV. Особенности применения гипотензивных средств

А. Синдром отмены. У большинства больных возвращение показателей АД к исходному уровню после прекращения приема лекарственных средств происходит постепенно. Тем не менее, у больных с умеренной и выраженной АГ, при смене лекарственных средств следует очень медленно снижать дозу старого препарата при одновременном повышении дозы нового, чтобы избежать чрезмерных колебаний АД. При мягкой АГ возможен более быстрый подбор терапии. При развитии **синдрома отмены** АД повышается в течение 24–72 ч. Подъем АД может быть бессимптомным или сопровождается проявлениями повышенной симпатической активности. В некоторых случаях АД повышается до уровня, значительно превосходящего исходный. К наиболее серьезным осложнениям синдрома отмены относятся энцефалопатия, нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и внезапная смерть. Синдром чаще всего развивается при отмене лекарственных средств центрального действия; он особенно сильно выражен при

отмене клонидина, в меньшей степени — метилдофы и еще меньше — гуанабенза, а также β-адреноблокаторов (на первом месте по выраженности синдрома отмены стоит пропранолол, на втором — метопролол, замыкает этот ряд пиндолол). Диуретики тоже изредка вызывают синдром отмены, в связи с чем их следует отменять постепенно в течение нескольких суток или недель и не назначать больным, не склонным к аккуратному выполнению врачебных рекомендаций. Для лечения синдрома отмены обычно достаточно возобновить прием отмененного препарата. При синдроме отмены клонидина противопоказано применение β-блокаторов, так как возможно дальнейшее повышение АД из-за прекращения противодействия стимуляции α-адренорецепторов. Лабеталол можно использовать для лечения синдрома отмены клонидина, поскольку он обладает не только β-, но и α-адреноблокирующим действием. В неотложных ситуациях, когда необходимо парентеральное введение или неизвестно, прекращением приема какого препарата вызван синдром отмены, средством выбора является нитропруссид натрия (см. разд. «Частные вопросы», п. **I.A.1**) (*Am. Heart J.* 102:415, 1981).

Б. Нарушения липидного обмена возникают в результате приема некоторых гипотензивных средств. Тиазидные, петлевые и калийсберегающие диуретики как при кратковременном, так и при длительном применении вызывают повышение сывороточной концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП или ЛПОНП и триглицеридов. Повышение уровня общего холестерина составляет в среднем 10 мг%. Индапамид не вызывает нарушений липидного обмена (*Am. J. Cardiol.* 65:11H, 1990). Несмотря на различия между отдельными β-адреноблокаторами, в ряде исследований показано, что неселективные и β_1-селективные средства повышают уровень триглицеридов и снижают уровень холестерина ЛПВП. Повышение триглицеридов может превышать исходный уровень на 20—30%, содержание холестерина ЛПВП снижается на 5—10% по отношению к исходному. Бета-блокаторы, обладающие внутренней симпатомиметической активностью (окспреналол, пиндолол и ацебутолол) или сопутствующей α-адреноблокирующей активностью (лабеталол) в минимальной степени влияют на уровень холестерина ЛПОНП или ЛПВП. Некоторые гипотензивные средства благоприятно действуют на липидный профиль. Показано, что этим свойством обладают клонидин, гуанабенз, гуанфацин и дилтиазем. Селективные α_1-адреноблокаторы (празозин, доксазозин, теразозин) не влияют на показатели липидного обмена или вызывают положительные изменения. Под действием празозина отношение общий холестерин/холестерин ЛПВП уменьшается в среднем на 12% (*Am. Heart J.* 114:998, 1987). Ингибиторы АПФ и нифедипин при коротком курсе лечения не влияют на уровень липидов. Хотя не выяснено, как влияют изменения уровня липидов, вызванные гипотензивными средствами, на риск ИБС, эту сторону действия гипотензивных средств следует учитывать при выборе терапии. Вероятно, лекарственные средства, отрицательно влияющие на липидный обмен, не следует назначать молодым и страдающим нарушениями липидного обмена, так как благоприятное гипотензивное действие может быть нивелировано одновременным увеличением опасности сердечно-сосудистых заболеваний.

Гипотензивные средства

I. Антагонисты кальция оказывают прямое действие на стенки артериол, обусловленное селективной блокадой медленных кальциевых каналов гладких мышц. Эти лекарственные средства способны также вызывать натрийурез, что делает излишним одновременное назначение диуретиков. Дилтиазем и верапамил обладают отрицательным инотропным действием, снижают ЧСС и замедляют внутрисердечную проводимость. Нифедипин тоже подавляет сократимость, однако клинически это обычно не выражено из-за одновременного снижения ОПСС и рефлекторной активации адренергической активности; нифедипин можно безопасно комбинировать с β-адреноблокаторами. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении антагонистов кальция и α-адреноблокаторов (например празозина) из-за возможности резкого снижения АД. Антагонисты кальция в терапевтических дозах не влияют на толерантность к глюкозе и уровень липопротеинов, мочевой кислоты и электролитов в плазме. Антагонисты кальция в виде монотерапии эффективны при АГ почти во всех группах больных; с увеличением возраста гипотензивный эффект этих средств усиливается. Показано, что при приеме антагонистов кальция, снижается степень гипертрофии ЛЖ у больных с АГ. Нифедипин применяют как один из основных препаратов в лечении больных с тяжелой АГ и при гипертоническимх кризах (см. разд. «Частные вопросы»). Нифедипин, верапамил и дилтиазем превращаются в печени и в значительной мере связываются белками плазмы. Выведение верапамила и дилтиазема замедляется у больных с циррозом печени, что требует увеличения интервалов между приемами.

А. Нифедипин назначают внутрь по 10—40 мг 3 раза в сутки; с наибольшим успехом применяют для лечения АГ у больных ИБС. Прием препаратов пролонгированного действия (30—120 мг 1 раз в сутки) способствует лучшему соблюдению предписаний врача. У пожилых при лечении систолической АГ начальная доза нифедипина не должна превышать 5 мг, что позволяет избежать резкого снижения АД. Одновременное назначение β-адреноблокаторов заметно снижает частоту побочных действий нифедипина: сердцебиения, приливов и головной боли. Иногда в ходе лечения возникает отечность голеней, не связанная с задержкой жидкости. Нифедипин не влияет на концентрацию дигоксина в сыворотке. Это средство противопоказано больным со стенозом устья аорты, гипертрофической кардиомиопатией и выраженным снижением сократительной функции миокарда. При гипертонических кризах нифедипин можно принимать сублингвально (см. разд. «Частные вопросы», п. **I.Б.1**).

Б. Верапамил назначают по 120—480 мг/сут внутрь в 3 приема; как правило, его не применяют в сочетании с β-адреноблокаторами или другими лекарственными средствами, обладающими отрицательным инотропным действием (например с дизопирамидом) из-за усиления кардиодепрессивного эффекта. Необходимо соблюдать особую осторожность при назначении верапамила больным с легким или умеренным нарушением сократимости миокарда и избегать его назначения при сердечной недостаточности. Верапамил способствует развитию гликозидной интоксикации, так как под его влиянием снижается клиренс дигоксина. В течение недели после назначения верапамила концентрация дигоксина в сыворотке возрастает на 50—70% (*Am. Heart J.* 108:412, 1984). Поэтому при назначении верапамила поддерживаю-

щие дозы сердечных гликозидов снижают на 50% и проводят мониторинг его сывороточной концентрации. Верапамил противопоказан при: 1) атриовентрикулярной блокаде 2–3 степени, 2) синдроме слабости синусового узла (больным без электрокардиостимулятора) и 3) мерцательной аритмии у больных с дополнительными путями проведения. Основное побочное действие верапамила общего характера — запоры, которые у пожилых могут стать серьезной проблемой. Иногда отмечаются обратимые нарушения функции печени, поэтому следует периодически определять активность печеночных ферментов. Клиренс верапамила снижается под влиянием циметидина. Выпускаемые препараты верапамила пролонгированного действия назначают в той же дозе (120–360 мг/сут внутрь в 1–2 приема), что упрощает его прием.

В. Дилтиазему (120–360 мг/сут внутрь в 3–4 приема) присущи примерно те же побочные эффекты, что и верапамилу, но его отрицательное хроно- и инотропное действие выражено в меньшей степени. Препараты пролонгированного действия упрощают прием дилтиазема (60–180 мг внутрь 2 раза в сутки). Концентрация дигоксина в сыворотке под влиянием дилтиазема повышается в течение 48 ч на 22%. Противопоказания к назначению дилтиазема те же, что и для верапамила, хотя снижение сократимости миокарда менее выражено. Дилтиазем обладает слабым подавляющим действием на синоатриальную и атриовентрикулярную проводимость, что иногда ведет к брадикардии и удлинению интервала PQ. Эти изменения при отсутствии клинических симптомов не требуют отмены дилтиазема. Дилтиазем можно назначать в сочетании с β-адреноблокаторами, но при этом необходима особая осторожность, поскольку под влиянием такой комбинации нередко возникает выраженная брадикардия, атриовентрикулярная блокада или артериальная гипотония. В целом частота побочных эффектов общего характера у дилтиазема и верапамила меньше, чем у нифедипина.

Г. Никардипин (30–120 мг внутрь 3 раза в сутки) по химической структуре сходен с нифедипином, но более избирательно действует на коронарные и периферические артерии. Препарат обладает очень слабым отрицательным инотропным и хронотропным действием и незначительно замедляет внутрисердечную проводимость. Показано, что гипотензивное действие никардипина аналогично действию других антагонистов кальция. К самым частым проявлениям побочного действия относятся периферические отеки, резкая гиперемия кожи лица и головная боль. Установлено, что никардипин не оказывает отрицательного влияния на липидный профиль и не уменьшает почечный кровоток (*J. Clin. Pharmacol.* 29:481, 1989). Поэтому применение никардипина представляется особенно целесообразным при сочетанном поражении сердца и почек у больных с АГ.

Д. Исрадипин (2,5–10 мг внутрь 2 раза в сутки) по своим фармакологическим свойствам сходен с никардипином. Исрадипин не оказывает отрицательного влияния на проводящую систему сердца. Биоусвояемость исрадипина повышена: 1) у больных старше 65 лет; 2) в начальной стадии хронической почечной недостаточности и 3) при печеночной недостаточности. Поэтому в указанных случаях исрадипин следует назначать в меньших дозах. К проявлениям побочного действия относятся головная боль, повышенная утомляемость, отеки и головокружение. Выраженность этих явлений зависит от дозы лекарственного средства. Запоры возникают реже, чем при лечении верапамилом. Исрадипин не влияет на клиренс дигоксина.

II. **Ингибиторы АПФ** оказывают гипотензивное действие, снижая ОПСС и мало влияя на сердечный выброс, ЧСС и скорость клубочковой фильтрации. Механизм действия этих средств включает: 1) снижение концентрации ангиотензина II, обладающего мощным сосудосуживающим действием; 2) уменьшение секреции альдостерона и, как следствие, повышение натрийуреза; 3) повышение уровней брадикинина и простагландинов, обладающих вазодилататирующим действием; 4) дилатация почечных сосудов с последующим усилением натрийуреза. Ингибиторы АПФ особенно эффективны у больных с гиперренинемической АГ, реноваскулярной АГ и тяжелой, рефрактерной к лечению АГ. Особую осторожность следует соблюдать, назначая ингибиторы АПФ больным с АГ, обусловленной двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии у больных с единственной почкой. Ингибиторы АПФ считают средством выбора в лечении гипертонических кризов у больных с поражением почек при склеродермии. При мягкой или умеренной АГ эти лекарственные средства можно применять в виде монотерапии даже для лечения больных с низкой активностью ренина (например пожилых или принадлежащих к черной расе) (*Clin. Pharmacol. Ther.* 34:297, 1983). Вместе с тем, средства этой группы хорошо сочетаются с β-адреноблокаторами, антагонистами кальция и тиазидными диуретиками. Такие проявления побочного действия диуретиков, как гипокалиемия, гиперхолестеринемия, гипергликемия и гиперурикемия значительно смягчаются под влиянием ингибиторов АПФ (*Med. Clin. North Am.* 71:979, 1987). **У больных с диабетической нефропатией и АГ** назначение ингибиторов АПФ предпочитают назначению β-блокаторов или диуретических средств, так как ингибиторы АПФ не нарушают углеводный обмен, благоприятно влияют на функцию почек и уменьшают протеинурию (*N. Engl. J. Med.* 313:1617, 1985; *Br. Med. J.* 293: 467, 471, 1986). Значительное преимущество ингибиторов АПФ — отсутствие выраженных побочных эффектов. На фоне их приема у больных с АГ отмечается обратное развитие гипертрофии ЛЖ. Во время лечения любым ингибитором АПФ, особенно препаратами пролонгированного действия, иногда возникает сухой кашель, не связанный с бронхоспазмом.

А. **Каптоприл** назначают по 25—75 мг внутрь 2 раза в сутки (больным с сердечной недостаточностью суточную дозу разделяют на 3—4 приема). Препарат существенно снижает АД, даже если его применяют в меньших дозах, чем обычно рекомендуют. Гипотензивное действие проявляется через 60—90 мин после приема внутрь, продолжительность действия зависит от дозы. Лекарственное вещество выводится в основном почками, поэтому необходимо тщательно регулировать дозы каптоприла при лечении больных с хронической почечной недостаточностью. Лечение больных, принимающих диуретические средства или больных с гиповолемией, начинают либо с малых доз каптоприла (6,25—12,5 мг), либо после временной отмены диуретиков, что позволяет предотвратить чрезмерную гипотензивную реакцию. Диуретические средства подключают к лечению, если гипотензивное действие ингибиторов АПФ недостаточно. **Следует избегать комбинированного применения ингибиторов АПФ и калийсберегающих диуретиков**, так как гиперкалиемическое действие этих средств суммируется. Побочные эффекты наблюдаются очень редко, если суточная доза препарата не превышает 150 мг. К обратимым проявлениям побочного действия относятся сыпь, нарушения вкусовых ощущений, кашель и протеинурия. Имеются сообщения о возникновении мембранозного гломерулонефрита на фоне лечения каптоприлом. В связи с

этим, если при лечении каптоприлом появляется протеинурия, превышающая 1 г/сут, его необходимо отменить. Обратимая нейтропения отмечается менее чем в 1% случаев, но часто наблюдается при лечении каптоприлом в очень больших дозах или у больных с коллагенозами. Начиная лечение каптоприлом, необходимо ежемесячно проверять белок в моче, число лейкоцитов и уровень калия в крови в течение первых нескольких месяцев. Гиперкалиемия нередко развивается у больных с нарушенной функцией почек. Сообщают о возникновении выраженной обратимой азотемии у больных с двусторонним стенозом почечных артерий (*N. Engl. J. Med.* 308:373, 1983) или стенозом артерии единственной почки.

Б. Эналаприл (2,5—40 мг/сут внутрь в 1—2 приема) превращается в печени в активный метаболит эналаприлат. Эналаприлат можно вводить в/в (1,25 мг каждые 6 ч) больным, которые не могут принимать препараты внутрь. Эналаприл отличается от каптоприла отсутствием сульфгидрильной группы, что теоретически уменьшает опасность возникновения аллергических реакций. Ангионевротический отек развивается у 0,2% больных. При лечении больных с почечной недостаточностью дозу эналаприла необходимо уменьшать.

В. Лизиноприл (10—40 мг внутрь 1 раз в сутки) — препарат эналаприла пролонгированного действия, не требующий активации в печени. Чтобы достичь оптимального гипотензивного действия, может потребоваться 2—4 нед. При лечении больных с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы.

Г. Фозиноприл (10—80 мг внутрь 1 раз в сутки), превращается в печени подобно эналаприлу. Выводится в равной степени печенью и почками. Необходимости в коррекции доз у больных с почечной недостаточностью нет, так как гепатобилиарное выведение компенсирует снижение почечного клиренса. Проявления побочного действия примерно те же, что у каптоприла.

Д. Рамиприл (2,5—20 мг/сут внутрь в 1—2 приема) превращается в печени в активные вещества, которые в последующем выводятся почками. Поэтому дозу препарата следует уменьшать, если скорость клубочковой фильтрации ниже 40 мл/мин. Рамиприл обладает теми же побочными эффектами, что и каптоприл.

III. Диуретики (дозы представлены в табл. 4-1)

А. Тиазидные диуретики до недавнего времени рассматривали как средства выбора при лечении мягкой АГ. Они и теперь остаются лечебными средствами первого ряда для определенных групп больных с АГ (пожилые, черной расы и с ожирением). Гипотензивный эффект обусловлен сначала салуретическим действием и уменьшением ОЦК, а при длительном приеме — снижением ОПСС. Все препараты этой группы обладают гипотензивным действием. Однако достичь максимального эффекта нередко удается лишь через несколько недель после начала лечения. Тиазидные диуретики неэффективны, если скорость клубочковой фильтрации < 25 мл/мин; в этих случаях приходится применять более мощные средства, такие как фуросемид или метолазон. При превышении доз, приведенных в табл. 4-1, эффективность почти не повышается, а опасность возникновения побочных эффектов увеличивается. Средства более длительного действия, например хлорталидон, способствуют развитию гипокалиемии. К проявлениям побочного действия относятся мышечная слабость, судороги в мышцах и импотенция. Метаболические нарушения (гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия, гипергликемия, гипонатриемия, гиперли-

пидемия и изредка азотемия) обычно выражены незначительно, но в некоторых случаях требуют тщательного динамического наблюдения. Сообщают о возникновении панкреатита на фоне лечения тиазидными диуретиками и потенциировании ими токсичности препаратов лития вследствие снижения клиренса лития почками. Из-за сравнительно высокой частоты побочных эффектов и их преобладания над лечебным действием целесообразность применения тиазидных диуретиков все чаще ставят под сомнение.

Б. Петлевые диуретики, например фуросемид по 20—600 мг/сут внутрь в 1—2 приема, не имеют преимуществ перед тиазидными для длительного лечения гипертонической болезни. Однако фуросемид является средством выбора в лечении больных с нарушенной функцией почек (клубочковая фильтрация менее 25 мл/мин), при гипертонических кризах (его применяют парентерально в качестве дополнительной терапии) и у больных с АГ и задержкой жидкости, если тиазидные диуретики неэффективны. После приема фуросемида внутрь диуретическое действие начинается примерно через 30 мин и продолжается 4—6 ч. Самый ранний положительный эффект фуросемида при в/в введении больным с сердечной недостаточностью — дилатация вен. У больных с устойчивой к лечению АГ отмечен синергизм действия фуросемида и метолазона. **Этакриновую кислоту** назначают по 25—200 мг/сут внутрь, **буметанид** — по 0,5—2 мг/сут внутрь. По своей эффективности эти средства близки к фуросемиду. К наиболее частым проявлениям побочного действия петлевых диуретиков относятся гиповолемия, гиперурикемия и гипокалиемия. Высокие дозы могут быть ототоксичными, особенно у больных с почечной недостаточностью. Противопоказаниями к назначению этих средств служит гиповолемия, беременность и гиперчувствительность к ним. Петлевые диуретики могут неблагоприятно влиять на обмен липидов.

В. Калийсберегающие диуретики назначают в случаях, когда необходимо сохранить нормальный уровень калия в сыворотке (у больных с ИБС, нарушениями ритма сердца, плохой переносимостью препаратов калия или при заболеваниях, требующих постоянного приема сердечных гликозидов). Калийсберегающие диуретики обладают сравнительно слабым мочегонным эффектом, поэтому их обычно используют в качестве дополнительных средств в сочетании с более сильными диуретиками, например гидрохлортиазидом, или в составе готовых комбинированных препаратов. Средства этой группы особенно эффективны в случаях устойчивого к лечению отечного синдрома, вызванного вторичным гиперальдостеронизмом (застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром). Основное побочное действие калийсберегающих диуретиков — гиперкалиемия. Поэтому их не следует назначать при нарушении функции почек, приеме ингибиторов АПФ, препаратов калия, при сахарном диабете (даже без признаков почечной недостаточности). У пожилых и при исходном нарушении регуляции обмена калия необходимо динамическое наблюдение за содержанием калия, натрия и креатинина в сыворотке, особенно в начале лечения.

1. **Спиронолактон** (25—400 мг/сут внутрь в 1—2 приема) — конкурентный антагонист альдостерона и ингибитор его синтеза. Применение спиронолактона наиболее целесообразно при гиперальдостеронизме. Спиронолактон не вызывает гипергликемии и гиперурикемии, поэтому его можно назначать больным, у которых тиазидные диуретики вызывают эти побочные явления. Эффективность лечения

Таблица 4-1. Гипотензивные дозы диуретиков

Диуретики	Суточная доза (мг)
Тиазидные	
Бендрофлуметиазид	2,5—5,0
Бензтиазид	12,5—50,0
Хлортиазид	250—500
Циклотиазид	1,0—2,0
Гидрохлортиазид	12,5—50,0
Гидрофлуметиазид	12,5—50,0
Метиклотиазид	2,5—5,0
Политиазид	1,0—4,0
Трихлорметиазид	1,0—4,0
Сульфаниламидные	
Хлорталидон	12,5—50,0
Индапамид	2,5—5,0
Метолазон	1,0—5,0
Хинетазон	50—100
Петлевые	
Буметанид	0,5—10,0
Этакриновая кислота	25—200
Фуросемид	20—600
Калийсберегающие	
Амилорид	5,0—10,0
Спиронолактон	25—400
Триамтерен	50—100

По: N. Kaplan. *Heart Disease* (3d ed.). Chapt.: Systemic Hypertension: Therapy. Philadelphia: Saunders, 1988, p. 870.

и необходимость коррекции дозы следует оценивать как минимум через 2 нед после начала приема спиронолактона. К числу побочных явлений относятся удлинение периода полувыведения дигоксина, желудочно-кишечные расстройства, сонливость, гинекомастия, импотенция и аменорея.

2. **Триамтерен** (50—150 мг/сут внутрь в 1—2 приема), оказывает прямое блокирующее действие на обмен ионов натрия, калия и водорода в дистальных канальцах, независимое от альдостерона. Применения триамтерена без одновременного назначения других диуретиков, как правило, недостаточно.
3. **Амилорид** (5—10 мг внутрь 1 раз в сутки) по механизму действия сходен с триамтереном. Действие препарата начинается быстро (в

пределах 2–4 ч), но достигает максимума только через несколько суток. Прием амилорида показан больным с печеночной недостаточностью и нормальной функцией почек, так как он выделяется с мочой в неизмененном виде.

Г. **Индапамид** (2,5–5,0 мг внутрь 1 раз в сутки) — производное метилиндолина, обладает, наряду с диуретическим, вазодилатирующим действием. По своему действию на АД и отеки сходен с другими диуретиками. Индапамид снижает ОПСС, не влияя на сердечный выброс; не нарушает липидный обмен. В отличие от тиазидных диуретиков индапамид практически не влияет на почечный кровоток. Однако диуретическое действие индапамида уменьшается у больных с нарушенной функцией почек. В число проявлений побочного действия входят гипокалиемия, гиперурикемия и гиповолемия. Индапамид нельзя назначать при печеночной или почечной недостаточности.

Д. **Препараты калия.** Несмотря на то, что явного влияния гипокалиемии, вызванной приемом тиазидных диуретиков, на летальность при сердечно-сосудистых заболеваниях выявить не удалось, отмечено, что гипокалиемия приводит к учащению желудочковых аритмий у больных ИБС, в том числе перенесших инфаркт миокарда (*Am. J. Cardiol.* 57:34F, 1986). Кроме того, гипокалиемия обычно вызывает мышечную слабость и снижает толерантность к глюкозе при лечении диуретиками. Гипокалиемию удается предотвратить, применяя калийсберегающие диуретики. Если для адекватного снижения АД необходимо назначить второе гипотензивное средство, к тиазидному диуретику следует добавить β-адреноблокатор или ингибитор АПФ, которые снижают опасность развития гипокалиемии, подавляя гиперальдостеронизм, вызванный диуретиками. Назначение препаратов калия показано: (1) при гипокалиемии, сопровождающейся клиническими проявлениями; (2) при измененной ЭКГ покоя; (3) если в анамнезе есть указания на нарушения ритма сердца и ИБС; (4) больным, получающим сердечные гликозиды и (5) перед общим наркозом.

IV. Антиадренергические средства

А. Бета-адреноблокаторы

1. Общие свойства. Бета-блокаторы обладают выраженным гипотензивным действием и широко применяются в лечении АГ. Эти средства имеют несомненные преимущества для лечения молодых больных с повышенной адренергической активностью (с увеличенным пульсовым АД и тахикардией) или больных с сопутствующей ИБС (в первую очередь — перенесших инфаркт миокарда). Механизмы гипотензивного действия β-блокаторов включают: (1) уменьшение ЧСС и сердечного выброса, (2) снижение активности ренина плазмы; (3) изменение периферического эфферентного симпатического тонуса и (4) непрямое действие на ЦНС. Бета-блокаторы различаются по способности оказывать кардиоселективное действие (избирательно блокировать β_1-адренорецепторы), растворяться в жирах (липофильность), по наличию или отсутствию внутренней симпатомиметической активности и по способам выведения из организма. Несмотря на эти различия все β-блокаторы одинаково эффективны при АГ.

К существенным проявлениям побочного действия β-блокаторов относятся: (1) отрицательные инотропный и хронотропный эффекты, которые способствуют развитию сердечной недостаточности и атриовентрикулярной блокады; (2) подавление механизмов, противодействующих гипогликемии при сахарном диабете; (3) усиле-

ние бронхоспазма и (4) способность провоцировать развитие синдрома Рейно, перемежающейся хромоты и гангрены. Резкое прекращение приема β-блокаторов может вызвать усиление стенокардии и инфаркт миокарда. Бета-блокаторы повышают уровень триглицеридов и снижают содержание холестерина ЛПВП, однако средства с внутренней симпатомиметической активностью на уровень липидов практически не влияют. Липофильные β-блокаторы проникают в ЦНС и могут вызвать сонливость и депрессию. Менее липофильные средства (атенолол, надолол) не подвергаются метаболизму в печени и выводятся в неизмененном виде почками. Эти средства оказывают менее выраженное побочное действие на ЦНС, но требуют уменьшения доз при лечении больных с почечной недостаточностью. Бета-блокаторы способны вызывать обратное развитие ГЛЖ, независимо от их кардиоселективности (*Am. Heart. J.* 114:975, 1987). Бета-блокаторы нельзя использовать в комбинации друг с другом и со средствами, подавляющими сократимость миокарда или атриовентрикулярное проведение (например с верапамилом). Побочные явления, наблюдаемые при приеме β-блокаторов, нередко удается устранить или уменьшить, заменив препарат другим из этой группы.

2. **Отдельные β-адреноблокаторы**
   - **а. Кардиоселективные** (β_1-селективные) адреноблокаторы в малых дозах можно с осторожностью назначать при сопутствующих заболеваниях, сопровождаемых бронхоспазмом, а также больным сахарным диабетом и при поражении периферических артерий. Однако с увеличением доз β_1-селективность исчезает. Кардиоселективные β-блокаторы оказывают менее выраженное неблагоприятное влияние на обмен липидов, чем неселективные. **Атенолол** (50—200 мг внутрь 1 раз в сутки) — средство пролонгированного действия с гидрофильными свойствами, но лишенное внутренней симпатомиметической активности. **Метопролол** (50—100 мг внутрь 2 раза в сутки) — липофильное лекарственное средство, не обладающее внутренним симпатомиметическим действием. Добавление верапамила может повысить концентрацию метопролола в крови (*Am. J. Cardiol.* 55:1628, 1985). **Ацебутолол** (400—1200 мг/сут внутрь в 1—2 приема) — кардиоселективный β-блокатор с внутренней симпатомиметической активностью, выводится печенью и почками. **Эсмолол** (500 мкг/кг/мин в/в струйно за 1 мин, далее 50—200 мкг/кг/мин в/в капельно) — кардиоселективный β-блокатор для в/в введения, без внутренней симпатомиметической активности, с очень небольшой продолжительностью действия. Метаболизируется в эритроцитах, период полувыведения — около 9 мин. Эсмолол применяют для снижения ЧСС и АД у больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокардом. Его используют также при расслаивающей аневризме аорты и гипертонических кризах (см. разд. «Частные вопросы», п. **I** и **II**).
   - **б. Неселективные β-блокаторы. Пропранолол** (внутрь 40—160 мг 2—4 раза в сутки) — самое липофильное лекарственное средство этой группы. Исследования показали, что если суточная доза пропранолола превышает 80 мг, гипотензивный эффект почти не увеличивается. Концентрацию пропранолола в крови может повысить циметидин, что обусловлено вызываемым им уменьшением печеночного кровотока. Самые частые проявления по-

бочного действия — депрессия, утомляемость и импотенция. **Тимолол** (10—30 мг внутрь 2 раза в сутки) — жирорастворимый β-блокатор. При почечной недостаточности дозу тимолола следует тщательно подбирать. **Пиндолол** (5—30 мг внутрь 2 раза в сутки) обладает внутренней симпатомиметической активностью, которая способствует уменьшению периферической вазоконстрикции и препятствует возникновению брадикардии в покое, обычных при лечении другими β-блокаторами. Пиндолол превращается преимущественно в печени.

3. **Альфа-адреноблокаторы. Лабеталол** (200—1200 мг внутрь 2 раза в сутки) — липофильное лекарственное средство, имеющее β- и α-блокирующие свойства (блокада α_1-постсинаптических рецепторов). Он обладает также слабой внутренней симпатомиметической активностью и почти не влияет на уровень липидов (*Am. Heart J.* 117:911, 1989). В отличие от обычных β-блокаторов, лабеталол одинаково эффективен для лечения больных как черной, так и белой расы. Лабеталол оказывает выраженное вазодилатирующее действие и снижает посленагрузку, обычно не уменьшая сердечный выброс. После приема лабеталола внутрь АД обычно снижается в течение 1—2 ч. При в/в введении эффект проявляется через 5 мин (см. разд. «Частные вопросы», п. **I.А.3**). Лабеталол реже, чем другие β-блокаторы, вызывает спазм периферических сосудов, выраженную брадикардию и сердечную недостаточность. К проявлениям побочного действия относятся ортостатическая гипотония, парестезии, холестатическая желтуха, тремор, появление антинуклеарных антител и падение АД во время галотанового наркоза. Иногда лабеталол вызывает рефлекторную тахикардию.

Б. Стимуляторы адренергических рецепторов центрального действия. Хотя роль симпатической нервной системы в патогенезе и лечении гипертонической болезни до конца не ясна, неселективное подавление адренергической активности, обусловленное стимуляцией центральных адренергических структур, обеспечивает достаточный гипотензивный эффект. Кроме того, стимуляторы адренергических рецепторов центрального действия вызывают обратное развитие гипертрофии ЛЖ. Метилдофа и клонидин стимулируют адренергические рецепторы в ЦНС и вызывают опосредованное уменьшение периферической симпатической активности. Гуанабенз, кроме того, блокирует периферическую адренергическую активность (как и гуанетидин и гуанадрел). Трициклические антидепрессанты могут препятствовать гипотензивному действию препаратов этой группы.

1. **Клонидин** (0,2—2,4 мг/сут внутрь в 2 приема, большую часть принимать перед сном) — липофильное лекарственное средство, проникающее через гематоэнцефалический барьер. Клонидин связывается с постсинаптическими α_2-адренорецепторами в вазомоторном центре продолговатого мозга и гипоталамусе, стимулируя эти рецепторы, что вызывает уменьшение периферического симпатического тонуса. В то же время клонидин уменьшает высвобождение норадреналина и вызывает повышение вагусного тонуса. Этот комбинированный эффект приводит к уменьшению сердечного выброса и ЧСС в покое, что в свою очередь снижает АД. В виде монотерапии клонидин эффективен у 50—60% больных с мягкой и умеренной АГ. Клонидин с успехом используют в лечении гипертонических кризов (см. разд. «Частные вопросы», п. **I.Б.2**). Клонидин можно назначать больным пожилого возраста, так как он редко

вызывает ортостатическую гипотонию. Дозы уменьшают при нарушении функции почек. Побочное действие чаще всего проявляется сухостью во рту и сонливостью. Лечение начинают с 0,1 мг внутрь 2 раза в сутки (у пожилых больных 1 раз в сутки), в дальнейшем повышая однократную дозу на 0,1 мг, пока не будет достигнут желаемый эффект. При необходимости прекратить прием клонидина, его дозу уменьшают постепенно, в течение нескольких дней или недель, чтобы избежать **тяжелого синдрома отмены**. Лекарственные формы клонидина для накожного применения, которые достаточно сменять 1 раз в неделю, вероятно, окажутся удобнее таблетированных препаратов и позволят снизить частоту и выраженность побочных эффектов. Выпускаются клонидиновые пластыри площадью 3,5, 7,0 и 10,5 $см^2$, обеспечивающие соответственно поступление в организм 0,1, 0,2 и 0,3 мг клонидина в сутки. Гипотензивное действие достигает максимума через 48—72 ч после наложения пластыря.

2. **Метилдофа** назначается по 500—2000 мг/сут внутрь в 2—3 приема, максимальный эффект наступает через 4—6 ч. Возможно и парентеральное введение. Метилдофа не ухудшает почечный кровоток и не снижает скорость клубочковой фильтрации. 20—60% лекарственного вещества выводится в неизмененном виде, поэтому, если клиренс креатинина меньше 40 мл/мин, метилдофу принимают 1—2 раза в сутки. Самые частые проявления побочного действия — импотенция и задержка в тканях ионов натрия, ведущая к появлению отеков. Иногда наблюдаются сонливость, депрессия, сухость во рту и ортостатическая гипотония, реже — повышение температуры тела и галакторея (вследствие высвобождения пролактина). На фоне лечения примерно у 10% больных определяют антинуклеарные антитела, а у 25% больных — **положительную прямую пробу Кумбса**, выявляющую антирезусные антитела на эритроцитах. Примерно у 5% больных с положительной пробой Кумбса (т. е. менее, чем у 1% всех больных, принимающих метилдофу) независимо от сроков лечения развивается **гемолитическая анемия**. В большинстве случаев анемии ограничиваются отменой метилдофы и наблюдением за больными в течение 1—2 нед. При более тяжелом течении применяют глюкокортикоиды. Проба Кумбса обычно остается положительной в течение нескольких месяцев, а иногда и до 1—1,5 лет после отмены препарата. **Нарушение функции печени**, неотличимое по своим проявлениям от вирусного гепатита, отмечается примерно у 2% больных. Повышается активность аминотрансфераз, иногда возникает желтуха. После обязательной отмены препарата функция печени обычно восстанавливается, но есть сообщения о случаях некроза печени со смертельным исходом. При резком прекращении приема метилдофы возможно возникновение **синдрома отмены** (см. выше, разд. «Лечебные мероприятия», п. **IV**).
3. **Гуанабенз** (4—16 мг внутрь 2 раза в сутки) — стимулятор центральных α_2-адренергических рецепторов (как и клонидин), обладающий в то же время периферическим адреноблокирующим действием, аналогичным действию гуанетидина. Гуанабенз снижает концентрацию холестерина в сыворотке на 10—14% (это может иметь значение при лечении больных с АГ и сопутствующей гиперхолестеринемией). В виде монотерапии эффективен у 66% больных с мягкой и умеренной АГ. В отличие от других лекарственных средств этой группы при длительном приеме не вызывает задержку

натрия (*J. Cardiovasc. Pharmacol.* 6:S781, 1984). Побочные эффекты чаще всего проявляются сонливостью, сухостью во рту и слабостью. Головокружение и ортостатическая гипотония наблюдаются редко. После резкого прекращения приема гуанабенза нередко развивается **синдром отмены** (см разд. «Лечебные мероприятия», п. **IV**).

В. Периферические адреноблокаторы

1. **Резерпин** (0,01—0,5 мг внутрь 1 раз в сутки) оказывает прямое блокирующее действие на симпатическую нервную активность, уменьшая содержание норадреналина в ЦНС и периферических нервных окончаниях. Одно из звеньев механизма его действия — подавление захвата дофамина хромафинными гранулами, что ведет к угнетению синтеза норадреналина. Резерпин наиболее эффективен в сочетании с диуретиками. Применение резерпина в небольших дозах позволяет уменьшить выраженность побочных эффектов. Основное проявление побочного действия — депрессия. Резерпин противопоказан больным с признаками депрессии, а также с указаниями на нее в анамнезе. При появлении депрессии резерпин следует немедленно отменить. Сонливость, заложенность носа и увеличение веса тела наблюдаются довольно часто (5—15%). Кроме того, иногда резерпин вызывает язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, импотенцию, бронхоспазм, нарушения ритма сердца и отеки. **Резерпин нельзя принимать одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) или трициклическими антидепрессантами.**
2. **Гуанетидин** (25—300 мг внутрь 1 раз в сутки) вызывает прямое подавление периферической симпатической нервной активности, уменьшая запасы норадреналина в нервных окончаниях и тормозя его высвобождение. Лечение начинают с приема 10 мг/сут; дозу постепенно увеличивают, пока не будет достигнуто адекватное гипотензивное действие или не появится выраженная ортостатической гипотония. Максимальная доза — 300 мг/сут. Период полувыведения гуанетидина довольно продолжителен — 5 суток, поэтому его действие может продолжаться и после отмены. Основное проявление побочного действия гуанетидина — ортостатическая гипотония (37% случаев), кроме того, возможны импотенция, преждевременная эякуляция, поносы, слабость, заложенность носа, брадикардия, отеки и азотемия. Гуанетидин не вызывает депрессии, так как плохо проникает в ЦНС. Он противопоказан больным с феохромоцитомой, поскольку повышает чувствительность эффекторных клеток к катехоламинам. Его не следует назначать при сердечной недостаточности и в сочетании с ингибиторами МАО.
3. **Гуанадрел** (20—30 мг внутрь 2 раза в сутки) — адреноблокатор, по строению и механизму действия сходен с гуанетидином. Действие гуанадрела достигает максимума через 4—6 ч после приема, период полувыведения равен 12 ч. Лечение начинают с дозы 5—10 мг 2 раза в сутки, в дальнейшем дозу постепенно увеличивают до получения желаемого эффекта (максимальная доза — 150 мг/сут). Рефрактерность к препарату вследствие задержки жидкости можно предотвратить, дополнительно назначив какой-либо натрийуретический диуретик. Побочные эффекты в основном такие же, как у гуанетидина, но выражены меньше.

Г. Альфа-адреноблокаторы

1. **Празозин** назначают по 6—15 мг/сут внутрь в 2—3 приема, начиная с 1 мг 2—3 раза в сутки. Празозин — периферический постсинап-

тический α_1-адреноблокатор, вызывающий дилатацию емкостных вен и артериол. В отличие от других вазодилататоров празозин лишь в редких случаях вызывает рефлекторное повышение ЧСС, увеличение активности ренина и уровня норадреналина плазмы. Это, вероятно, обусловлено тем, что празозин не действует на пресинаптические α_2-адренорецепторы. Препарат может быть эффективен в виде монотерапии либо в сочетании с другими гипотензивными средствами, хотя развитие привыкания нередко ограничивает его применение. Более 90% лекарственного вещества выделяется гепатобилиарной системой. При печеночной недостаточности дозы празозина необходимо уменьшать. Празозин увеличивает почечный кровоток и поэтому его можно применять у больных с нарушенной функцией почек. Празозин даже в сочетании с диуретиками снижает содержание общего холестерина и ЛПНП в сыворотке, повышая уровень ЛПВП (*Am. J. Med.* 76:79, 1984; *Am. J. Med.* 80 [suppl 2A]:71, 1986). Основное побочное действие празозина — ортостатическая гипотония. Так называемый **феномен первой дозы** (ортостатический обморок) наблюдается менее чем у 1% больных после первого приема празозина в дозе, не превышающей 2 мг, и обычно не приводит к серьезным последствиям. Вероятность этого осложнения можно уменьшить, если первый прием препарата назначить на ночь в дозе 1 мг, в последующем постепенно увеличивая дозировку. Поэтому капсулы, содержащие 2 или 5 мг празозина, в начале лечения назначать нельзя.

2. **Теразозин** принимают по 5—20 мг/сут внутрь. Этот селективный α_1-блокатор пролонгированного действия можно принимать 1 раз в сутки. Теразозин по своему действию (снижение АД, благоприятное влияние на липидный спектр и гемодинамику) подобен празозину, принимаемому в такой же дозе (*Int. J. Clin. Pharmacol. Toxicol.* 27:313, 1989).
3. **Доксазозин** (1—16 мг внутрь 1 раз в сутки) — селективный α_1-блокатор пролонгированного действия, подобный теразозину. Доксазозин превращается в печени, поэтому необходима осторожность при назначении его больным с печеночной недостаточностью. Только 1% лекарственного вещества выделяется с мочой в неизмененном виде, поэтому доксазозин можно назначать больным с почечной недостаточностью.
4. **Феноксибензамин** (10—40 мг внутрь 3 раза в сутки) и **фентоламин** (5 мг в/в), блокируют и α_1-, и α_2-адренорецепторы. Используются почти исключительно при феохромоцитоме в предоперационном периоде и во время операции. Если феохромоцитома вырабатывает большое количество адреналина, эти средства могут вызвать выраженную артериальную гипотонию. Блокада α_2-адренорецепторов усиливает высвобождение норадреналина, вследствие чего иногда возникают нарушения ритма сердца и даже инфаркт миокарда. К проявлениям побочного действия относятся тахикардия, усиленная перистальтика кишечника и головокружение.

V. Вазодилататоры прямого действия

А. Гидралазин назначают по 30—300 мг/сут внутрь в 2—4 приема, начиная лечение с меньших доз (10 мг 2—4 раза в день). Гипотензивное действие редко сохраняется при длительной монотерапии гидралазином вследствие задержки натрия и воды и повышения симпатической активности. Поэтому гидралазин назначают в комбинации с диуретиками и β-адреноблокаторами. Следует избегать его назначения боль-

ным ИБС. Часто возникающие побочные эффекты включают головную боль, тошноту, тахикардию и ортостатическую гипотонию. Антинуклеарные антитела бывают даже в отсутствие клинических проявлений. Волчаночный синдром развивается примерно у 10% больных, получающих гидралазин, особенно: 1) при назначении препарата в больших дозах, 2) у больных с нарушенной функцией почек или сердечной недостаточностью и 3) у больных с медленным ацетилированием в печени. При возникновении клинических признаков волчаночного синдрома и выявлении антинуклеарных антител необходима срочная отмена препарата. Есть сообщения, что гидралазин ускоряет клиренс дигоксина у больных с сердечной недостаточностью.

Б. Миноксидил (10—100 мг внутрь 2 раза в сутки, начиная с 5 мг/сут) назначают больным с тяжелой или рефрактерной к лечению АГ, в первую очередь при почечной недостаточности. Точный механизм действия неизвестен. Рефлекторное повышение симпатической активности (что иногда провоцирует возникновение стенокардии) и задержка натрия и воды требуют добавления к терапии диуретиков и β-адреноблокаторов. Основное побочное действие — увеличение веса. Нередко наблюдают гипертрихоз, выпот в полости перикарда и изменения ЭКГ.

Частные вопросы

I. Гипертоническим кризом называют резкое повышение АД, причем, как правило, диастолическое АД превышает 120 мм рт. ст. Гипертонические кризы подразделяют на требующие экстренного или неотложного лечения (*J.A.M.A.* 255:1607, 1986). **Экстренное снижение** АД необходимо, если появляются или нарастают признаки повреждения «органов-мишеней». В число этих признаков входят: (1) выраженные изменения глазного дна (кровоизлияния, экссудаты, отек дисков зрительных нервов); (2) поражения сердца (отек легких, ишемия или инфаркт миокарда); (3) расстройства ЦНС (головная боль, нарушения психического состояния, судороги, кома); (4) поражение почек (гематурия, повышение уровня креатинина крови). В подобных случаях необходимо добиться значительного снижения АД в течение 1 ч, чтобы уменьшить опасность развития необратимых нарушений и смерти больного. При гипертонических кризах, требующих **неотложного лечения**, признаки поражения «органов-мишеней» минимальны или отсутствуют; АД можно снижать несколько медленнее. Первоначальная цель лечения — достижение диастолического АД, равного 100—110 мм рт. ст. При этом не следует добиваться слишком быстрого или чрезмерного снижения АД, чтобы избежать ишемии головного мозга и сердца. АД снижают до нормального уровня постепенно, в течение нескольких дней, в зависимости от индивидуальной реакции (*N. Engl. J. Med.* 323:1177, 1990).

А. Показанием к парентеральному введению гипотензивных средств служит необходимость немедленного снижения АД у больных с внутричерепным кровоизлиянием, расслаивающей аневризмой аорты, быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, эклампсией или злокачественной АГ, осложненной энцефалопатией. Введение этих средств иногда целесообразно при АГ, осложненной сердечной недостаточностью или острым инфарктом миокарда. Парентеральное введение гипотензивных средств показано также больным со злокачественной АГ в периоперационном периоде или перед экстренной

хирургической операцией. Для определения тактики лечения гипертонического криза решающее значение имеет правильная интерпретация жалоб и симптомов, а не абсолютный уровень АД. Если установлено, что больной с гипертоническим кризом нуждается в экстренном лечении, его следует госпитализировать в блок интенсивной терапии для динамического наблюдения. Целесообразно проводить прямой (пункционный) мониторинг АД (N. Kaplan. *Clinical Hypertension* [5th ed.]. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990. p.274). Хотя парентеральный путь введения гипотензивных средств продолжают широко использовать для лечения больных с неосложненной злокачественной АГ даже вне связи с хирургическим вмешательством, следует помнить, что средства, принимаемые внутрь, могут быть столь же эффективны (см. ниже). Выбор гипотензивных средств и способ их введения должны определяться индивидуально (*Am. Heart J.* 11:211, 1986). Даже если первоначально эти средства вводят парентерально, необходимо попытаться возможно скорее перейти на их прием внутрь.

1. **Нитропруссид натрия** — артериальный и венозный вазодилататор прямого действия — средство выбора практически при всех формах гипертонических кризов. Он снижает АД быстро, его дозы в процессе инфузии легко подбирать, действие прекращается в течение 5 мин после окончания введения. Нитропруссид натрия вводят в/в (50 мг в 250 мл 5% раствора глюкозы), начиная с 0,5 мкг/кг/мин (примерно 10 мл/ч). Как правило, достаточна скорость введения 1—3 мкг/кг/мин, максимальная скорость — 10 мкг/кг/мин (см. прилож. В). Гипотензивный эффект при лечении нитропруссидом натрия более выражен у больных, принимающих другие гипотензивные средства. Наблюдение за больным в ходе инфузии требует особой тщательности, поскольку возможно резкое падение АД. Инфузия препарата, продолжающаяся более 24 ч, его применение в высоких дозах и почечная недостаточность способствуют накоплению тиоцианата, токсического метаболита нитропруссида. Токсическое действие тиоцианата может проявляться шумом в ушах, нечеткостью зрительных образов и бредом. Накоплению цианидов способствует нарушение функции печени; эти метаболиты вызывают метаболический ацидоз, одышку, тошноту, рвоту, головокружение, атаксию и обмороки. Необходим мониторинг уровня тиоцианата в крови при длительном введении нитропруссида натрия (концентрация тиоцианата не должна превышать 10 мг%). При отравлении тиоцианатом применяют инфузию нитритов и тиосульфата, в тяжелых случаях — гемодиализ.
2. **Нитроглицерин** в виде продолжительной в/в инфузии можно использовать в случаях, когда применение нитропруссида натрия имеет относительные противопоказания, например, при тяжелой ИБС, выраженной печеночной или почечной недостаточности. Начальная скорость введения составляет 5—10 мкг/мин; в дальнейшем дозу постепенно повышают под контролем АД, при необходимости — до 200 мкг/мин и даже более в зависимости от клинического эффекта (см. прилож. В). Нитроглицерин является предпочтительным средством при умеренной АГ у больных с острой коронарной недостаточностью или после операции коронарного шунтирования, так как он улучшает газообмен в легких и коллатеральный коронарный кровоток (*Circulation* 65:1072, 1982). В лечении больных с выраженным повышением АД средством выбора остается нитропруссид натрия. Нитроглицерин сильнее снижает преднагрузку,

чем посленагрузку; следует избегать его назначения при инфаркте миокарда нижней локализации с распространением на правый желудочек, поскольку состояние таких больных в очень большой степени зависит от величины преднагрузки, определяющей возможность поддержания достаточного сердечного выброса.

3. **Лабеталол** можно вводить парентерально при выраженной АГ или гипертонических кризах даже больным острым инфарктом миокарда (*Int. J. Cardiol.* 10:149, 1986). Струйное в/в введение 20 мг препарата и повторные в/в вливания по 20—80 мг каждые 10 мин (максимальная общая доза — 300 мг) позволяют быстро нормализовать АД. Максимальное действие после каждого в/в введения наступает в течение 5 мин. При необходимости применяют постоянную в/в инфузию со скоростью 1—2 мг/мин (максимальная суточная доза — 2400 мг). При в/в введении β-адреноблокирующий эффект значительно сильнее, чем α-блокирующий (примерное отношение 7/1). Иногда при в/в введении наблюдается ортостатическая артериальная гипотония, сопровождаемая клиническими симптомами, поэтому лечение надо проводить в положении больного лежа. Период полувыведения лабеталола при в/в введении составляет 5—8 ч, в связи с чем инфузию необходимо прекратить до начала приема лабеталола внутрь. Первую дозу лабеталола внутрь дают только тогда, когда после прекращения инфузии начинает повышаться АД в положении лежа. Начальная доза при приеме внутрь составляет 200 мг, далее — по 200—400 мг через 6—12 ч, в зависимости от АД. Следует соблюдать обычные предосторожности, необходимые при назначении β-блокаторов.
4. **Эсмолол** — селективный β_1-блокатор кратковременного действия, который можно использовать парентерально при гипертонических кризах, требующих экстренного снижения АД. Начальная доза — 500 мкг/кг в/в в течение 1 мин, далее — 50—300 мкг/кг/мин. Эсмолол применяют при лечении больных с АГ и расслаивающей аневризмой аорты (см. п. **II**).
5. **Диазоксид, гидралазин и триметафан** в настоящее время редко используются при гипертонических кризах; эти средства практически не имеют преимуществ перед перечисленными выше.

Б. Гипотензивные средства для приема внутрь успешно используют для лечения гипертонических кризов в случаях, когда необходимо умеренно быстрое, а не экстренное снижение АД.

1. **Нифедипин под язык** применяют при гипертонических кризах, требующих постепенной нормализации АД. Его действие начинается в течение первых 30 мин после приема. Имеются сведения о возникновении ишемии миокарда при приеме нифедипина под язык, что заставляет соблюдать осторожность у больных ИБС, или если на ЭКГ имеются признаки ГЛЖ (*Ann. Intern. Med.* 107: 185, 1987). Капсулу с нифедипином (10 мг) разжевывают или разламывают и рассасывают. Продолжительность действия нифедипина, принятого под язык, — 4—5 ч. В это время можно начать лечение средствами, обладающими более длительным действием. К проявлениям побочного действия нифедипина относятся приливы и ортостатическая гипотония.
2. **Насыщения клонидином при приеме внутрь** достигают, назначая 0,2 мг на первый прием, далее — по 0,1 мг/ч до общей дозы 0,7 мг или снижения АД не менее чем на 20 мм рт. ст. АД измеряют каждые 15 мин в течение первого часа, каждые 30 мин в течение

второго часа и далее каждый час. Через 6 ч дополнительно назначают диуретик, а интервалы между приемами клонидина увеличивают до 8 ч. При такой схеме может наблюдаться выраженный седативный эффект.

II. **Расслаивающая аневризма аорты.** Острое расслаивание проксимального отдела аорты — неотложное хирургическое состояние, а при неосложненном расслаивании дистального отдела бывает достаточно медикаментозной терапии. Некоторые авторы, правда, считают, что хирургическое лечение показано при любой локализации поражения (*Circulation,* 70 [suppl]:153, 1984). Как бы то ни было, все больные с расслаивающей аневризмой аорты нуждаются в гипотензивной терапии для стабилизации их состояния и предотвращения дальнейшего расслаивания. **Нитропруссид натрия** считают средством выбора для первичного лечения больных с расслаивающей аневризмой аорты, поскольку эффект применения этого средства хорошо предсказуем. Нитропруссид натрия вводят с такой скоростью, чтобы стабилизировать систолическое АД на уровне 100—120 мм рт. ст. или несколько ниже (АД должно быть достаточным для поддержания адекватного кровоснабжения органов). Однако препарат вызывает увеличение скорости изгнания левого желудочка. В результате усиливается повреждающее действие кровотока на стенки аорты, которое может привести к дальнейшему отслоению интимы. Поэтому **при инфузии нитропруссида необходимо одновременно назначать β-адреноблокаторы** даже в отсутствие систолической АГ и болевого синдрома. Обычно рекомендуют вводить пропранолол в/в струйно, начиная с 0,5 мг и далее по 1 мг каждые 5 мин, пока пульсовое АД не уменьшится до 60 мм рт. ст. или пока не будет достигнута общая доза 0,15 мг/кг, после чего поддерживающие дозы вводят каждые 4—6 ч. **Эсмолол,** кардиоселективный β-блокатор очень кратковременного действия, обладает преимуществами перед пропранололом, особенно при лечении больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, бронхиальной астмой или сердечной недостаточностью, так как при его применении несложно добиться разной степени блокады β_1-адренорецепторов (например, ориентируясь на ЧСС, которая должна быть в пределах 60—80 мин$^{-1}$) без сопутствующего воздействия на β_2-адренорецепторы. Начальная доза эсмолола — 500 мкг/кг/мин в/в в течение 4 мин, после чего переходят к инфузии со скоростью 50—300 мкг/кг/мин. **В/в введение лабеталола** (комбинированный селективный α_1-адреноблокатор и неселективный β-адреноблокатор) может быть использовано в виде монотерапии в остром периоде расслаивающей аневризмы аорты (*J.A.M.A.* 258:78, 1987). Лабеталол обеспечивает зависимое от дозы снижение АД и одновременно уменьшает сократимость левого желудочка. Кроме того, к преимуществам лабеталола относится возможность перехода на его прием внутрь после успешного лечения в остром периоде. Если больной плохо переносит нитропруссид натрия или β-адреноблокаторы, можно использовать ганглиоблокатор триметафан в виде монотерапии. В отличие от нитропруссида триметафан снижает сократимость миокарда. Препарат разводят в 5% растворе глюкозы (0,5 г на 500 мл), в/в инфузию начинают со скорости 2 мг/мин, регулируя ее в соответствии с реакцией АД. В связи с тем, что применение триметафана сопровождается привыканием и симпатоплегией, предпочтительно использовать другие гипотензивные средства. Есть сообщения об успешном применении **нифедипина под язык** (нифедипин обладает одновременно вазодилатирующим и отрицательным инотропным действием) при рефрактерной к лечению АГ у больных с расслаиванием аорты (*Chest* 88:781, 1985). Артериальная гипо-

тония при расслаивании аорты может быть вызвана ее наружным разрывом (в брюшную или плевральную полость или в полость перикарда с развитием тампонады сердца). При расслаивании проксимального отдела аорты возможна окклюзия брахиальных артерий, что делает невозможным определение АД на одной или обеих руках. Целью медикаментозного лечения больных с хронической расслаивающей аневризмой аорты является поддержание систолического АД не выше 130–140 мм рт. ст. (при хорошей переносимости такого АД). Целесообразно назначение средств, обладающих отрицательным инотропным действием, таких как антагонисты кальция, β-адреноблокаторы, метилдофа, клонидин и резерпин. При необходимости (острая или хроническая задержка жидкости) добавляют диуретики.

III. **АГ во время беременности.** Полезно ли медикаментозное лечение при мягкой АГ во время беременности и насколько безопасно использование немедикаментозных способов снижения АД, пока не известно. Следует предупреждать всех женщин детородного возраста с АГ о тератогенном и токсическом действии на плод гипотензивных лекарственных средств (см. прилож. Ж). К средствам, прием которых во время беременности оказался безопасным, относятся метилдофа, β-адреноблокаторы и гидралазин. Гидралазин применяют только парентерально для неотложной терапии АГ у беременных и не рекомендуют для длительного лечения. Назначать каптоприл, нитропруссид натрия и диуретики во время беременности не следует, так как все они могут оказать неблагоприятное влияние на плод. Нифедипин применяют для лечения АГ у беременных без явных осложнений, однако длительных исследований безопасности применения антагонистов кальция во время беременности не проводилось. Показано, что верапамил подавляет сократимость матки. Поэтому антагонисты кальция не должны использоваться в качестве средств первого ряда во время беременности (*Cardivasc. Clin.* 19:97, 1989).

5 Ишемическая болезнь сердца

К. Рейс, П. Эйзенберг

Сокращения:

АВ	атриовентрикулярный
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
БИТ	блок интенсивной терапии
ДЗЛА	давления заклинивания легочной артерии
ЖТ	желудочковая тахикардия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
КАГ	коронарная ангиография
КДД	конечно-диастолическое давление
КФК	креатинфосфокиназа
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛЖ	левый желудочек
ОПСС	общее периферическое сосудистое сопротивление
СВ	сердечный выброс
СН	сердечная недостаточность
ФЖ	фибрилляция желудочков

Общие замечания

Ишемическая болезнь сердца, вызванная атеросклерозом коронарных артерий, остается ведущей причиной заболеваемости и смертности в Северной Америке. К **факторам риска** атеросклероза коронарных артерий относят указания в семейном анамнезе на раннее возникновение ИБС, курение, гиперхолестеринемию, артериальную гипертонию и сахарный диабет. Меньшее значение имеют ожирение, малоподвижный образ жизни и стрессы. ИБС может быть бессимптомной, но чаще сопровождается клиническими проявлениями (инфаркт миокарда, стенокардия, внезапная смерть) (*Am. J. Cardiol.* 37:292, 1976).

Стенокардия

I. **Диагностика.** Стенокардией, или грудной жабой, называют неприятное ощущение в грудной клетке, вызванное ишемией миокарда, когда потребность миокарда в кислороде превышает его поступление.

A. Клинические проявления. Типичную стенокардию описывают как боль, дискомфорт, тяжесть или давление за грудиной, иррадиирующие в шею, нижнюю челюсть, надплечья или руки и длящиеся 2–5 мин. Стенокардия обычно возникает при физической нагрузке и прекращается в покое. Нередко приступы стенокардии сопровождаются одышкой, тошнотой, рвотой, усиленным потоотделением, иногда сердцебиением и головокружением. Необходимо выявить и оценить все факторы, способствующие повышению потребности миокарда в кислороде и уменьшению доставки кислорода; для этого используют

данные анамнеза и лабораторных исследований. Типичная стенокардия у мужчин и пожилых женщин – достоверный признак ИБС, особенно при наличии факторов риска (вероятность 90%). У таких больных специальные инвазивные и неинвазивные исследования помогают оценить выраженность поражения коронарных артерий и на основании этой оценки выработать тактику лечения и определить риск ИМ. Если боль в грудной клетке носит атипичный характер, а основные факторы риска отсутствуют, вероятность ИБС невысока (25%). У таких больных неинвазивные исследования часто дают ложноположительные результаты (*N. Engl. J. Med.* 300:1350, 1979). В то же время исследования чрезвычайно полезны, если вероятность ИБС оценивается как средняя.

Б. Диагностика ИБС. Если на основании жалоб и анамнеза у больного предполагают ИБС, диагноз необходимо подтвердить инвазивными или неинвазивными методами и определить дальнейшую тактику (медикаментозное или хирургическое лечение).

1. **На ЭКГ покоя** могут быть выявлены следующие изменения: (1) патологические зубцы Q (> 40 мс), характерные для перенесенного ИМ; (2) депрессия или подъем сегмента ST или (3) инверсия зубцов T, указывающие на ишемию миокарда. Часто ЭКГ покоя не изменена даже у больных с выраженным поражением коронарных артерий. Однако регистрация изменений сегмента ST или зубцов T **во время приступа боли в грудной клетке** служит достаточным подтверждением диагноза ИБС и делает излишними другие неинвазивные исследования.
2. **Регистрация ЭКГ при физической нагрузке** (нагрузочная проба) способствует распознаванию ИБС и оценке риска осложнений у больных стенокардией. Чувствительность пробы достаточна, если ЧСС во время нагрузки достигает 80% максимальной для данного возраста и пола. Если результат пробы резко положителен, необходимо выполнить КАГ и решить вопрос о проведении коронарного шунтирования или коронарной баллонной ангиопластики.
   - **а. Резко положительный результат** нагрузочной пробы, свидетельствующий о тяжелом поражении коронарных артерий, характеризуется одним из следующих признаков.
     1) Появление депрессии сегмента ST вскоре после начала пробы.
     2) Появление депрессии сегмента ST ≥ 2 мм в нескольких отведениях.
     3) Подъем сегмента ST.
     4) Снижение систолического АД во время нагрузки.
     5) Неспособность продолжать нагрузку более 2 мин.
     6) Развитие СН.
     7) Длительное сохранение ишемических изменений сегмента ST после прекращения нагрузки.

     Летальность при подтвержденном поражении коронарных артерий в ближайшие 4 года очень низка, если больные способны выполнить нагрузку на тредмиле по стандартному протоколу Брюса в течение 7 мин, и при этом не возникает выраженной депрессии сегмента ST (*J. Am. Coll. Cardiol.* 3:772, 1984).
3. **Сцинтиграфия миокарда с радиоактивным таллием или изотопная вентрикулография** во время нагрузочной пробы повышают ее чувствительность и специфичность. Эти исследования показаны больным, принимающим сердечные гликозиды, а также больным с исходно измененной ЭКГ, например с признаками гипертрофии

ЛЖ, стойкими изменениями сегмента ST и зубцов Т, блокадой левой ножки пучка Гиса, синдромом преждевременного возбуждения желудочков (*Circulation* 83:363, 1991). В большинстве клиник использование этих методов в сочетании с нагрузочной пробой повышает чувствительность выявления гемодинамически значимого поражения коронарных артерий с 70 до 80%, а специфичность — с 80 до 90%. Выбор изотопного метода зависит от опыта данной клиники.

4. **Стресс-эхокардиография,** проводимая в клиниках, располагающих достаточным опытом, по чувствительности и специфичности в выявлении ИБС не уступает изотопной вентрикулографии, выполняемой во время пробы с физической нагрузкой (*J. Am. Coll. Cardiol.* 2:1085, 1991).
5. **Фармакологические пробы** проводят больным, которые не могут выполнить пробу с физической нагрузкой. Используют в/в введение дипиридамола под контролем сцинтиграфии миокарда с таллием (*N. Engl. J. Med.* 312:389, 1985). На фоне в/в введения дипиридамола, аденозина или инфузии больших доз добутамина проводят также двумерную эхокардиографию, которая позволяет выявить нарушения локальной сократимости ЛЖ вследствие ишемии миокарда.
6. Больным с предполагаемой ИБС, у которых первичное исследование выявило признаки снижения сократимости ЛЖ, показана **двумерная эхокардиография или изотопная вентрикулография.** У больных с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий и фракцией выброса ЛЖ < 50% прогноз после коронарного шунтирования лучше, чем у получающих медикаментозное лечение (*N. Engl. J. Med.* 312:1665, 1985). Поэтому при выраженном снижении сократимости ЛЖ, предположительно вследствие ИБС, показана КАГ, которая позволяет определить степень и распространенность коронарного атеросклероза и оценить возможность выполнения коронарного шунтирования.
7. **Коронарная ангиография** — эталонный метод диагностики ИБС. Исследование относительно безопасно (частота тяжелых и смертельных осложнений — 0,1—0,2%). КАГ проводят для подтверждения ИБС, если результаты неинвазивных методов неубедительны; в первую очередь исследование показано больным с высоким риском ИБС. Кроме того, с помощью КАГ и рентгеноконтрастной вентрикулографии можно определить прогноз, основываясь на количестве пораженных коронарных артерий и степени нарушения глобальной сократимости ЛЖ. Гемодинамически значимым поражением обычно считают сужение просвета коронарной артерии более чем на 70%.

II. Лечение

А. Общие принципы лечения стенокардии сводятся к устранению факторов риска атеросклероза. Особенно важно прекращение курения. Коррекция гиперхолестеринемии обсуждается в гл.22. Показана возможность обратного развития атеросклеротических бляшек, если уровень холестерина крови удается снизить до 150—180 мг% (*J.A.M.A.* 257:3233, 1987). Лечение ИБС направлено на улучшение доставки кислорода сердечной мышце, снижение ее потребности в кислороде, а также на устранение провоцирующих факторов и сопутствующих заболеваний, которые могут привести к нарастанию ишемии.

Б. Медикаментозная терапия. Выбор лечения зависит от остроты и тяжести стенокардии, наличия сопутствующих заболеваний (напри-

мер болезней легких и почек), возраста и физической активности больного, а также от механизма, лежащего в основе ишемии миокарда (стеноз или спазм коронарных артерий). Поскольку ишемию миокарда часто вызывают несколько факторов, целесообразно назначать несколько лекарственных средств с разными механизмами действия.

1. **Нитраты** остаются одним из основных средств в лечении стенокардии (*N. Engl. J. Med.* 316:1635, 1987). Их антиангинальный эффект обусловлен в первую очередь дилатацией вен, ведущей к уменьшению преднагрузки и давления в желудочках, что способствует улучшению кровоснабжения субэндокардиальных слоев миокарда. Антиангинальное действие усиливается вследствие дилатации коронарных артерий, улучшения коллатерального кровотока и уменьшения посленагрузки.
   а. **Нитроглицерин** применяют в таблетках под язык по 0,3, 0,4 и 0,6 мг или в дозированных ингаляциях. Обычно назначают таблетки по 0,4 мг, но иногда эффективны и меньшие дозы. Пик действия наступает в первые 2 мин, продолжительность действия — 15–30 мин. Если стенокардия не проходит, нитроглицерин назначают повторно каждые 5 мин. Больному следует сообщить о возможном побочном действии нитроглицерина (головная боль, артериальная гипотония), о целесообразности приема препарата в положении сидя и о правилах хранения нитроглицерина в специальных непроницаемых для воздуха и света флаконах, не более 6 мес. Рекомендуют принимать нитроглицерин при первых симптомах стенокардии, а также профилактически перед ожидаемым приступом. Если после приема третьей таблетки приступ не проходит или стенокардия нарастает, необходима срочная врачебная помощь.
   б. **Нитраты пролонгированного действия** применяют для длительного лечения стенокардии. Для приема внутрь назначают более высокие дозы, так как нитраты быстро разрушаются в печени после всасывания в кишечнике (эффект первого прохождения). Выпускается ряд пролонгированных препаратов (табл. 5-1). Оп-

Таблица 5-1. Дозы и действие нитратов

Препарат	Доза (мг)	Пик действия (мин)	Продолжительность действия
Препараты короткого действия			
Нитроглицерин под язык	0,3–0,6	2–5	10–30 мин
Нитроглицерина аэрозоль	0,4	2–5	10–30 мин
Изосорбида динитрат под язык или таблетки для разжевывания	2,5–10	10–30	1–2 ч
Препараты пролонгированного действия			
Изосорбида динитрат внутрь	5–40	30–60	4–6 ч
Нитроглицерин пролонгированный	2,5–9	30–60	4–6 ч
Нитроглицериновая мазь 2%	1,25–5 см	20–60	Зависит от дозы (3–6 ч)
Пластырь с нитроглицерином	5–15		24 ч

тимальный интервал между приемами пролонгированных нитратов не установлен. Прием изосорбида динитрата 3 раза в сутки с пищей обеспечивает достаточно длительный период отсутствия лекарственного вещества в крови, что позволяет предотвратить привыкание.

в. **Нитроглицериновую 2% мазь** наносят на кожу каждые 4—6 ч в дозе 2,5—5 см и накрывают непроницаемой пленкой. Мазь начинает действовать примерно через 30 мин. Нитроглицериновая мазь особенно удобна, если больной не может принимать препараты внутрь. Поскольку скорость всасывания нитратов при накожном применении непредсказуема, то в ситуациях, когда необходимо получить и поддерживать заданную концентрацию нитратов в крови и быстро регулировать скорость их введения, следует применять нитраты в/в.

г. Эффективность **пластырей с медленным высвобождением нитроглицерина** ограничена из-за того, что пластыри с низким содержанием нитроглицерина не обеспечивают его терапевтическую концентрацию, а с высокой — создают привыкание к нитратам при их постоянной концентрации в крови.

д. **Привыкание к нитратам** и уменьшение их эффективности возможно при применении всех форм нитратов. Перерыв в использовании нитратов на 10—12 ч нередко повышает эффективность лечения (*N. Engl. J. Med.* 317:805, 1987; *J. Am. Coll. Cardiol.* 16:941, 1990). Если прием нельзя прервать даже ненадолго, привыкание можно преодолеть, повышая дозы препаратов.

2. **Бета-адреноблокаторы** также играют важную роль в лечении стабильной стенокардии. Они уменьшают частоту приступов и повышают порог их возникновения (*Am. J. Cardiol.* 77:119, 1984).

а. **Выбор лекарственного средства.** Бета-блокаторы обычно классифицируют по селективности действия на β_1 и β_2-рецепторы сердца. Антиангинальное действие различных β-блокаторов примерно одинаково (табл. 5-2). Однако β_1-селективные средства (метопролол и атенолол) в малых дозах реже вызывают бронхоспазм и усугубление симптомов атеросклероза периферических артерий. При повышении дозы β_1-селективность исчезает. Бета-блокаторы с внутренней симпатомиметической активностью, например пиндолол, могут вызвать дилатацию периферических сосудов и меньше влияют на ЧСС в покое. Бета-блокаторы, не растворимые в жирах, действуют более длительно и меньше проникают через гемато-энцефалический барьер, что уменьшает их побочное действие на ЦНС. Лабеталол обладает и β-, и α-адреноблокаторными свойствами. Вследствие α-блокады лабеталол вызывает вазодилатацию, поэтому он особенно показан больным с артериальной гипертонией.

б. **Дозы** β-блокаторов необходимо тщательно подбирать каждому больному до достижения ЧСС 55—60 мин$^{-1}$ в покое и не более 90—100 мин$^{-1}$ при нагрузке. Бессимптомная брадикардия в покое не служит основанием для отмены препарата. При подборе дозы препаратов, обладающих внутренней симпатомиметической активностью, не следует ориентироваться на ЧСС в покое. Повышение доз β-блокаторов может усилить антиангинальное действие, но одновременно увеличивается вероятность побочных эффектов. Нужно следить за тем, чтобы у больного не

Таблица 5-2. Дозы и действие β-адреноблокаторов

Препарат	Доза (прием внутрь)	Действие
Пропранолол	20–60 мг 4 раза/сут	β_1, β_2
Пропранолол пролонгированный	80–160 мг 1 раз/сут	β_1, β_2
Надолол	40–80 мг 1 раз/сут	β_1, β_2
Тимолол	20 мг 2 раза/сут	β_1, β_2
Метопролол	50–100 мг 2 раза/сут	β_1
Атенолол	50–100 мг 1 раз/сут	β_1
Ацебутолол	200–600 мг 2 раза/сут	β_1, ВСА
Пиндолол	5–20 мг 3 раза/сут	β_1, β_2
Лабеталол	100–600 мг 2 раза/сут	β_1, β_2, α

ВСА - внутренняя симпатомиметическая активность

появились признаки бронхоспазма или застойной СН, особенно в начале лечения или при повышении дозы.

в. Противопоказания к назначению β-блокаторов — тяжелая СН, бронхоспазм в анамнезе, АВ блокада, выраженная брадикардия в покое и тяжелые облитерирующие заболевания периферических артерий. Больным с СН или сниженной фракцией выброса ЛЖ можно назначить β-блокатор в малых дозах и в дальнейшем постепенно повышать дозу в зависимости от переносимости.

г. К проявлениям **побочного действия** β-блокаторов относятся бронхоспазм, тошнота, понос, ортостатическая гипотония, перемежающаяся хромота, импотенция, повышенная утомляемость, головная боль, кошмарные сновидения, депрессия, галлюцинации, снижение интеллекта, задержка натрия и подавление — у больных с инсулинозависимым сахарным диабетом — клинических проявлений гипогликемии. Резкое прекращение приема β-блокаторов иногда приводит к аритмиям, ИМ или даже внезапной смерти. Поэтому при отмене β-адреноблокаторов необходимо тщательно наблюдать за больным, чтобы своевременно выявить признаки синдрома отмены (см. гл. 4).

3. Антагонисты кальция — неоднородная группа препаратов, в различной степени обладающих дилатирующим действием на периферические и коронарные артерии и отрицательным инотропным эффектом. Поскольку антагонисты кальция, как правило, снижают ОПСС и уменьшают посленагрузку, под влиянием этих средств СВ обычно не падает или даже возрастает, несмотря на отрицательное инотропное действие, присущее таким препаратам, как нифедипин. Антиангинальный эффект антагонистов кальция обусловлен прямой дилатацией коронарных артерий и благоприятным действием на миокард. Антагонисты кальция эффективны при стабильной и нестабильной стенокардии; они служат средством выбора, если больные не переносят нитраты и β-блокаторы. Кроме того, поскольку антагонисты кальция являются мощными коронарными вазодилататорами, они особенно эффективны при спазме коронарных артерий (стенокардии Принцметала). Антагонисты кальция можно назначать как средства первого ряда в качестве монотерапии, а

также в сочетании с β-блокторами или нитратами *(Mayo Clin. Proc.* 60:539, 1985; *J. Am. Coll. Cardiol.* 1:492, 1983).

а. **Нифедипин** (*Am. J. Cardiol.* 71:645, 1981) оказывает мощное дилатирующее действие на артериолы, но не влияет на АВ проводимость. Несмотря на то, что нифедипину присуще отрицательное инотропное действие, он обычно увеличивает СВ, снижая ОПСС. К проявлениям побочного действия нифедипина относятся головокружение, головная боль, артериальная гипотония, приливы, тошнота и периферические отеки. Все эти симптомы наблюдаются реже, когда используют пролонгированные препараты нифедипина. Нифедипин противопоказан при артериальной гипотонии. У больных со сниженной фракцией выброса ЛЖ препарат часто усиливает СН (*Circulation* 82:1954, 1990). Нифедипин назначают внутрь по 10–30 мг 3–4 раза в сутки, препараты пролонгированного действия – по 30–120 мг 1 раз в сутки.

б. **Никардипин** (*Am. Heart J.* 114:793, 1987) весьма сходен с нифедипином, но обладает менее выраженным отрицательным инотропным действием при почти одинаковых вазодилатирующих свойствах. Поэтому никардипин можно назначать при снижении сократительной функции ЛЖ, когда другие антагонисты кальция противопоказаны. Дозы – по 20–40 мг 3 раза в сутки.

в. **Верапамил** (*Circulation* 65:17, 1982) оказывает расширяющее действие на артериолы и сильно замедляет проведение в АВ узле. Верапамил обладает более выраженным отрицательным инотропным действием, чем нифедипин и дилтиазем, что ограничивает его применение у больных со значительным снижением сократительной функции ЛЖ. Верапамил эффективен при лечении наджелудочковых тахиаритмий, но может вызвать брадикардию или АВ блокаду высокой степени. Верапамил противопоказан при синдроме слабости синусового узла, поражении АВ узла и выраженной застойной СН. Следует соблюдать осторожность при назначении верапамила больным, принимающим препараты, подавляющие АВ проведение, особенно β-блокаторы, или при гликозидной интоксикации. Самое частое проявление побочного действия верапамила – запоры. Верапамил назначают по 40–120 мг внутрь 3 раза в сутки, пролонгированную форму – по 180–240 мг 1 раз в сутки.

г. **Дилтиазем** (*Am. J. Cardiol.* 54;738, 1984) – артериолярный вазодилататор. Кроме того, он замедляет проведение в АВ узле и умеренно снижает ЧСС. Дилтиазем в сочетании с β-блокаторами может усилить нарушения АВ проводимости и подавление функции синусового узла, поэтому их редко назначают вместе. Несмотря на данные, свидетельствующие лишь о незначительном отрицательном инотропном действии дилтиазема, одно исследование показало, что его применение у больных со сниженной сократимостью ЛЖ, недавно перенесших ИМ, сопровождалось увеличением летальности (*N. Engl. J.Med.* 319:385, 1988). Дилтиазем назначают по 30–90 мг внутрь 4 раза в сутки, препараты пролонгированного действия – по 60–120 мг 2 раза в сутки.

4. **Аспирин** снижает летальность при нестабильной стенокардии (*N. Engl. J. Med.* 309:396, 1983; *N. Engl. J. Med.* 313:1369, 1985), эффективен также в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (*N. Engl. J. Med.* 318:262, 1988). Положительное действие аспирина, по данным большинства исследований, более выражено

у мужчин, чем у женщин. Предположительный механизм действия — угнетение агрегации тромбоцитов. Большинство исследователей рекомендуют использовать при ИБС или наличии нескольких факторов риска ИБС малые дозы аспирина (80–325 мг 1 раз сутки).

В. Хирургическое лечение. Коронарная баллонная ангиопластика и коронарное шунтирование — вмешательства, направленные на улучшение регионарного кровотока в миокарде с помощью дилатации или шунтирования стенозированных коронарных артерий.

1. Коронарное шунтирование — эффективный метод лечения стенокардии, устойчивой к медикаментозной терапии, даже при поражении одной коронарной артерии. Кроме того, операция, по-видимому, увеличивает продолжительность жизни больных с поражением трех коронарных артерий, особенно при выраженном исходном снижении сократительной функции ЛЖ или легко индуцируемой ишемии, и больных с поражением ствола левой коронарной артерии (*Circulation* 68:939, 1983).

а. Результаты. После операции у 80–90% больных приступы стенокардии становятся реже, причем у 50–75% они вообще прекращаются на более или менее длительное время (*Circulation* 65:225, 1982). Стенокардия ежегодно возобновляется у 10–20%. Среди больных, у которых стенокардия прекратилась после операции, она возобновляется с частотой 10–20% в год, коррелируя с развитием окклюзии шунтов и прогрессированием коронарного атеросклероза. Через 10 лет после операции остаются свободно проходимы 90% маммаро-коронарных шунтов, и только 40% аутовенозных шунтов (*J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 89:248, 1985).

б. Сравнение результатов медикаментозного и хирургического лечения. Операционная летальность при коронарном шунтировании — 1–3%, частота периоперационного ИМ — 5–10%. Окклюзия шунтов в первый год возникает примерно у 15–20% больных; в течение следующих 5 лет — у 2% в год, а в дальнейшем — у 4% в год. Показано, что медикаментозное лечение при поражении трех коронарных артерий может быть довольно успешным: летальность составляет 2–3% в год. Вследствие постоянного улучшения результатов как медикаментозного, так и хирургического лечения трудно однозначно рекомендовать один из этих способов, если только речь не идет о поражении ствола левой коронарной артерии, когда летальность при медикаментозном лечении достигает 30% в течение 18 мес (*Prog. Cardiovasc. Dis.* 22:73, 1979). Способ лечения выбирают с учетом образа жизни больного, выраженности ишемии, наличия безболевой ишемии, распространенности поражения коронарных артерий и величины зоны миокарда, кровоснабжаемой стенозированной артерией. Согласно результатам 10-летнего наблюдения за больными с редкими и нетяжелыми приступами стенокардии и без поражения ствола левой коронарной артерии, преимущества хирургического лечения выявлены только при поражении трех коронарных артерий в сочетании со снижением фракции выброса ЛЖ до 35–50% (*Circulation* 82:1629, 1990). При тяжелой стенокардии или легко индуцируемой ишемии операцию можно рекомендовать при поражении двух или даже одной коронарной артерии (*J. Am. Coll. Cardiol.* 17:543, 1991).

2. Коронарную баллонную ангиопластику выполняют при помощи специального баллонного катетера, который проводят в стено-

зированный сегмент артерии. В баллон под давлением нагнетают жидкость, в результате он расправляется и раздавливает бляшку; просвет артерии при этом увеличивается. Во многих случаях удается выполнить дилатацию стенозов нескольких коронарных артерий, их ветвей и дистальных сегментов. Ангиопластика успешна в 75—90% случаев. Частота рестенозов — 15—30% в течение 9 мес, повторная ангиопластика почти всегда успешна (*N. Engl. J. Med.* 318:265, 1988). Больные, которым проводится баллонная ангиопластика, должны быть подготовлены к коронарному шунтированию, которое может понадобиться, если ангиопластика безуспешна или в результате ее проведения развиваются осложнения. К осложнениям ангиопластики относятся отслойка интимы, окклюзия и спазм коронарных артерий. ИМ развивается у 5—10% больных, необходимость в экстренной операции возникает в 3—5% случаев.

Нестабильная стенокардия

I. **Определение.** Нестабильная стенокардия — это синдром, который проявляется впервые возникшей стенокардией, стенокардией покоя, стенокардией, возникающей при минимальной физической нагрузке, или прогрессирующей стенокардией с нарастанием частоты, интенсивности и продолжительности приступов. Хотя механизмы развития нестабильной стенокардии разнообразны, у большинства больных переход стабильной стенокардии в нестабильную обусловлен разрывом или расщеплением атеросклеротической бляшки с образованием тромба, повышенной агрегацией тромбоцитов и повышением тонуса коронарной артерии (*Circulation* 77: 1213, 1988). Изредка развитию нестабильной стенокардии способствует выраженная анемия, артериальная гипертония или СН.

А. **Риск инфаркта миокарда** при нестабильной стенокардии составляет 10—20%. Считают, что ИМ чаще всего развивается у больных с недавно возникшей стенокардией покоя или при внезапном изменении характера приступов, особенно в сочетании с преходящими изменениями сегмента ST или зубца Т на ЭКГ. Сохранение частых или длительных приступов стенокардии на фоне лечения также говорит о повышенной вероятности ИМ. Если во время приступов возникают клинические признаки нарушения сократимости ЛЖ, отек легких, преходящая митральная недостаточность или артериальная гипотония, это указывает на обширную зону миокарда, находящуюся под угрозой инфаркта. Появление депрессии или подъема сегмента ST либо глубоких отрицательных зубцов Т в правых грудных отведениях (если эти изменения не вызваны ИМ) свидетельствует о тяжелом поражении коронарных артерий (*Am. Heart J.* 103:730, 1982).

II. **Лечение нестабильной стенокардии** включает госпитализацию, постельный режим, седативную терапию и коррекцию факторов, усугубляющих ишемию, таких как артериальная гипертония, анемия и гипоксемия. Цель лечения — как можно быстрее устранить проявления ишемии антиангинальными средствами, которые при необходимости вводят в/в, и предотвратить тромбоз коронарных артерий у больных с высоким риском ИМ.

А. **Лечение ишемии миокарда.** Как правило, предпочтение отдают в/в введению нитроглицерина, так как оно позволяет быстрее достичь необходимой концентрации лекарственного вещества в крови, чем прием нитратов внутрь или применение накожных лекарственных

форм. Больным назначают также β-блокаторы, если нет противопоказаний, или антагонисты кальция, преимущественно верапамил или дилтиазем. Нифедипин, как правило, назначают в сочетании с β-блокатором (*Circulation* 73:331, 1986; *J. Am. Coll. Cardiol.* 5:717, 1985). Лекарственные средства выбирают с учетом патофизиологического механизма стенокардии и особенностей гемодинамики.

Б. Наркотические анальгетики (например морфин) назначают при болевом синдроме, не поддающемся активной антиангинальной терапии.

В. Антикоагулянты. В/в введение гепарина, по данным ряда исследований, снижает риск ИМ при нестабильной стенокардии (*N. Engl. J. Med.* 319:1105; *Lancet* 1:1225, 1981).

Г. Аспирин. Показано, что прием аспирина как в малых (325 мг внутрь 1 раз в сутки), так и в больших дозах (325 мг внутрь каждые 6 ч) при нестабильной стенокардии снижает летальность и риск ИМ (*N. Engl. J. Med.* 309:396, 1983; *N. Engl. J. Med.* 313:1369, 1985). Одновременное применение гепарина и аспирина не обеспечивает дальнейшего уменьшения риска ИМ, но увеличивает частоту геморрагических осложнений (*N. Engl. J. Med.* 319:1105, 1988). Учащение геморрагических осложнений было отмечено также при проведении коронарного шунтирования больным, принимавшим аспирин.

Д. Внутриаортальная баллонная контрпульсация показана больным с проявлениями ишемии миокарда, рефрактерными к медикаментозной терапии. У 10—15% больных во время контрпульсации возникают серьезные сосудистые осложнения, поэтому этот метод следует применять только для стабилизации состояния перед проведением коронарного шунтирования или ангиопластики.

III. **Прогноз.** У большинства больных (75—85%) стабилизации состояния удается добиться с помощью активной медикаментозной терапии. После этого всем больным показана плановая КАГ для оценки характера поражения коронарных артерий и возможности ангиопластики или шунтирования. Больным с рефрактерной к терапии стенокардией показана неотложная КАГ с последующей ангиопластикой или коронарным шунтированием. Хотя из-за опасности ИМ в большинстве случаев крайне желательно проведение инвазивных исследований, у некоторых больных прогноз можно оценить с помощью неинвазивных методов (см. п. **I.А**).

Спазм коронарных артерий и спонтанная стенокардия

I. **Определение.** Спонтанная стенокардия (стенокардия Принцметала) — это стенокардия покоя, вызванная спазмом коронарной артерии, сопровождающаяся преходящим подъемом сегмента ST без последующего развития ИМ. Спазм, как правило, возникает в стенозированных сегментах, но изредка и в интактных коронарных артериях; в последнем случае прогноз более благоприятен (*Circulation* 65:825, 1982). Спазм может сопровождаться нарушениями ритма и проводимости, в том числе желудочковыми тахиаритмиями или АВ блокадой (*Am. J. Cardiol.* 50:203, 1982), и изредка приводить к ИМ или внезапной смерти. Длительный коронарный спазм, возможно, играет роль в развитии ИМ при злоупотреблении кокаином или амфетамином.

II. **Диагностика.** Признак спазма коронарных артерий — подъем сегмента

ST во время приступа боли в грудной клетке. Эти кратковременные изменения часто удается зарегистрировать при суточном мониторинге ЭКГ. Для оценки характера и степени поражения коронарных артерий проводят КАГ; кроме того, КАГ позволяет визуализировать резкое сужение коронарной артерии во время спонтанного или вызванного медикаментами приступа стенокардии. Спазм коронарной артерии во время КАГ провоцируют в/в введением эргоновина (*Am. J. Cardiol.* 46:335, 1980).

III. **Лечение.** Приступы вазоспастической стенокардии обычно прерывают **приемом нитроглицерина под язык.** Если нитроглицерин не устраняет спазм и нет артериальной гипотонии, назначают **нифедипин** в дозе 10 мг (для ускорения действия таблетку или капсулу перед проглатыванием разжевывают). Показано, что при длительном приеме нитраты пролонгированного действия и антагонисты кальция снижают частоту приступов классической стенокардии Принцметала (*Am. Heart J.* 103:44, 1982). Необходимо настоятельно рекомендовать отказ от курения, поскольку оно, скорее всего, способствует спазму коронарных артерий. Коронарная баллонная ангиопластика или шунтирование показаны только при гемодинамически значимом стенозе коронарных артерий.

Безболевая ишемия

I. **Безболевая (немая) ишемия миокарда** выявляется с помощью инструментального исследования и не сопровождается стенокардией или ее эквивалентами. Эпизоды безболевой ишемии регистрируются у 2,5% мужчин среднего возраста без жалоб, характерных для ИБС (тип 1) и не менее чем у 40% больных со стенокардией (тип 3) (*Ann. Intern. Med.* 109:312, 1988). Клиническое и прогностическое значение безболевой ишемии изучены пока недостаточно; убедительных данных, свидетельствующих о том, что прекращение эпизодов безболевой ишемии в результате лечения благоприятно влияет на течение ИБС, не получено. Однако у больных с нестабильной стенокардией или недавно перенесших ИМ выявление признаков немой ишемии при суточном мониторинге ЭКГ указывает на повышенный риск осложнений ИБС (*N. Engl. J. Med.* 314: 1214, 1986; *J.A.M.A.* 259:1030, 1988). В этой группе попытки выявления и лечения безболевой ишемии вполне оправданы. Безболевую ишемию выявляют с помощью суточного мониторинга ЭКГ, сцинтиграфии миокарда с таллием, изотопной вентрикулографии и эхокардиографии.

II. **Лечение** безболевой ишемии такое же, как и стенокардии. Показано, что у больных со стабильной стенокардией и частыми эпизодами безболевой ишемии пропранолол более эффективен, чем дилтиазем или нифедипин (*Circulation* 82:1962, 1990). Коронарная баллонная ангиопластика и коронарное шунтирование, как правило, также способствуют прекращению эпизодов безболевой ишемии. Эффективность лечения оценивают с помощью суточного мониторинга ЭКГ.

Инфаркт миокарда

I. **Определение.** ИМ — неотложное клиническое состояние, требующее срочной госпитализации в БИТ. Летальность максимальна в первые 2 ч ИМ; экстренная госпитализация и лечение желудочковых нарушений ритма способствует значительному ее снижению. Причина ИМ, как правило, — окклюзия или субтотальный стеноз коронарной артерии,

вызванные тромбом, который образуется на поврежденной атеросклеротической бляшке или рядом с ней. Изредка ИМ возникает в результате спазма или эмболии коронарной артерии у больных с непораженными или минимально измененными коронарными артериями.

II. **Диагностика.** Достоверный диагноз ИМ требует сочетания как минимум двух из трех следующих критериев: (1) длительный приступ боли в грудной клетке, (2) изменения ЭКГ, характерные для ишемии или некроза миокарда и (3) повышение активности ферментов крови.

А. **Анамнез.** Предварительный диагноз ИМ основывается на данных анамнеза, физикального исследования и интерпретации ЭКГ. Боль в грудной клетке при ИМ по своему характеру сходна со стенокардией, но в типичных случаях более интенсивна, длительна и не прекращается в покое или после приема нитроглицерина. На фоне болевого приступа нередко отмечается одышка, тошнота, рвота, слабость, усиленное потоотделение и сердцебиение. ИМ не всегда сопровождается болью, особенно в послеоперационном периоде, у пожилых, при сахарном диабете и артериальной гипертонии. В этих случаях ИМ может проявляться одышкой, нарастающей СН или спутанностью сознания. Необходимо иметь в виду, что боль в грудной клетке может быть обусловлена и другими причинами (табл. 5-3).

Б. **Физикальное исследование.** В первую очередь следует искать периферические проявления гемодинамических расстройств, признаки застойных явлений в легких или их сочетание. Выраженная артериальная гипотония, похолодание конечностей, обильный пот и спутанность сознания свидетельствуют о кардиогенном шоке. Усиленная пульсация яремных вен указывает на перегрузку объемом или правожелудочковую недостаточность. При аускультации сердца, как правило, слышен четвертый тон – признак снижения податливости ЛЖ. Реже выслушивается третий тон, указывающий на СН. Шумы могут быть вызваны различными причинами, но появление нового систолического шума имеет особое значение: оно свидетельствует о возможной острой митральной недостаточности или разрыве межжелудочковой перегородки.

1. **Группы риска.** На основании данных физикального исследования больных с ИМ разделяют на группы высокого и низкого риска. При отсутствии признаков застоя в легких или шока (класс I по классификации Киллипа) прогноз благоприятный (летальность < 5%); такие больные обычно не нуждаются в столь активном лечении, как при более тяжелых нарушениях. Если выявляют признаки умеренного застоя в легких или только выслушивают третий тон сердца (класс II), прогноз также довольно благоприятный. При ИМ, осложненном отеком легких (класс III), чаще всего выявляют выраженное снижение сократимости ЛЖ или острую митральную недостаточность. Такие больные нуждаются в активном лечении. При артериальной гипотонии и кардиогенном шоке (класс IV) летальность достигает 80%, за исключением случаев, когда причина шока устранима. Кардиогенный шок при ИМ правого желудочка может наблюдаться при нижней локализации инфаркта и часто проявляется повышением давления в яремных венах без признаков застоя в легких.

В. **Электрокардиографическая диагностика.** Необходима регистрация ЭКГ в динамике: при поступлении в БИТ и далее ежедневно для интерпретации характера повторных приступов боли в грудной клетке и выявления нарушений ритма сердца, а также для подтверждения

Таблица 5-3. Дифференциальная диагностика при инфаркте миокарда

Заболевание	Изменения ЭКГ, имитирующие ИМ	Метод диагностики
Перикардит	Подъем сегмента ST	Эхокардиография
Миокардит	Подъем сегмента ST, зубцы Q	Эхокардиография
Расслаивающая аневризма аорты	Подъем или депрессия сегмента ST или неспецифические изменения	КТ или МРТ, чреспищеводная эхокардиография, аортография
Пневмоторакс	Слабое нарастание амплитуды зубцов R от V_1 к V_6 или внезапное изменение электрической оси сердца	Рентгенография грудной клетки
Тромбоэмболия легочной артерии	Подъем сегмента ST в отведениях II, III, aVF или смещение ST в V_1–V_3	Вентиляционно-перфузионное сканирование
Острый холецистит	Подъем сегмента ST в отведениях II, III, aVF	УЗИ органов брюшной полости

диагноза. Хотя у некоторых больных ЭКГ при поступлении не изменена, в большинстве случаев отмечаются те или иные нарушения.

1. **Изменения сегмента ST и зубцов T.** Дугообразный подъем сегмента ST с остроконечными положительными зубцами T или их инверсией обычно отражает острое повреждение миокарда. Признаком острого ИМ также может быть депрессия сегмента ST, особенно – длительно сохраняющаяся.
2. **Патологические зубцы Q.** Появление зубцов Q считается патогномоничным признаком ИМ, но иногда зубец Q появляется при длительной ишемии («оглушенный» миокард), а изредка и при миокардитах.
3. **ИМ без патологических зубцов Q.** У отдельных больных ИМ зубцы Q не регистрируются (ИМ без зубцов Q). Хотя зона некроза у больных ИМ без зубцов Q обычно меньше, чем при ИМ с зубцами Q, у них чаще развиваются повторные инфаркты, а отдаленный прогноз в обеих группах одинаков.
4. **Изменения ЭКГ, имитирующие ИМ.** Подъем сегмента ST и зубцы Q иногда наблюдаются при синдроме преждевременного возбуждения желудочков, перикардитах, кардиомиопатиях, хронических обструктивных заболеваниях легких, тромбоэмболии легочной артерии и некоторых других заболеваниях (см. табл. 5-3).

Г. **Ферменты крови.** Активность аспартат- и аланин-аминотрансферазы, КФК и ЛДГ прогрессивно повышается по мере развития некроза. Хотя эти ферменты обнаружены во многих органах, но изоферменты, такие как МВ-фракция КФК и $ЛДГ_1$, довольно специфичны для некроза миокарда.

1. **КФК** присутствует в плазме в виде трех изоферментов: ММ, МВ и ВВ, которые соответственно присутствуют главным образом в мышцах, миокарде и головном мозге (*N. Engl. J. Med.* 313:1050, 1985).
   а. **Повышение активности МВ-фракции КФК** в плазме в первые 24–36 ч после начала боли в грудной клетке свидетельствует о развитии острого ИМ (чувствительность и специфичность превышают 95%). Активность МВ-фракции КФК при ИМ повышается

через 4—6 ч, достигает пика через 12—20 ч и возвращается к исходному уровню через 36—48 ч в зависимости от величины некроза. Повышение активности МВ-фракции КФК, как правило, указывает на гибель клеток миокарда, хотя не всегда вследствие инфаркта (табл. 5-4).

б. **Повышение активности МВ-фракции КФК, не связанное с ИМ.** Иногда активность МВ-фракции КФК повышается вследствие высвобождения фермента из других органов, замедления его клиренса или ошибочного определения ВВ-фракции при использовании некоторых методик. В этих случаях активность МВ-фракции КФК не изменяется при повторных определениях, тогда как для ИМ характерно повышение активности с последующим ее снижением.

2. **ЛДГ** существует в виде пяти изоферментов и обнаруживается в большинстве тканей организма. Повышение активности ЛДГ при ИМ появляется через 12 ч после начала боли, достигает пика через 24—48 ч и сохраняется в течение 10—14 сут. Отношение $ЛДГ_1$ к $ЛДГ_2$ при ИМ превышает 1,0. Диагностическую значимость определения активности ЛДГ уменьшают гемолиз, мегалобластная анемия, почечная недостаточность, повреждение почек и солидные опухоли — при этих патологических состояниях активность $ЛДГ_1$ повышена. Определять активность изоферментов ЛДГ при всяком подозрении на ИМ излишне, но это обязательно делать (в дополнение к определению активности КФК), если больной поступил в БИТ через 24 ч и более после появления первых симптомов ИМ.

3. **Порядок определения активности ферментов.** При подозрении на ИМ активность КФК и ее МВ-фракции определяют при поступлении и еще 2—3 раза с интервалом 12 ч. У больных, поступивших через 24 ч и более после начала ИМ, активность МВ-фракции КФК не имеет диагностического значения, в связи с чем необходимо определить активность ЛДГ. Если она повышена, определяют активность изоферментов ЛДГ. Если отношение $ЛДГ_1$ к $ЛДГ_2$ при первом исследовании лишь немногим меньше 1,0, то определение изоферментов ЛДГ повторяют (*Ann. Intern. Med.* 102:221, 1986).

Д. Инструментальные исследования

1. **Сцинтиграфия с технецием-99m-пирофосфатом** применяется, как правило, при поздней госпитализации больных, когда активность ферментов уже не повышена или не имеет диагностического значения. Оптимальные сроки исследования — 2—7 сут от начала ИМ. Локально повышенное накопление технеция в миокарде обычно служит патогномоничным признаком ИМ, а диффузное накопление может наблюдаться и без ИМ — при нестабильной стенокардии, кардиомиопатии, амилоидозе сердца, перикардите или после электрической кардиоверсии. Метод очень чувствителен (> 90%), при обширном трансмуральном ИМ но менее надежен при необширном ИМ без зубцов Q (*Semin. Nucl. Med.* 10:168, 1980).
2. **Моноклональные антитела к миозину** связываются с внутриклеточным белком миозином в зоне некроза. Предварительные сообщения позволяют предполагать, что этот метод, возможно, более чувствителен, чем сцинтиграфия миокарда с технецием.
3. **Неинвазивная оценка функции сердца** должна быть частью первичного обследования большинства больных с подозрением на ИМ.
   а. **Двумерная эхокардиография** дает возможность увидеть структуры сердца, перикард и восходящую аорту, а у больных ИМ —

Таблица 5-4. Отдельные причины повышения активности МВ-фракции КФК, не связанные с ИМ

I. Повреждение миокарда
   а. Миокардит
   б. Перикардит (? вследствие сопутствующего миокардита)
   в. Ушиб миокарда и тупая травма грудной клетки
   г. Дефибрилляция (более 300 Дж по крайней мере дважды)
   д. Операции на сердце
II. Поражение скелетных мышц
   а. Низкое содержание МВ-фракции по отношению к общей КФК
      1. Обширная травма мышц
      2. Рабдомиолиз
   б. Высокое содержание МВ-фракции по отношению к общей КФК
      1. Полимиозит
      2. Мышечная дистрофия
      3. Миопатии
      4. Тяжелая физическая нагрузка у спортсменов (например у марафонцев)
      5. Хроническая почечная недостаточность (? только при миопатии)
III. Немышечные источники МВ-фракции или ВВ-фракции
   а. Внутримозговое кровоизлияние (ВВ-фракция)
   б. Обширный ишемический инсульт (ВВ-фракция)
   в. Рак простаты (ВВ-фракция)
   г. Бронхогенный рак (ВВ-фракция, редко МВ-фракция)
IV. Замедление клиренса КФК
   а. Гипотиреоз (? только при миопатии)

выявить нарушения локальной сократимости ЛЖ, поражения клапанов и оценить глобальную сократимость левого и правого желудочков. Допплеровское исследование и цветное допплеровское сканирование позволяют определить особенности кровотока в полостях сердца и сосудах. У больных ИМ эти исследования показаны при появлении шумов или изменении их характера для выявления клапанной регургитации и разрыва межжелудочковой перегородки (*Br. Heart J.* 47:461, 1982; *Mayo Clin. Proc.* 62:59, 1987). **Чреспищеводная эхокардиография** целесообразна при неинформативности обычного эхокардиографического и допплеровского исследования.

б. Изотопная вентрикулография позволяет определить фракцию выброса и обнаружить нарушения локальной сократимости левого и правого желудочка. При первичном обследовании больных ИМ предпочтительно проведение эхокардиографии, так как изотопная вентрикулография не дает возможности рассмотреть структуры сердца. Изотопная вентрикулография показана больным, у которых данные эхокардиографического исследовании не позволяют оценить локальную сократимость или количественно охарактеризовать функцию левого и правого желудочков.

III. Тактика лечения. Основные причины смерти больных ИМ – нарушения ритма сердца и СН. Своевременное выявление и лечение опасных для жизни желудочковых аритмий ведет к снижению госпитальной летальности. Поэтому ведущей причиной смерти от ИМ в стационаре является выраженное снижение глобальной сократимости ЛЖ и шок. Некроз при

ИМ развивается в течение несколько часов, в связи с чем раннее восстановление перфузии миокарда с помощью тромболизиса или коронарной баллонной ангиопластики позволяет уменьшить зону ИМ и предупредить снижение сократительной функции ЛЖ. Широкомасштабные исследования показали, что введение тромболитиков уменьшает летальность, особенно когда лечение начинают в первые 4 ч (*Lancet* 1:398, 1986).

А. Неотложные мероприятия. Основные задачи в начальный период лечения — устранить болевой синдром, обеспечить ингаляцию кислорода, выявить и устранить опасные для жизни осложнения, такие как резкое падение АД, отек легких или желудочковые аритмии.

1. **Устранение боли** уменьшает потребность миокарда в кислороде и снижает концентрацию катехоламинов крови.
   - **а. Прием нитроглицерина** (0,4 мг под язык) показан большинству больных с ангинозным приступом, если нет артериальной гипотонии; при необходимости нитроглицерин дают в той же дозе повторно с интервалом 5 мин. Если боль сохраняется после трехкратного приема нитроглицерина, показано введение морфина. Артериальную гипотонию, которая может развиться при гиповолемии или нижнем ИМ, распространяющемся на правый желудочек, корректируют, приподнимая ноги больного и вводя в/в физиологический раствор. В/в введение нитроглицерина иногда вызывает ваготоническую реакцию, для подавления которой применяют атропин (см. п. **IV.А.3**).
   - **б.** Средство выбора для устранения боли при ИМ — **морфин.** Он вызывает также умеренную дилатацию вен (снижая преднагрузку), артериол и повышает тонус блуждающего нерва, уменьшая ЧСС. Морфин вводят по 1–4 мг в/в каждые 5–10 мин до устранения боли или возникновения побочных явлений. Основные проявления побочного действия морфина — тошнота, рвота, головокружение, снижение АД и угнетение дыхательного центра. Применение противорвотных средств позволяет избежать тошноты и рвоты. Артериальную гипотонию предотвращают с помощью инфузии жидкости, а ваготонический эффект морфина устраняют в/в введением атропина (0,3–0,5 мг). Дробное в/в ведение налоксона (по 0,4 мг до общей дозы 1,2 мг) устраняет действие морфина и может быть использовано при угнетении дыхательного центра. Вследствие того, что период полувыведения налоксона невелик (30–90 мин), иногда возникает необходимость его повторного применения.
   - **в. Меперидин** (10–20 мг в/в) иногда используют вместо морфина, хотя он менее эффективен и может вызывать тахикардию и повышение АД.
2. **Ингаляция кислорода** через носовые канюли (2–4 л/мин) показана большинству больных, так как при ИМ часто развивается гипоксемия. При дыхательной недостаточности, пока не получены результаты исследования газов крови, масочную ингаляцию проводят газовой смесью, содержащей 60–100% кислорода. Газы артериальной крови при поступлении определяют больным с дыхательной недостаточностью и тем, у кого не планируют провести тромболитическую терапию. Насыщение гемоглобина кислородом поддерживают на уровне более 90%. Увеличение pO_2 крови выше нормального уровня не показано, так как это может привести к повышению АД и ОПСС. Интубация и искусственная вентиляция легких показаны при подтвержденной стойкой гипоксемии (pO_2 < 90%) или гиперкапнической

дыхательной недостаточности (pCO_2 > 45 мм рт. ст.), несмотря на ингаляцию 100% кислорода через маску. Своевременное применение искусственной вентиляции легких улучшает оксигенацию крови и уменьшает работу дыхательных мышц, что, в свою очередь, уменьшает потребность миокарда в кислороде.

Б. Восстановление коронарного кровотока

1. **Тромболитическая терапия.** Тромботическую окклюзию коронарной артерии, кровоснабжающей зону ИМ, выявляют примерно у 90% больных с острым ИМ и подъемом сегмента ST на ЭКГ (*N. Engl. J. Med.* 303:897, 1980). Введение фибринолитических препаратов растворяет тромб и восстанавливает кровоток у 60–90% больных (разброс данных обусловлен применением различных тромболитических средств). При отсутствии противопоказаний тромболитическая терапия служит методом выбора для восстановления коронарного кровотока у больных острым ИМ. В специализированных клиниках проведение экстренной коронарной баллонной ангиопластики приводит к таким же результатам, однако ее обычно оставляют для тех больных, которым противопоказана тромболитическая терапия, или больных с кардиогенным шоком.
   а. **Показания и противопоказания.** Тромболитическая терапия показана при ишемии миокарда, сохраняющейся > 30 мин, что проявляется подъемом сегмента ST ≥ 0,1 мВ по крайней мере в двух отведениях ЭКГ при нижней, передней и боковой локализации ИМ или депрессией сегмента ST в правых грудных отведениях при ИМ задней стенки ЛЖ. Оптимальный срок проведения тромболизиса для уменьшения размеров ИМ – первые 4–6 ч от начала ангинозного приступа (*Lancet* 1:398, 1986). Иногда тромболитическая терапия целесообразна и в более поздние сроки, если на фоне лечения нитроглицерином остается подъем сегмента ST, отсутствуют патологические зубцы Q или сохраняется болевой синдром. **К противопоказаниям для проведения тромболизиса** относятся подтвержденные геморрагические заболевания, недавнее желудочно-кишечное или урогенитальное кровотечение, АД > 200/120 мм рт. ст., нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, недавняя травма черепа, хирургическая операция не менее чем за 2 недели до ИМ, длительные реанимационные мероприятия, беременность, подозрение на расслаивающую аневризму аорты, диабетическая геморрагическая ретинопатия и обострение тяжелого сопутствующего заболевания. Возраст не является абсолютным противопоказанием для тромболизиса, так как прогноз после перенесенного ИМ с возрастом ухудшается. При наличии относительных противопоказаний вопрос о проведении тромболизиса решают индивидуально, оценивая опасность кровотечения в сравнении с опасностью осложнений ИМ. Так, больному 82 лет с обширным передним ИМ, вероятно, целесообразно провести тромболитическую терапию, если нет серьезных противопоказаний.
   б. **Тромболитические средства** классифицируют по специфичности активации плазминогена, связанного с фибрином, в сравнении с циркулирующим плазминогеном. Такие средства, как стрептокиназа, вызывают состояние генерализованного фибринолиза, характеризующееся интенсивной деградацией фибриногена, высокой концентрацией продуктов деградации фибриногена в крови и истощением ингибитора активности плазмина,

α_2-антиплазмина (*N. Engl. J. Med.* 317:850, 1987). Рекомбинантный активатор плазминогена тканевого типа реже вызывает состояние генерализованного фибринолиза и при его применении чаще отмечается раннее восстановление коронарного кровотока (*Circulation* 76:142, 1987). Дозы тромболитических средств для в/в введения приведены в табл. 5-5.

в. Дополнительная терапия

1) Показано, что лечение **гепарином** в/в после успешного тромболизиса с помощью активатора плазминогена тканевого типа уменьшает частоту тромботических окклюзий коронарных артерий в отдаленном периоде (*N. Engl. J. Med.* 323:1433, 1990). Гепарин вводят в/в струйно в дозе 5000 МЕ, с последующей инфузией 1000 МЕ/ч; дозы подбирают, ориентируясь на АЧТВ: нужно, чтобы этот показатель был повышен в 2 раза по сравнению с нормой, особенно после лечения активатором плазминогена тканевого типа. Введение гепарина, 12 500 МЕ п/к 2 раза в сутки, также способствует снижению летальности при проведении тромболитической терапии стрептокиназой или активатором плазминогена тканевого типа.

2) Показано, что прием **аспирина** снижает летальность после лечения стрептокиназой (*Lancet* 2:349, 1988). Сначала назначают аспирин для разжевывания (160 мг), далее для приема внутрь по 160 или по 325 мг 1 раз в сутки. Оптимальная доза аспирина не определена.

3) Установлено, что **применение β-адреноблокаторов** снижает частоту повторных ИМ без смертельного исхода и повторных эпизодов ишемии у больных острым ИМ, получающих активатор плазминогена тканевого типа (*N. Engl. J. Med.* 320:618, 1989). Хотя четких рекомендаций по применению β-блокаторов нет, следует помнить о целесообразности их применения (см. п. **В.1**).

4) Лидокаин применяют для лечения подтвержденных желудочковых аритмий, его эффективность в профилактике аритмий, наблюдающихся после восстановления перфузии миокарда (реперфузионных аритмий) не установлена (см. гл. 7).

г. Контроль за тромболитической терапией проводят с помощью коагуляционных тестов, подтверждающих влияние тромболитических средств на гемостаз и позволяющих подобрать адекватные дозы гепарина (*Am. J. Med.* 76:879, 1984). При лечении стрептокиназой и урокиназой отмечается выраженная деградация фибриногена, в результате чего повышается содержание продуктов деградации фибрина (фибриногена), увеличивается тромбиновое время и АЧТВ. При лечении активатором плазминогена тканевого типа деградация фибриногена небольшая, и увеличения АЧТВ может не быть. Определять концентрацию фибриногена у всех больных не обязательно. Следует помнить, что методы определения концентрации фибриногена, основанные на времени образования сгустка (метод Клаусса) дают заниженные результаты. Хотя и установлено, что снижение концентрации фибриногена менее 100 мг% повышает риск кровотечений, но для того, чтобы сделать прогноз, одного этого показателя недостаточно. АЧТВ обязательно измеряют у всех больных, получающих гепарин, чтобы подобрать его адекватные дозы; АЧТВ должно быть повышенным в 1,5–2 раза (см. гл. 17). После

Таблица 5-5. Дозы тромболитических средств при ИМ

Не обладающие сродством к фибрину тромба

Стрептокиназа
1,5 млн МЕ в/в за 60 мин (более быстрое введение может вызвать артериальную гипотонию)

Урокиназа[a]
3 млн МЕ в/в за 60 мин

Анистреплаза (ацилированный стрептокиназо-плазминовый комплекс)
30 МЕ в/в струйно за 2 мин

Обладающие сродством к фибрину тромба

Алтеплаза (рекомбинантный активатор плазминогена тканевого типа)
100 мг в/в за 3 ч: сначала струйно 6 мг, далее инфузия до 60 мг в за 1 ч и 40 мг за остальные 2 ч
Есть данные, что более быстрое введение тканевого активатора плазминогена предпочтительно: сначала в/в струйно вводят 15 мг, далее инфузия 0,75 мг/кг (до общей дозы 50 мг) за 30 мин, после этого уменьшают скорость введения до 0,5 мг/кг (до общей дозы 35 мг) за 60 мин (*J. Am. Coll. Cardiol.* 14:1566, 1989). Этот способ применяют во многих клиниках, хотя он еще не одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными веществами.

[a] Не одобрена для в/в введения Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными веществами.

введения тромболитиков, вызывающих состояние генерализованного фибринолиза, АЧТВ может быть заметно увеличено в течение 6–8 ч из-за выраженной деградации фибриногена.

д. Осложнения. Основное осложнение тромболитической терапии — кровотечения. Гематомы в местах пункции сосудов отмечаются в 45% случаев, а необходимость в трансфузионной терапии возникает у 10–20% больных. Поэтому, если планируется проведение тромболитической терапии, венепункции следует свести к минимуму, а пункцию артерий не проводить. При кровотечениях для устранения фибринолитического состояния вводят свежезамороженную плазму. Для возмещения потерь фибриногена и фактора VIII назначают криопреципитат. У больных с выраженным увеличением времени свертывания крови весьма эффективно переливание тромбоцитарной массы, так как фибринолитическое состояние часто сопровождается тромбоцитопатией (*Ann. Intern. Med.* 12:1010, 1989). Примерно у 0,4% больных происходят внутричерепные кровоизлияния. Стрептокиназа изредка вызывает анафилактический шок, а при введении урокиназы или активатора плазминогена тканевого типа серьезных аллергических реакций не отмечалось.

2. **Коронарная баллонная ангиопластика** позволяет не только восстановить коронарный кровоток, но и устранить стеноз артерии, кровоснабжающей зону инфаркта (*Circulation* 82:1910, 1990). Широкое применение баллонной ангиопластики в первые 48 ч после тромболитической терапии не рекомендуется, хотя она показана при явной неэффективности тромболизиса, например, при сохраняющемся болевом синдроме или подъеме сегмента ST. КАГ показана при с ранней постинфарктной стенокардии, или когда

ишемия возникает во время пробы с физической нагрузкой перед выпиской из стационара (*N. Engl. J. Med.* 320:618, 1989). Кроме того, многие исследователи рекомендуют проводить КАГ при неблагоприятном течении заболевания для определения выраженности поражения коронарных артерий.

3. **Коронарное шунтирование.** В остром периоде ИМ успешно проводят экстренное коронарное шунтирование (*Ann. Thorac. Surg.* 41:119, 1986), но для подготовки к операции необходимо время, поэтому тромболизис или коронарная баллонная ангиопластика остаются основными методами реваскуляризации при ИМ.

В. Другие способы уменьшения размеров ИМ

1. **Бета-адреноблокаторы** уменьшают потребность миокарда в кислороде, снижая ЧСС, сократимость миокарда и АД. В нескольких исследованиях показано, что в/в введение β-блокаторов способствует уменьшению размеров ИМ и снижению летальности (*Am. J. Med.* 74:113; *Lancet* 2:57, 1986). Поэтому в/в введение β-блокаторов показано большинству больных ИМ, поступивших в стационар не позднее чем через 4–6 ч с момента появления первых симптомов. Введение β-блокаторов наиболее эффективно у больных с признаками повышенной активности симпатической нервной системы, которое проявляется тахикардией и артериальной гипертонией (**в отсутствие СН**), и при упорном болевом синдроме.
   а. **Противопоказания к назначению β-блокаторов.** Не следует назначать β-блокаторы при ЧСС в покое < 50–55 мин$^{-1}$, систолическом АД < 95 мм рт. ст., АВ блокаде 1 степени (если PQ > 0,24 с), АВ блокаде 2–3 степени, при обструктивных заболеваниях легких, выявлении хрипов в легких во время исследования, а также признаков выраженной сердечной недостаточности по клиническим или рентгенологическим данным.
   б. **Дозы β-блокаторов для в/в введения.** Для лечения острого ИМ используют **метопролол** по 5 мг в/в каждые 5 мин до общей дозы 15 мг, затем по 50–100 мг внутрь каждые 12 ч; **пропранолол** в общей дозе 0,1 мг/кг, эту дозу вводят в/в в три приема каждые 5–10 мин, а через 1 ч начинают прием пропранолола по 20–40 мг внутрь каждые 6–8 ч; **атенолол** (5–10 мг в/в, далее по 100 мг внутрь 1 раз в сутки); **тимолол** (1 мг в/в с повторением через 10 мин, затем в/в инфузия 0,6 мг/кг в течение 24 ч, далее – прием по 10 мг внутрь каждые 12 ч) (*Eur. Heart J.* 6:199, 1985; *N. Engl. J. Med.* 310:9, 1984). В США тимолол для инъекций не применяется. Хотя пока нет четких доказательств того, что **эсмолол** уменьшает размеры ИМ или снижает летальность, чрезвычайно короткий период полувыведения (10 мин) делает целесообразным применение эсмолола в случаях, когда вероятность осложнений, связанных с β-адреноблокадой, особенно велика. Лечение эсмололом начинают со струйного в/в введения (250–500 мкг/кг в течение 1 мин), после чего переходят к непрерывной в/в инфузии, начиная с 50 мкг/кг/мин и регулируя скорость введения так, чтобы ЧСС держалась в пределах 55–60 мин$^{-1}$ (*Circulation* 72:873, 1985).
2. Результаты клинических исследований влияния **антагонистов кальция** на размеры ИМ оказались разочаровывающими. Профилактическое назначение **дилтиазема,** по данным одного из исследований, не давало какого-либо положительного эффекта: более того, прием дилтиазема сопровождался увеличением смертности больных с

фракцией выброса ЛЖ < 40% или признаками СН. Однако у больных ИМ без зубцов Q с сохраненной функцией ЛЖ лечение дилтиаземом иногда позволяет предотвратить повторный ИМ (*N. Engl. J. Med.* 315:423, 1986).

3. **Нитроглицерин** (*Circulation* 68:576, 1983) уменьшает размеры ИМ у некоторых больных, если лечение начинают в ранние сроки и нет артериальной гипотонии (*Circulation* 76:906, 1989). В/в инфузию нитроглицерина начинают с 10 мкг/мин, скорость инфузии повышают на 10 мкг/мин каждые 10—15 мин. Необходим тщательный контроль АД: после снижения систолического АД на 10—15% продолжать повышение скорости инфузии можно только при инвазивном контроле гемодинамики, хотя больные с исходно повышенным АД обычно хорошо переносят и большее его снижение. Вероятность резкого снижения АД особенно высока у больных с относительной гиповолемией (со сниженной преднагрузкой) и с ИМ нижней локализации, осложненным снижением сократимости правого желудочка (см. прилож. В и табл. 5-6).

Г. Антикоагулянты и антиагреганты

1. **Гепарин** в виде длительной в/в инфузии или в больших дозах п/к (12 500 МЕ каждые 12 ч) снижает летальность при ИМ, независимо от того, проводилась ли тромболитическая терапия или нет (*Lancet* 2:182, 1989), и уменьшает частоту образования пристеночных тромбов (*J. Am. Coll. Cardiol.* 8:419, 1985; *Am. Heart J.* 109:616, 1985). Однако у больных с малой вероятностью осложнений ИМ опасность кровотечений, вероятно, больше, чем потенциальное положительное действие антикоагулянтов. Поэтому гепарин в/в или в высоких дозах п/к следует назначать (при отсутствии противопоказаний) только больным с обширным передним ИМ, — тем, у кого велика вероятность образования тромба в ЛЖ, и отдельным больным с высоким риском рецидивирования ИМ. Всем остальным гепарин назначают п/к в малых дозах (5000 МЕ каждые 8—12 ч) до полной активизации для предотвращения тромбоза глубоких вен голеней (*Am. Heart J.* 99:574, 1980).
   - **а. Длительное лечение антикоагулянтами.** Больным с подтвержденным пристеночным тромбозом или с обширным передним ИМ, распространяющимся на верхушку сердца, назначают **варфарин** на 3 мес. В остальных случаях **аспирин** или **варфарин** назначают с профилактической целью (см. ниже).
2. Большинству больных ИМ сразу же при поступлении следует назначить **аспирин** на длительный срок для профилактики осложнений. У больных, получающих полные дозы гепарина в/в или длительное лечение варфарином, аспирин увеличивает риск кровотечения. Аспирин повышает также опасность кровотечения у больных, которым в последующем выполняют операции на сердце.

Д. Другие аспекты лечения

1. **Общие мероприятия.** Необходима госпитализация в БИТ и обеспечение венозного доступа. Должен проводиться непрерывный мониторинг ЭКГ под контролем среднего медицинского персонала, имеющего опыт распознавания аритмий. Число посетителей и время их пребывания нужно ограничить, чтобы обеспечить больному покой. Необходимо измерять температуру тела (лучше в полости рта, чем в прямой кишке). Больные неосложненным ИМ находятся в БИТ 2—3 сут, после чего их переводят в отделение, располагающее возможностью мониторинга ЭКГ, где проводят

Таблица 5-6. Лекарственные средства с положительным инотропным действием, влияющие на тонус сосудов

Лекарственное средство	Дозы	Действие	Побочные эффекты
Добутамин (см. прилож. В)	2,5–15 мкг/кг/мин (начинают с меньших доз)	Положительное инотропное, β-адреностимулятор	Повышает ЧСС и потребление кислорода миокардом, усиливает аритмии
Амринон (*Am. J. Cardiol.* 56:29B, 1985)	0,75 мг/кг, далее инфузия 5–10 мкг/кг/мин)	Положительное инотропное, ингибитор фосфодиэстеразы	Усиливает аритмии
Дофамин (см. прилож. В)	0,5–2 мкг/кг/мин	Дилатация почечных и мезентериальных артерий	
	2–6 мкг/кг/мин	Положительное инотропное, β-адреностимулятор	Повышает ЧСС и ДЗЛА
	> 10 мкг/кг/мин	Вазопрессорное, α-адреностимулятор	Как при введении норадреналина, но менее выраженное
Нитроглицерин в/в	10–400 мкг/мин	Венозная, умеренная артериолярная и коронарная вазодилатация	Артериальная гипотония у больных с низким ДЗЛА
Нитропруссид (см. прилож. В)	0,5–2 мкг/кг/мин	Артериолярная и венозная вазодилатация	Интоксикация тиоцианатом при введении больших доз или почечной недостаточности

лечение и наблюдают за больными в течение оставшихся 7–10 сут госпитализации. Если в БИТ возникают какие-либо осложнения, пребывание в нем продлевается до улучшения состояния больного.

2. **Седативная терапия** показана в первые дни. Обычно применяют транквилизаторы — производные бензодиазепина в малых дозах или другие седативные средства (см. гл. 1).
3. **Диета и наблюдение за функцией кишечника.** В первые дни после ИМ пища должна быть мягкой, 1200–1800 ккал в сутки, без добавления соли, с низким содержанием холестерина. Напитки не должны содержать кофеин или быть слишком горячими или холодными. Часто бывают запоры; обычно всем больным назначают средства, размягчающие кал или слабительные.
4. **Профилактическое назначение лидокаина** не обязательно, поскольку в БИТ можно обеспечить своевременное лечение желудочковых аритмий. Однако если введение лидокаина было начато до поступления в стационар, следует продолжать инфузию по крайней мере в течение суток (см. п. **IV.A.1.a**).

IV. Осложнения

A. Аритмии часто возникают в первые 24 ч ИМ. Основное внимание уделяют борьбе с опасными для жизни желудочковыми аритмиями, такими как ЖТ или ФЖ; тем не менее, любая аритмия, вызывающая нарушения гемодинамики, требует интенсивного лечения, вплоть до

электрической кардиоверсии. Необходимо своевременно распознавать и корректировать патологические состояния, которые могут способствовать возникновению аритмий, в частности побочное действие препаратов, гипоксемию, ацидоз, электролитные нарушения (особенно нарушения обмена калия, кальция и магния), а также левожелудочковую недостаточность, рецидивирующую ишемию и артериальную гипотонию.

1. Желудочковые аритмии

а. Желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) часто регистрируются при ИМ и иногда предвещают ЖТ или ФЖ. Однако у большинства больных ЖТ и ФЖ развиваются без предвестников (*Circulation* 74:653, 1986). Лечение показано при частых (более 5 в 1 мин), ранних (типа R на T), парных, групповых экстрасистолах (если частота их достаточна, чтобы вызвать нарушения гемодинамики) и полиморфных ЖЭ (см. гл. 7).

1) Средство выбора для подавления ЖЭ – **лидокаин.** Его вводят в/в струйно в дозе 1 мг/кг, а затем по 0,5 мг/кг каждые 3–5 мин до получения эффекта или до общей дозы 3 мг/кг, после чего начинают непрерывную инфузию со скоростью 2–4 мг/мин (20–50 мкг/кг/мин). Дозу лидокаина уменьшают вдвое при СН, болезнях печени, артериальной гипотонии и у пожилых, так как период его полувыведения в этих случаях удлиняется. У больных с возможно нарушенным клиренсом лидокаина необходимо следить за уровнем препарата в крови при использовании высоких доз или длительной инфузии.

2) Прокаинамид применяют при неэффективности лидокаина. Сначала вводят 500–1000 мг в/в со скоростью ≤ 50 мг/мин, далее при необходимости начинают поддерживающую инфузию со скоростью 2–5 мг/мин (см. прилож. В). Во время инфузии необходимо тщательно наблюдать за шириной комплекса QRS, интервалом QT, состоянием больного и повторно определять концентрацию прокаинамида и N-ацетилпрокаинамида в крови. При почечной недостаточности N-ацетилпрокаинамид в крови может накапливаться.

б. ЖТ и ФЖ. Немедленная электрическая кардиоверсия показана при ЖТ, вызывающей нарушения гемодинамики; при ФЖ производят экстренную дефибрилляцию. Методика описана в гл. 8.

в. Нередкая форма реперфузионной аритмии – **ускоренный идиовентрикулярный ритм;** иногда он развивается и у больных ИМ вне связи с реперфузией. Это ритм с уширенными комплексами QRS и ЧСС 60–110 мин$^{-1}$, который возникает, если синусовый ритм становится реже 60 мин$^{-1}$. Ускоренный идиовентрикулярный ритм, как правило, не вызывает нарушений гемодинамики, исчезает в течение 48 ч и не требует лечения; необходимо только тщательное наблюдение. В случаях, когда возникают нарушения гемодинамики или эктопический ритм вызывает ЖТ и ФЖ, эффективны атропин или электрокардиостимуляция.

2. Наджелудочковые тахиаритмии

а. Часто при ИМ наблюдается **синусовая тахикардия;** ее причиной служат СН, гипоксемия, боль, тревога, лихорадка, гиповолемия или побочное действие лекарственных средств. Длительно сохраняющаяся синусовая тахикардия – неблагоприятный прогностический признак, нередко требующий инвазивного исследования гемодинамики. Лечение направлено прежде всего на устра-

нение причины нарушения ритма. При отсутствии СН и после устранения причины показано назначение β-адреноблокаторов, особенно если одновременно с синусовой тахикардией отмечается повышение АД. Обычно эффективно в/в введение пропранолола, метопролола или эсмолола.

б. **Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия** редко возникает при ИМ; она требует лечения, так как может усилить ишемию миокарда. Если эта аритмия вызывает артериальную гипотонию, ишемию или СН, метод выбора — электрическая кардиоверсия. При стабильном состоянии сначала применяют вагусные приемы, например массаж каротидного синуса. Если это не дает эффекта, в/в вводят **аденозин, верапамил, пропранолол или дигоксин,** как описано в гл. 7.

в. **Трепетание предсердий** плохо поддается медикаментозному лечению. Метод выбора при нестабильном состоянии — электрическая кардиоверсия, которую начинают с разряда малой энергии (50 Дж). В результате или восстанавливается синусовый ритм, или трепетание предсердий переходит в мерцательную аритмию. Нередко эффективна учащающая стимуляция предсердий, которая служит методом выбора при гликозидной интоксикации. При стабильном состоянии используют верапамил, пропранолол или дигоксин, которые снижают ЧСС и могут перевести ритм в мерцательную аритмию. При трепетании предсердий возможно улучшение АВ проведения до 1:1, поэтому в случае неэффективности лекарственной терапии даже при стабильном состоянии необходима электрическая кардиоверсия (см. гл. 7).

г. **Мерцательная аритмия** неблагоприятна для ишемизированного миокарда, так как ЧСС обычно повышена и, кроме того, отсутствует систола предсердий. Метод выбора при высокой ЧСС и нарушениях гемодинамики — электрическая кардиоверсия, которую начинают с разряда 100 Дж. Если частота желудочковых сокращений относительно невысока (< 100 $мин^{-1}$), и больной не получает лекарственных средств, угнетающих АВ проводимость, перед проведением кардиоверсии следует подумать о целесообразности установки электрода для временной электрокардиостимуляции, необходимость которой может возникнуть в случае асистолии. Больным со стабильной гемодинамикой для снижения ЧСС назначают верапамил, пропранолол или дигоксин. Мерцательная аритмия при ИМ обычно носит преходящий характер и не требует длительного лечения.

д. **Ускоренный ритм из АВ соединения** — обычно безопасный вариант замещающего ритма у больных с синусовой брадикардией, как правило, не требует лечения. При кардиогенном шоке или интоксикации сердечными гликозидами иногда возникает непароксизмальная узловая тахикардия с ЧСС 70—130 $мин^{-1}$; лечение должно быть направлено на устранение ее причины.

3. Брадиаритмии

а. **Синусовая брадикардия** встречается часто, особенно при ИМ нижней локализации. Лечение показано только при артериальной гипотонии или низком СВ вследствие брадикардии. В этих случаях применяют атропин (0,5—1 мг в/в каждые 5 мин до общей дозы 2 мг). При неэффективности атропина показана временная электростимуляция предсердий или желудочков.

б. Нарушения АВ проводимости, включая АВ блокаду 1 степени (удлинение интервала PQ), 2 или 3 степени (полная блокада), часто встречаются при ИМ.

1) **АВ блокаду 1 степени** необходимо выявить прежде всего потому, что в этом случае противопоказаны верапамил, дилтиазем и β-блокаторы. Нередко АВ блокада развивается вследствие лечения сердечными гликозидами или другими средствами, угнетающими проводимость в АВ узле.

2) **АВ блокаду 2 степени** подразделяют на две формы. АВ блокада 2 степени типа Мобитц I (с периодами Венкебаха) проявляется прогрессирующим от цикла к циклу удлинением интервала PQ, завершающимся блокадой проведения очередного импульса из предсердий в желудочки. АВ блокада 2 степени типа Мобитц II характеризуется тем, что выпадению комплекса QRS не предшествует удлинение интервала PQ и комплекс QRS обычно широкий. Блокада типа Мобитц I обычно развивается на уровне АВ узла, а типа Мобитц II – на уровне ветвей пучка Гиса. АВ блокада типа Мобитц I обычно не требует лечения, хотя при гемодинамически значимой брадикардии показана временная электрокардиостимуляция. При АВ блокаде типа Мобитц II даже при отсутствии клинических проявлений показана установка кардиостимулятора так как возможна трансформация неполной АВ блокады в полную.

3) **АВ блокада 3 степени** (полная АВ блокада) характеризуется АВ диссоциацией и, как правило, медленным замещающим идиовентрикулярным ритмом. При переднем ИМ полная АВ блокада обычно возникает внезапно; однако нередко перед этим отмечается удлинение интервала PQ или нарушения внутрижелудочковой проводимости. ИМ в подобных случаях, как правило, очень обширен, а летальность высока. Полной АВ блокаде при нижнем ИМ обычно предшествует АВ блокада 1 или 2 степени, а в присутствии замещающего АВ или идиовентрикулярного ритма часто нет клинических проявлений. Тем не менее, при АВ блокаде 3 степени в связи с большой опасностью асистолии обычно необходима срочная электрокардиостимуляция. У больных с обширным передним ИМ или с ИМ нижней локализации с распространением на правый желудочек диастолическое наполнение желудочков сильно зависит от вклада предсердной систолы. При полной АВ блокаде СВ резко снижается. В этих случаях показана предсердно-желудочковая электрокардиостимуляция.

4) **Показания к временной электрокардиостимуляции при ИМ:** (1) асистолия, (2) АВ блокада 3 степени, (3) полная блокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с блокадой передней ветви или задней ветви левой ножки (многие считают, что стимуляция показана даже при изолированной блокаде правой ножки), (4) полная блокада левой ножки пучка Гиса, (5) АВ блокада 2 степени типа Мобитц II и (6) брадикардия, не поддающаяся лечению атропином и проявляющаяся клинически. Показания к постоянной электрокардиостимуляции у больных, перенесших ИМ, обсуждаются в гл. 7.

Б. Артериальная гипертония при ИМ бывает часто и требует своевременного лечения. Увеличение преднагрузки и последующее повы-

шение потребности миокарда в кислороде способствуют увеличению размеров ИМ. Тактика лечения артериальной гипертонии при ИМ следующая:

1. **Постельный режим, лечение болевого синдрома и седативная терапия.** Этих мер достаточно при умеренном повышении АД.
2. **Бета-блокаторы** применяют сначала в малых дозах в/в, как описано в разделе **III.B.1**, а затем, при хорошей переносимости, внутрь (см. табл. 5-2).
3. Показания к назначению **антагонистов кальция** при лечении артериальной гипертонии у больных острым ИМ изучены недостаточно. Однако эти средства эффективно снижают АД и могут быть использованы при наличии противопоказаний к назначению нитратов и β-блокаторов или их неэффективности (см. п. **III.B.2**).
4. **Внутривенная инфузия нитропруссида натрия** показана при умеренной и выраженной артериальной гипертонии и вызывает быстрое снижение АД вследствие венозной и артериальной вазодилатации. Инфузию начинают с 10—15 мкг/мин, в дальнейшим увеличивая ее скорость на 5—10 мкг/мин каждые 5—10 мин до достижения гипотензивного действия (см. прилож. В). Иногда требуются высокие дозы препарата (до 400 мкг/мин). Раствор необходимо готовить ex temporе в 5% глюкозе или в воде и защищать его от света, поскольку нитропруссид под действием света распадается на токсичные вещества. При продолжительной инфузии, введении нитропруссида в высоких дозах или почечной недостаточности концентрация тиоцианата, метаболита, который выводится почками, может повыситься до токсического уровня, поэтому в подобных случаях следует повторно определять концентрацию тиоцианата в крови. Интоксикация цианидами может возникнуть даже при кратковременной инфузии или применении малых доз препарата. Клинические проявления обусловлены развитием лактацидоза вследствие угнетения аэробного метаболизма. Инфузию с максимальной скоростью 10 мкг/кг/мин нельзя проводить более 10 мин (*Clin. Pharmacokinet.* 9:239, 1984).
5. **Внутривенное введение нитроглицерина** вызывает венозную и умеренную артериолярную дилатацию. Больным с повышенным КДД ЛЖ и умеренной артериальной гипертонией обычно удается подобрать дозу нитроглицерина, достаточную для нормализации АД. При нормальном КДД ЛЖ гипотензивное действие препарата слабое. Нитроглицерин часто эффективен при артериальной гипертонии на фоне СН, или если у больного длительно сохраняются проявления ишемии миокарда. Инфузию начинают со скорости 10 мкг/мин с повышением на 5—10 мкг/мин до нормализации АД.

B. Гемодинамические нарушения

1. **Левожелудочковая недостаточность,** обусловленная острым ИМ, проявляется снижением сократимости и податливости ЛЖ. Выраженность СН в зависимости от размеров ИМ варьирует от незначительного застоя в легких до кардиогенного шока. Отек легких или кардиогенный шок при ИМ могут быть также следствием механических нарушений (острая митральная недостаточность, разрыв межжелудочковой перегородки, декомпенсация сопутствующего порока сердца) Поэтому больным с признаками СН или шока следует в первую очередь провести неинвазивные исследования функции желудочков, такие как изотопная вентрикулография, двумерная эхокардиография и допплеровское исследование.

а. Лечение умеренной СН. Если обнаружены незначительные застойные явления в легких или диастолический ритм галопа (третий тон), назначают диуретики. Однако необходима осторожность, так как у большинства больных ИМ нет гиперволемии, и чрезмерный диурез может привести к гиповолемии и неадекватному снижению давления наполнения ЛЖ. Средство выбора – фуросемид в начальной дозе 10–20 мг в/в. (см. гл. 4).

1) **Нитроглицерин в виде мази или в/в инфузии** в малых дозах оказывает благоприятное действие на больных без выраженных нарушений гемодинамики, снижая КДД ЛЖ.
2) **Дигоксин** внутрь в дозе 0,125–0,25 мг/сут часто используют при умеренной хронической СН, однако данные о его влиянии на летальность в отдаленном периоде ИМ неоднозначны. Дигоксин не следует применять для лечения острой СН у больных ИМ.
3) **Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента** эффективны при умеренной СН (*J.A.M.A.* 259:539, 1988). Препараты этой группы снижают летальность при выраженной СН (*N. Engl. J. Med.* 316:1429, 1987). **Каптоприл** (6,5–50 мг каждые 6–8 ч) или **эналаприл** (2,5–20 мг 2 раза в сутки) назначают внутрь начиная с малых доз, чтобы не допустить резкого снижения АД. При неэффективности лечения больные с выраженной СН или артериальной гипотонией нуждаются в инвазивном мониторинге гемодинамики, который проводят с помощью катетеризации легочной артерии.

б. Показания для катетеризации легочной артерии: (1) выраженная или прогрессирующая застойная СН; (2) кардиогенный шок или прогрессирующая артериальная гипотония; (3) признаки митральной недостаточности, дефекта межжелудочковой перегородки или гемодинамически значимого выпота в полость перикарда; (4) артериальная гипотония, которую не удается устранить обычными способами (например в/в введением жидкости); (5) выраженный цианоз, гипоксемия, тахипноэ, потливость или ацидоз; (6) необъяснимая или упорная синусовая тахикардия и другие тахиаритмии; (7) введение мощных вазоактивных препаратов (*J. Am. Coll. Cardiol.* 16:249, 1990). Установка катетера в легочную или периферические артерии должно выполняться опытными специалистами в стерильных условиях под рентгенологическим контролем. К осложнениям катетеризации относятся аритмии, кровотечение, пневмоторакс (при пункции подключичной или яремной вены), эндокардит, сепсис, завязывание катетера в узел, разрыв баллона. Опасно введение катетера при блокаде левой ножки пучка Гиса: возможно возникновение полной АВ блокады, поэтому желательна предварительная установка временного электрокардиостимулятора. Кроме того, при катетеризации легочной артерии необходимо частое измерение АД (неинвазивное либо прямое, с использованием катетера, вводимого в лучевую или бедренную артерию, если неинвазивное определение АД затруднено). Следует тщательно измерять диурез, при необходимости используя мочевой катетер.

в. Тактика лечения больных с различными типами нарушения функции ЛЖ. Катетеризация легочной артерии позволяет измерить давление в правом предсердии (ДПП), правом желудочке, легочной артерии и ДЗЛА. Давление необходимо измерять в

конце вдоха и регистрировать в виде кривой. Сердечный индекс (отношение СВ к площади поверхности тела) определяют методом термодилюции или по Фику (метод разведения красителя). Кроме того, катетеризация легочной артерии позволяет определить содержание газов в смешанной венозной крови и вычислить ОПСС (ОПСС = [(среднее АД – ДПП)/СВ] × 80) (норма – от 900 до 1350 дин×см×с$^{-5}$). В некоторых случаях целесообразно использовать катетеры, позволяющие постоянно определять насыщение смешанной венозной крови кислородом или фракцию выброса правого желудочка. Для определения тактики лечения больных можно подразделить на группы в зависимости от типа гемодинамических нарушений (*J. Am. Coll. Cardiol.* 16:249, 1990). Динамика гемодинамических показателей важнее, чем их абсолютные величины. Не следует также забывать, что, несмотря на пользу общих рекомендаций по коррекции гемодинамических нарушений, лечение должно строиться с учетом индивидуальных реакций на лечебные мероприятия. Все показатели гемодинамики следует сопоставлять с клинической картиной, и эта оценка должна быть критической, если гемодинамические показатели не соответствуют другим параметрам (например диурезу). Активное лечение позволяет уменьшить продолжительность нахождения катетера в полостях сердца. Ниже приведены типы гемодинамических нарушений при ИМ.

1) **Снижение КДД ЛЖ (ДЗЛА < 15—18 мм рт. ст.)** при наличии артериальной гипотонии, уменьшении сердечного индекса (< 2,5 л/мин/м^2), олигурии или упорной синусовой тахикардии — показание к быстрой в/в инфузии физиологического раствора. При переднем ИМ уменьшается податливость ЛЖ, поэтому после возмещения объема приемлемым уровнем ДЗЛА можно считать 15–18 мм рт. ст.
2) **Повышение КДД ЛЖ (ДЗЛА > 18 мм рт. ст.) при нормальном сердечном индексе (> 2,5 л/мин/м^2)** — признак перегрузки объемом и снижения податливости ЛЖ. Во многих случаях достаточно назначить диуретики. Если повышение КДД ЛЖ сохраняется после увеличения диуреза, применяют нитраты в виде мази или нитроглицерин в/в.
3) **Повышение КДД ЛЖ (ДЗЛА > 18 мм рт. ст.), снижение сердечного индекса (< 2,5 л/мин/м^2) при систолическом АД > 100 мм рт. ст.** указывают на выраженное нарушение сократительной функции ЛЖ. Поскольку уровень АД остается приемлемым, средствами выбора служат нитроглицерин или нитропруссид натрия. Предпочтительнее, особенно в ранние сроки ИМ, применять нитроглицерин, так как он вызывает дилатацию коронарных артерий и увеличивает перфузию миокарда в зоне ишемии. Нитропруссид натрия менее благоприятно влияет на коронарный кровоток (*N. Engl. J. Med.* 306:1121, 1129, and 1168, 1982), но является более сильным вазодилататором, в связи с чем его назначают при выраженной артериальной гипертонии. В случаях резкого снижения АД или отсутствия повышения сердечного индекса необходимо дополнительное назначение средств, обладающих положительным инотропным действием, например добутамина или амринона (табл. 5-6).

4) **Повышение КДД ЛЖ (ДЗЛА > 18 мм рт. ст.), снижение сердечного индекса (< 2,5 л/мин./м^2) и снижение систолического АД (< 100 мм рт. ст.)** говорит о крайне выраженном нарушении сократительной функции ЛЖ. При кардиогенном шоке АД, как правило, меньше 90 мм рт. ст., что проявляется такими признаками гипоперфузии органов, как олигурия или спутанность сознания. Тромболитическая терапия противопоказана большинству больных с шоком из-за непредсказуемости фармакокинетики тромболитических препаратов в этой ситуации и необходимости инвазивных вмешательств. Однако в связи с тем, что, несмотря на интенсивное лечение, летальность больных с кардиогенным шоком составляет около 80%, после стабилизации состояния необходимо активное обследование для оценки возможности уменьшения зоны ИМ с помощью экстренной коронарной баллонной ангиопластики (*Circulation* 78:1345, 1988) или выявления механических осложнений ИМ, требующих хирургической коррекции, в частности выраженной митральной недостаточности или разрыва межжелудочковой перегородки (см. п. **IV.Г**). Для поддержания кровообращения необходимо в первую очередь назначить средства, обладающие вазопрессорным действием. При выраженной артериальной гипотонии предпочтение отдают норадреналину (при систолическом АД < 70 мм рт. ст.), а при систолическом АД в пределах 70–90 мм рт. ст. можно применять и дофамин. Больным с систолическим АД около 90 мм рт. ст. бывает достаточно назначить добутамин (см. табл. 5-6). Больные, у которых фармакотерапия не дает эффекта или необходимо введение больших доз вазопрессорных средств, являются кандидатами на экстренное хирургическое вмешательство; с целью стабилизации состояния проводят внутриаортальную баллонную контрпульсацию.

5) **Признаки ИМ правого желудочка** – снижение сердечного индекса (< 2,5 л/мин/м^2), нормальное или сниженное КДД ЛЖ и повышенное ДПП (> 10 мм рт. ст.) при ИМ нижней локализации (*Chest* 77:220, 1980). Иногда ДПП повышается только после введения жидкости. Клинические признаки включают усиленную пульсацию яремных вен, набухание яремных вен на вдохе (симптом Куссмауля), появление третьего и четвертого тонов над правыми отделами сердца и отсутствие хрипов в легких. На ЭКГ нередко отмечается подъем сегмента ST в правых грудных отведениях. Установлению диагноза способствует эхокардиография (*Am. Heart J.* 107:505, 1984). Гемодинамические последствия ИМ правого желудочка варьируют от бессимптомного повышения давления в правых отделах сердца до тяжелого шока. Больным с систолическим АД в пределах 90–100 мм рт. ст. бывает достаточно в/в введения жидкости; инфузию проводят, пока ДЗЛА не достигнет 15–18 мм рт. ст. Следует избегать избыточного введения жидкости. Если сердечный индекс после введения жидкости остается сниженным, а также при более выраженной артериальной гипотонии инфузию жидкости дополняют введением добутамина. Как правило, инфузия жидкости в сочетании с добутамином позволяет добиться повышения систолического АД по меньшей мере до 90 мм рт. ст. При рефрактерной к лечению

артериальной гипотонии необходима внутриаортальная баллонная контрпульсация. При АВ блокаде, вызывающей предсердно-желудочковую диссоциацию, эффективна предсердно-желудочковая электрокардиостимуляция.

Г. Структурные нарушения

1. **Расширение зоны ИМ.** Истончение и растяжение стенки желудочка в зоне ИМ вызывает нарушение его формы и функции. Препараты, снижающие посленагрузку, особенно ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, способствуют ограничению зоны ИМ и позволяют предупредить дилатацию ЛЖ. (*N. Engl. J. Med.* 319:80, 1988). Стероидные и нестероидные противовоспалительные средства противопоказаны, так как способствуют истончению миокарда (*Circulation* 53 [suppl.I]:I–204, 1976; *Can. J. Cardiol.* 5:211, 1989).
2. **Гемодинамически значимая митральная недостаточность** – прогностически неблагоприятный фактор при ИМ (*Am. J. Cardiol.* 65: 1169, 1990).
   - **а. Диагностика.** У большинства больных с гемодинамически значимой митральной недостаточностью выслушивается типичный голосистолический шум. Умеренная или тяжелая митральная недостаточность обычно осложняется отеком легких. Отрыв папиллярной мышцы или грубое повреждение клапана сопровождается кардиогенным шоком. Выявление большой волны V на кривой давления в легочной артерии говорит в пользу митральной регургитации, но этот признак ненадежен, так как он обнаруживается и при разрыве межжелудочковой перегородки. Метод выбора при начальном обследовании больного – двумерная эхокардиография в сочетании с допплеровским исследованием. Однако у больных, находящихся в критическом состоянии, часто не удается качественно выполнить стандартное эхокардиографическое исследование. В этих случаях может быть проведена **чреспищеводная эхокардиография.**
   - **б. Тактика лечения** острой митральной недостаточности должна включать снижение посленагрузки с помощью в/в инфузии нитроглицерина или нитропруссида натрия; при умеренной артериальной гипотонии дополнительно вводят добутамин. При тяжелой митральной недостаточности для стабилизации состояния перед хирургической операцией часто необходима внутриаортальная баллонная контрпульсация.
3. **Разрыв межжелудочковой перегородки** проявляется систолическим шумом, отеком легких и почти всегда осложняется кардиогенным шоком. Разрыв межжелудочковой перегородки наблюдается у 1–5% больных ИМ, обычно в первые 7 суток.
   - **а. Диагностика.** Разрыв межжелудочковой перегородки обычно проявляется голосистолическим шумом с максимумом у левого края грудины над ее нижней третью. Очень часто пальпация обнаруживает систолическое дрожание. Двумерная эхокардиография в сочетании с допплеровским исследованием – чрезвычайно чувствительный и специфичный метод выявления внутрисердечных шунтов и клапанной регургитации. Поэтому эти методы следует применять во всех случаях появления шума или развития кардиогенного шока. Разрыв межжелудочковой перегородки подтверждают катетеризацией правых отделов сердца. Патогномоничный признак – увеличение насыщения гемогло-

бина кислородом в правом желудочке более чем на 5% по сравнению с насыщением в правом предсердии.

б. Тактика лечения. Начальная тактика при разрыве межжелудочковой перегородки аналогична тактике при кардиогенном шоке; в частности, она предусматривает обязательный инвазивный мониторинг гемодинамики. Для снижения посленагрузки показано назначение вазодилататоров типа нитроглицерина или нитропруссида натрия, однако в большинстве случаев для стабилизации гемодинамики перед хирургическим лечением необходима внутриаортальная баллонная контрпульсация.

4. **Разрыв свободной стенки левого желудочка (разрыв сердца),** чрезвычайно опасное осложнение ИМ, причина 8—15% смертельных исходов. Разрыв чаще наблюдается у женщин; в случаях, когда ИМ служит первым проявлением ИБС; у больных с артериальной гипертонией; а также на фоне лечения стероидными и нестероидными противовоспалительными средствами (*Am. J. Cardiol.* 40:429, 1977). Разрыв свободной стенки ЛЖ обычно возникает в течение первой недели ИМ и проявляется внезапным тяжелейшим нарушением гемодинамики. На ЭКГ могут регистрироваться брадиаритмии (синусовая брадикардия, ритм из АВ соединения, идиовентрикулярный ритм), изменения сегмента ST и зубца Т и, в конечном счете, электромеханическая диссоциация. Обычно смерть наступает в течение нескольких секунд или минут, однако иногда разрыв развивается медленнее, сопровождаясь повторными приступами боли, связанными с накоплением крови в полости перикарда; в этих случаях тампонады сердца и артериальной гипотонии может не быть. Эхокардиография позволяет выявить резкое истончение стенки левого желудочка, что является фактором риска разрыва сердца, и начинающийся разрыв стенки желудочка. Своевременное выявление этих состояний способствует успешному хирургическому лечению. Перикардиоцентез при тампонаде сердца и своевременное применение внутриаортальной баллонной контрпульсации позволяет сохранить жизнь больного до операции.

5. **Аневризмой левого желудочка** называют локальный участок выбухания стенки ЛЖ, соответствующий зоне акинезии или дискинезии миокарда. Предположение об аневризме ЛЖ возникает при длительно сохраняющемся подъеме сегмента ST на ЭКГ, желудочковых аритмиях и СН, рефрактерных к терапии (*N. Engl. J. Med.* 311:1001, 1984). Аневризма сердца существенно повышает риск пристеночного тромбоза и эмболических осложнений.

а. Диагностика. Эхокардиография и рентгеноконтрастная вентрикулография позволяют точно оценить размер аневризмы ЛЖ; метод выбора для диагностики пристеночных тромбов — двумерная эхокардиография.

б. Тактика лечения. Больным с пристеночным тромбом в ЛЖ необходимо назначить антикоагулянты (см. п. **III.Г.1**). Хирургическое лечение показано при рефрактерной СН, опасных для жизни желудочковых аритмиях и повторных тромбоэмболиях.

в. Истинные аневризмы необходимо отличать от так называемых **ложных аневризм,** являющихся формой разрыва сердца. При ложной аневризме кровотечение ограничено локальным отделом полости перикарда, в результате образуется аневризма перикарда, которая через узкий разрыв соединяется с полостью ЛЖ.

Ложные аневризмы часто разрываются, поэтому при них показано хирургическое лечение (*Thorax* 38:25, 1983).

Д. Рецидивирование ишемии и инфаркта миокарда

1. **Рецидивирование ишемии.** Появление признаков ишемии после перенесенного ИМ требует активного лечения. Необходимо своевременно провести КАГ, позволяющую выявить больных, которым показана коронарная баллонная ангиопластика или шунтирование.
2. **Расширение зоны или рецидивирование ИМ** отмечаются у 10—20% больных (*Circulation* 65:918, 1982); им часто предшествуют повторные приступы стенокардии, рефрактерные к лечению. При возобновлении боли в грудной клетке или характерных изменениях ЭКГ определяют активность МВ-фракции КФК для диагностики нового некроза миокарда. Расширение зоны инфаркта чаще всего происходит в первые 7—10 сут, поэтому при угрозе повторного ИМ (ранняя постинфарктная стенокардия, обширный ИМ, СН или нарушения ритма сердца) больного выписывают из стационара не ранее этого срока.

Е. Перикардиты

1. **Острые перикардиты** наблюдаются в основном при обширном ИМ. В типичных случаях отмечается боль при глубоком дыхании и движениях, уменьшающаяся в положении сидя. Выслушивается непостоянный шум трения перикарда. Типичные электрокардиографические признаки перикардита часто маскируются изменениями, вызванными ИМ (*N. Engl. J. Med.* 311:1211, 1984). Для обезболивания используют аспирин. Применение других нестероидных или глюкокортикоидных противовоспалительных средств противопоказано, так как они замедляют образование рубца и увеличивают частоту разрывов миокарда (см. п. **III.Г.1**). Лечение гепарином при активном перикардите повышает риск геморрагической тампонады сердца, поэтому необходимо тщательно взвесить целесообразность продолжения антикоагулянтной терапии.
2. **Синдром Дресслера** — позднее и сравнительно редкое осложнение ИМ — характеризуется перикардитом, плевритом, перикардиальным или плевральным выпотом, повышением температуры тела, лейкоцитозом, повышением скорости оседания эритроцитов и титров антимиокардиальных антител (*Am. J. Cardiol.* 50:1269, 1982). В типичных случаях отмечаются слабость, лихорадка, боль в грудной клетке, однако этот симптомокомплекс можно ошибочно принять за проявление ишемии или ИМ. На ЭКГ иногда регистрируется значительный подъем сегмента ST во многих отведениях. Симптомы обычно появляются между 2 и 10 неделями ИМ. Синдром Дресслера протекает длительно, с частыми ремиссиями и обострениями. Для уменьшения боли назначают **нестероидные противовоспалительные средства,** например аспирин по 650 мг внутрь каждые 6—8 ч или индометацин по 25—50 мг внутрь каждые 4—8 ч. При выраженных клинических проявлениях иногда необходимо применение **преднизона** по 1 мг/кг/сут внутрь с постепенным уменьшением дозы, чтобы свести к минимуму вероятность обострения. Антикоагулянты следует по возможности отменить из-за угрозы геморрагического перикардита с тампонадой сердца. В редких случаях синдром Дресслера может стать причиной констриктивного перикардита.

V. Реабилитация. Хотя образование рубца может продолжаться более 6 недель, длительность госпитализации и уровень физической активности

определяют индивидуально. Больные с неосложненным ИМ находятся в стационаре в среднем 7—10 сут; в этот период проводят мониторинг ЭКГ. При развитии осложнений продолжительность госпитализации увеличивают. В этих случаях назначают постельный режим, но рекомендуют двигаться и присаживаться в постели с опущенными ногами. Больные с неосложненным ИМ к концу первых суток начинают пересаживаться в кресло, пользоваться прикроватной тумбочкой, бриться, самостоятельно принимать пищу и пользоваться туалетом. Ходьбу по палате начинают с третьих суток; желательно, чтобы к 5—7 сут больной свободно ходил по отделению. При выписке необходимо дать рекомендации в отношении поведения, включая сексуальную активность. В зависимости от размера ИМ, возврат к трудовой деятельности возможен через 4—8 нед после выписки. Программа реабилитации продолжается после выписки.

VI. Вторичная профилактика

А. Воздействие на факторы риска после ИМ имеет важное значение. Курящим больным необходимо рекомендовать отказаться от этой привычки и ознакомить их с больничной программой прекращения курения или программой Американской кардиологической ассоциации. Проводится выявление и лечение гиперхолестеринемии, артериальной гипертонии и сахарного диабета. Аэробные тренировки показаны больным с неосложненным течением постинфарктного периода и малой вероятностью поздних осложнений.

Б. Медикаментозная терапия. Прием β-блокаторов (например тимолола по 10 мг 2 раза в сутки, пропранолола по 20—80 мг 4 раза в сутки или метопролола по 100 мг 2 раза в сутки) позволяет снизить летальность и частоту повторных ИМ (*N. Engl. J. Med.* 313:1055, 1985). Бета-блокаторы с внутренней симпатомиметической активностью неэффективны. Антиагреганты, например аспирин (300—1500 мг/сут), с успехом применяют для вторичной профилактики ИМ (*N. Engl. J. Med.* 318:245, 1988). Аналогичным действием обладает и антикоагулянт варфарин (*N. Engl. J. Med.* 323:147, 1990), однако неясно, какое из двух лекарственных средств — аспирин или варфарин — более эффективно.

В. Разделение на группы риска проводят на основе результатов проб с физической нагрузкой (сцинтиграфия миокарда с таллием или радиоизотопная вентрикулография при этом не обязательны). Разделение на группы риска способствует выявлению больных с повышенной вероятностью поздних осложнений. Пробу с субмаксимальной физической нагрузкой можно проводить на 7—10 сутки неосложненного ИМ. При положительном результате пробы показана КАГ, чтобы определить степень и распространенность поражения коронарных артерий и оценить прогноз. Больные, способные выполнить субмаксимальную нагрузку без появления признаков ишемии миокарда, относятся к подгруппе с очень низкой вероятностью осложнений в течение следующего года (*N. Engl. J. Med.* 314:161, 1986). КАГ показана также при ИМ без зубца Q, при ранней постинфарктной стенокардии, выраженной СН и желудочковых аритмиях. Пробу с максимальной физической нагрузкой безопасно проводить через 4—6 недель после ИМ.

6 Сердечная недостаточность

Д. Келли, Э. Фрай

Сокращения:

АВ	атриовентрикулярная
АПФ	ангиотензин-превращающий фермент
ИБС	ишемическая болезнь сердца
КДД	конечно-диастолическое давление
ЛЖ	левый желудочек
ОПСС	общее периферическое сосудистое сопротивление
ОЦК	объем циркулирующей крови
СВ	сердечный выброс
СН	сердечная недостаточность

Диагностика

I. **Определение.** Сердечной недостаточностью называют неспособность сердца обеспечивать кровообращение, соответствующее метаболическим потребностям организма. Это распространенное патологическое состояние, характеризующееся высокой летальностью.

II. **Патофизиология.** Клинические проявления СН обусловлены снижением кровоснабжения органов и недостаточным обеспечением тканей кислородом вследствие низкого СВ и нарушения компенсаторных способностей сердца (систолическая СН), а также застоем в легочных и системных венах (диастолическая СН). Возникающие при СН компенсаторные изменения включают: (1) увеличение объема (дилатация) и массы (гипертрофия) ЛЖ, (2) увеличение ОПСС вследствие повышения тонуса симпатической нервной системы и увеличения концентрации катехоламинов в крови и (3) активацию ренин-ангиотензиновой системы и вазопрессина. Эти компенсаторные механизмы в сочетании с «насосной недостаточностью» играют ту или иную роль в патофизиологии СН.

III. **Клинические проявления** СН зависят от быстроты развития декомпенсации, этиологии СН и возраста больного. Признаки **низкого СВ** включают утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке и уменьшение периферического кровообращения. Выраженное снижение СВ и повышение ОПСС вызывают гипоперфузию органов, в частности почек (уменьшение диуреза) и мозга (спутанность сознания и сонливость) и, в конечном счете, шок. **Хронический застой в легочных и системных венах** приводит к появлению ортопноэ, одышки при нагрузке, периферических отеков, выпота в полости плевры и перикарда, застоя в печени, повышению давления в яремных венах. Острое увеличение объема ЛЖ и давления в легочных венах вызывает отек легких. К сопутствующим изменениям лабораторных показателей относятся повышение уровня мочевины и креатинина крови, активности печеночных ферментов и гипонатриемии.

IV. **Диагноз** СН предполагают на основании клинических проявлений. Рентгенологическое исследование обычно выявляет кардиомегалию и перераспределение кровотока в легочных сосудах. Снижение сократимости

Таблица 6-1. Основные причины сердечной недостаточности

I. Ишемическая болезнь сердца

II. Артериальная гипертония
- А Нарушение диастолической функции ЛЖ
- Б. Нарушение систолической функции ЛЖ

III. Дилатационная кардиомиопатия
- А. Идиопатическая
- Б. Токсическая (алкогольная, вызванная доксорубицином)
- В. Инфекционная (вирусная, паразитарная и т. п.)
- Г. При коллагенозах

IV. Клапанные пороки сердца

V. Гипертрофическая кардиомиопатия

VI. Рестриктивная кардиомиопатия
- А. Амилоидоз
- Б. Саркоидоз
- В. Гемохроматоз

VII. Констриктивный перикардит

VIII. СН с высоким СВ
- А. Хроническая анемия
- Б. Артериовенозные шунты
- В. Тиреотоксикоз

желудочков можно подтвердить с помощью эхокардиографии, изотопной или рентгеноконтрастной вентрикулографии. Часто обнаруживают изменения ЭКГ: нарушения ритма сердца и проводимости, а также неспецифические изменения сегмента ST и зубцов Т, обусловленные основным заболеванием.

V. Этиология. Самые частые причины СН в США — артериальная гипертония и ИБС. Кроме того, СН развивается при болезнях миокарда, перикарда и клапанных пороках. СН может развиваться при состояниях, которые длительно сопровождаются высоким СВ, таких как тяжелая анемия, артериовенозные шунты, тиреотоксикоз и бери-бери. В зависимости от этиологии заболевания полости сердца могут быть дилатированы (преимущественное нарушение систолической функции) или не увеличены (преимущественное нарушение диастолической функции). Таблица 6-1 представляет одну из этиологических классификаций СН.

Принципы лечения

I. Лечение СН должно быть индивидуальным и зависит от тяжести, остроты проявлений, этиологии, наличия сопутствующих заболеваний и факторов, ускоряющих развитие СН. Так, назначение нитратов показано при ИБС и противопоказано при стенозе устья аорты. Помимо тщательного сбора анамнеза, физикального и инструментального обследования, лече-

ние СН основывается на клинической оценке степени нарушения сократимости миокарда, общей воды организма и ОЦК, выраженности периферической вазоконстрикции. Принципы лечения включают коррекцию факторов, ускоряющих прогрессирование СН, предотвращение задержки жидкости и натрия, повышение сократимости миокарда, уменьшение нагрузки на сердце и уменьшение застоя в легочных и системных венах. Большое значение имеет тщательное наблюдение за изменениями таких показателей, как вес, ЧСС, АД, потребление жидкости и диурез.

II. **К факторам, ускоряющим прогрессирование СН,** относятся ишемия и инфаркт миокарда, артериальная гипертония, желудочковые или наджелудочковые аритмии, инфекции, анемии, беременность, болезни щитовидной железы, перегрузка объемом, токсические вещества (алкоголь), некоторые лекарственные средства (β-адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные средства, антагонисты кальция, доксорубицин), тромбоэмболия легочной артерии, несоблюдение диетических рекомендаций и режима приема препаратов.

III. **Немедикаментозные** способы лечения применяют, как правило, в сочетании с лекарственной терапией.

А. Ограничение физической активности и постельный режим уменьшают нагрузку на миокард и потребление кислорода при декомпенсированной СН. После стабилизации состояния тщательно проводимая реабилитация, включающая лечебную физкультуру, может повысить работоспособность, особенно при ИБС (*Lancet* 335:63, 1990). Эмоциональные нагрузки могут привести к нарастанию симптомов СН, и поэтому должны быть по возможности уменьшены. Во время пребывания больного на постельном режиме следует проводить профилактику тромбоза глубоких вен с помощью п/к инъекций гепарина.

Б. Снижение веса у тучных больных способствует уменьшению ОПСС и потребности миокарда в кислороде. Вместе с тем у больных с выраженной СН пища должна быть достаточно калорийной, чтобы предотвратить или замедлить развитие кахексии.

В. Ограничение потребления поваренной соли ($\leq$ 2 г Na^+ в сутки) облегчает лечение и позволяет значительно уменьшить потребность в диуретиках.

Г. Ограничение жидкости и воды ($\leq$ 1,5 л в сутки) позволяет уменьшить степень гипонатриемии и перегрузку объемом.

Д. Диализ и ультрафильтрация могут потребоваться при тяжелой СН у больных с первичными или вторичными нарушениями функции почек при неэффективности диуретиков и диеты. Другие методы удаления жидкости, такие как лечебная плевральная пункция, парацентез, кровопускание или наложение жгутов на конечности могут на время уменьшить одышку и асцит, а также отеки и застой в легких.

Е. Прекращение приема препаратов с отрицательным инотропным действием (β-адреноблокаторов, верапамила, дилтиазема, антиаритмических препаратов классов Ia и Ic). Эти препараты могут усугублять СН у больных с низкой фракцией выброса и нарушенной сократимостью ЛЖ. Нестероидные противовоспалительные средства могут уменьшать эффективность и усиливать токсическое действие ингибиторов АПФ на почки.

Ж. Ингаляция кислорода при гипоксемии способствует уменьшению одышки, увеличивает поступление кислорода к тканям, уменьшает работу дыхания и вазоконстрикцию в легких. Полный отказ от курения также важен для увеличения насыщения гемоглобина кислородом и снижения риска ИБС.

Медикаментозная терапия

Принципы медикаментозной терапии при СН сводятся к борьбе с задержкой натрия и воды, применению вазодилататоров и средств с положительным инотропным действием.

I. **Диуретики** (табл. 6-2) в сочетании с ограничением потребления поваренной соли и жидкости часто способствует клиническому улучшению при легкой или умеренной СН. При лечении диуретиками необходимо тщательно следить за весом больного и количеством принимаемой и выделяемой жидкости. Когда диуретики применяют для лечения быстропрогрессирующей СН, общая потеря жидкости не должна превышать 0,5–1,0 л/сут (снижение веса на 0,5–1 кг/сут) во избежание резкого уменьшения ОЦК. Частые осложнения терапии диуретиками – гипокалиемия, гипонатриемия и гиповолемия. Сразу после назначения диуретиков необходимо наладить тщательный контроль содержания электролитов, азота мочевины и креатинина в сыворотке. Гипокалиемия может представлять опасность для жизни больных, получающих дигоксин и имеющих выраженные нарушения сократительной функции ЛЖ. У таких больных велика вероятность желудочковых аритмий, им следует назначать калийсберегающие диуретики или добавлять к терапии препараты калия.

А. **Тиазидные диуретики** (гидрохлортиазид, хлорталидон) служат препаратами первого ряда у больных с нормальной функцией почек, когда желательно только небольшое усиление диуреза. Метолазон, в отличие от других тиазидов, действует не только на дистальные, но и на проксимальные канальцы, поэтому в сочетании с петлевыми диуретиками он может увеличивать диурез у больных со сниженной клубочковой фильтрацией. Лечение тиазидами иногда осложняется гиперкальциемией, гиперурикемией, сыпью, панкреатитом, васкулитами и повышением уровня липопротеинов низкой плотности.

Б. **Петлевые диуретики** (фуросемид, буметанид, этакриновая кислота) назначают, когда необходимо значительное усиление диуреза, а также при выраженном нарушении функции почек. Фуросемид при в/в введении оказывает быстрое венодилатирующее действие и уменьшает преднагрузку. Благодаря этому фуросемид особенно эффективен при тяжелой СН и отеке легких. При хронической СН всасывание в желудочно-кишечном тракте снижено вследствие отечности слизистых, и прием диуретиков внутрь может быть неэффективен. В этих случаях диуретического действия добиваются, назначая ту же дозу препарата в/в. Применение петлевых диуретиков иногда осложняется гиперурикемией, гипокальциемией, невритом слухового нерва, сыпью и васкулитами. В состав фуросемида и буметанида входит сера, поэтому у чувствительных к ней больных эти средства могут вызвать аллергические реакции. В этом отношении обычно безопасно применение этакриновой кислоты; правда, она – самое ототоксичное средство данной группы.

В. **Калийсберегающие диуретики** (спиронолактон, триамтерен, амилорид) в качестве монотерапии при СН малоэффективны. Однако использование их в сочетании с тиазидными или петлевыми диуретиками часто позволяет предотвратить гипокалиемию. Более того, под влиянием калийсберегающих диуретиков может развиться опасная для жизни гиперкалиемия. Поэтому необходимо часто проверять

Таблица 6-2. Диуретики, применяемые в лечении сердечной недостаточности

Лекарственное средство	Место действия	Относительная активность	Путь введения[а]	Средняя суточная доза (мг)[б]	Начало действия	Длительность действия
Тиазидные диуретики						
Хлортиазид	дистальные канальцы	+ +	внутрь	250—500	2 ч	6—12 ч
			в/в	500	15 мин	1 ч
Гидрохлортиазид	дистальные канальцы	+ +	внутрь	25—100	2 ч	12 ч
Хлорталидон	дистальные канальцы	+ +	внутрь	25—100	2 ч	48 ч
Метолазон	проксимальные и дистальные канальцы	+ + +	внутрь	2,5—20,0	1 ч	24—48 ч
Индапамид	дистальные канальцы	+ +	внутрь	2,5—5,0	2 ч	24 ч
Петлевые диуретики	петля Генле	+ + + +				
Фуросемид			внутрь	20—80[в]	1 ч	6—8 ч
			в/в,в/м	10—80[в]	5 мин	2—4 ч
Этакриновая кислота			внутрь	25—100	30 мин	6—8 ч
			в/в	50	5 мин	3 ч
Буметанид			внутрь	0,5—2	30 мин	2 ч
			в/в,в/м	0,5—2 (до 10)	5 мин	30 мин
Калийсберегающие диуретики	дистальные канальцы, собирательная трубка	+				
Спиронолактон			внутрь	50—200	1—2 сут	2—3 сут
Триамтерен			внутрь	100—200	2—4 сут	7—9 сут
Амилорид			внутрь	5—10	2 ч	24 ч

[а] В/в вводить медленно за 1—2 мин.
[б] Дозы и интервалы между приемами определяются по клиническому эффекту.
[в] При почечной недостаточности могут потребоваться более высокие дозы.

уровень калия плазмы сразу после назначения калийсберегающего диуретика. Одновременное назначение ингибиторов АПФ повышает риск гиперкалиемии.

II. **Сердечные гликозиды** усиливают сократимость миокарда посредством обратимого угнетения натрий-калиевой АТФ-азы в сарколемме. Дигоксин наиболее эффективен в лечении СН (1) вызванной или сочетающейся с мерцательной аритмией или трепетанием предсердий (или другими наджелудочковыми тахиаритмиями, поддающимися лечению дигоксином); (2) у больных с дилатацией и нарушением сократительной функции ЛЖ,

проявляющимся наличием третьего тона сердца, снижением фракции выброса и увеличением кардио-торакального индекса. Показано, что у больных с хронической СН на фоне приема дигоксина повышается фракция выброса ЛЖ и увеличивается работоспособность (*N. Engl. J. Med.* 320:677, 1989; *N. Engl. J. Med.* 306:699, 1982). Небольшой диапазон терапевтического действия дигоксина требует внимательного наблюдения за получающими его больными. Токсическое действие дигоксина могут усилить гипокалиемия и гипоксемия, поэтому эти нарушения следует устранить до назначения дигоксина и контролировать в ходе лечения.

А. **Дозы** и путь введения зависят от основного заболевания и тяжести состояния больного. При приеме внутрь биодоступность таблетированных форм составляет примерно 60—75%; действие наступает через 2 ч после приема (при в/в введении начало действия через 15—30 мин). Период полувыведения при нормальной функции почек составляет 36—38 ч. **Насыщение дигоксином** начинают с назначения 0,25—0,5 мг внутрь или в/в, далее — по 0,25 мг каждые 6 ч до общей дозы 1,0—1,5 мг. Перед приемом каждой очередной дозы необходимо следить за появлением признаков интоксикации (см. ниже). **Поддерживающая доза** зависит от возраста больного, его веса и функции почек. При нормальной функции почек поддерживающая доза составляет 0,125—0,375 мг/сут. При почечной недостаточности дигоксин назначают в меньшей дозе. У больных с нарушенной функцией почек, при одновременном приеме средств, взаимодействующих с дигоксином, или возможном несоблюдении схемы приема, доза дигоксина подбирается на основании его концентрации в сыворотке. Определение концентрации в первые 6 ч после приема неинформативно, так как распределение препарата к этому времени не завершено.

Б. С дигоксином **взаимодействуют многие лекарственные средства.** Прием холестирамина, каолин-пектина и антацидов снижает всасывание в кишечнике и биодоступность дигоксина на 25%. Прием антибиотиков, таких как эритромицин и тетрациклин, может повысить концентрацию дигоксина в сыворотке на 10—40%; а прием хинидина — на 100%, поэтому при одновременном приеме этих препаратов дозу дигоксина уменьшают на 50%. Прием верапамила и амиодарона также существенно повышает концентрацию дигоксина в сыворотке.

В. **Противопоказаний** для применения дигоксина мало, однако в некоторых ситуациях необходимо соблюдать осторожность. Так, больным острым инфарктом миокарда дигоксин следует назначать только для лечения наджелудочковых тахиаритмий. Дигоксин может вызвать нарушение АВ проводимости и, наоборот, улучшить проведение по дополнительным путям. Электролитные нарушения, особенно гипокалиемия и гипомагниемия, повышают вероятность гликозидной интоксикации; их всегда следует корректировать до начала лечения дигоксином. **Электрическая кардиоверсия** при гликозидной интоксикации противопоказана, так как может привести к возникновению несовместимых с жизнью желудочковых аритмий; однако при концентрации дигоксина в сыворотке в пределах диапазона терапевтического действия кардиоверсия не сопряжена с существенным риском.

Г. **Гликозидная интоксикация** остается серьезной клинической проблемой. Она возникает во время приема дигоксина примерно у 5—15% больных. Диапазон терапевтического действия дигоксина узок, интоксикация может развиться даже при его нормальной концентрации в сыворотке. Интоксикации чаще всего способствует взаимодействие с

другими средствами, гипокалиемия, гипоксемия, гипотиреоз, почечная недостаточность и гиповолемия.

1. **Клинические проявления** гликозидной интоксикации включают практически все виды нарушений ритма сердца. Чаще всего встречаются желудочковая экстрасистолия (часто бигеминия), АВ узловая тахикардия и АВ блокада 2 степени. Двунаправленная желудочковая тахикардия, пароксизмальная предсердная тахикардия с АВ блокадой, полная АВ блокада при мерцательной аритмии в подавляющем большинстве случаев вызваны гликозидной интоксикацией. К другим проявлениям интоксикации относятся желудочно-кишечные, нервные и психические расстройства. Широко распространенные проявления интоксикации, такие как потеря аппетита, тошнота, рвота, понос нередко приводят к усилению токсического действия дигоксина в связи с дополнительной потерей калия. Часто встречаются расстройства психики, возбуждение, сонливость и нарушения зрения (скотомы и изменение цветовосприятия).
2. **Лечение** гликозидной интоксикации включает отмену препарата, коррекцию осложнений, длительный мониторинг ЭКГ. Уровень калия плазмы необходимо поддерживать на верхней границе нормы. При выраженной брадикардии применяют атропин, а если необходимо — временную электрокардиостимуляцию. Симпатомиметики противопоказаны, так как они провоцируют желудочковые аритмии и увеличивают их тяжесть. Для устранения желудочковых и предсердных аритмий используют фенитоин или лидокаин. Хинидин не показан, так как он может вызвать нарастание концентрации дигоксина в сыворотке (см. гл. 7). Кардиоверсию применяют в исключительных случаях при отсутствии эффекта от всех других способов лечения.
3. **Назначение Fab-фрагментов антител** к дигоксину, — быстрый и эффективный способ устранения опасной для жизни интоксикации дигоксином (*N. Engl. J. Med.* 307:1357, 1982; *J. Am. Coll. Cardiol.* 5:118A, 1985). Они показаны при неэффективности всех других методов лечения. Комплексы дигоксин – Fab-фрагмент выводятся почками. При почечной недостаточности теоретически существует опасность «рикошетной» гликозидной интоксикации, если комплекс распадается, еще находясь в кровяном русле, однако в клинической практике это явление не встречалось. После введения Fab-фрагментов определение концентрации общего дигоксина не имеет значения; при необходимости можно повторно определять уровень свободного (несвязанного) дигоксина. Серьезных побочных эффектов Fab-фрагментов не описано. Каждый флакон, содержащий 40 мг Fab-фрагментов, нейтрализует около 0,6 мг дигоксина. Препарат дозируют в зависимости от количества принятого дигоксина, или стабильной (через 6 ч после последнего приема) концентрации в сыворотке по следующим формулам:

   По количеству принятого дигоксина:

   Доза (количество флаконов) = [принятая доза (мг) × 0,8]/0,6

   По стабильной концентрации дигоксина в сыворотке:

   Доза (количество флаконов) =

   = [концентрация в сыворотке (нг/мл) × вес (кг)]/100

   Fab-фрагменты необходимо **разводить в стерильной воде** (4 мл на флакон); всю дозу вводят в течение 30 мин. **В физиологическом**

растворе Fab-фрагменты могут выпадать в осадок. При сохранении признаков гликозидной интоксикации введение повторяют.

III. **Вазодилататоры.** При СН отмечается артериолярная и венозная вазоконстрикция вследствие компенсаторной активации адренергической и ренин-ангиотензиновой систем и повышения секреции вазопрессина. Артериолярная вазоконстрикция оказывает неблагоприятное действие на миокард, повышая посленагрузку, давление наполнения и напряжение стенки желудочков и способствуя субэндокардиальной ишемии. У больных с выраженной СН рефлекторная артериолярная вазоконстрикция в почках, печени, кишечнике, головном мозге и миокарде приводит к еще большему снижению перфузии и нарушению функции жизненно важных органов. Венозная вазоконстрикция ограничивает венозную емкость, вызывая венозный застой и повышение давления наполнения желудочков (преднагрузку). Артериолярная вазоконстрикция в легких может развиваться вследствие гипоксии или в ответ на длительное повышение легочного кровотока (например при внутрисердечном сбросе крови слева направо) или хроническое повышение давления в левом предсердии (например при митральном стенозе, митральной регургитации или левожелудочковой недостаточности). Вазодилататоры могут избирательно снижать преднагрузку, посленагрузку или влиять на оба звена (вазодилататоры смешанного действия). Средства, обладающие преимущественно венодилатирующими свойствами, уменьшают преднагрузку и давление наполнения желудочков, способствуя перераспределению крови из легких в периферическое венозное русло. Артериолярные вазодилататоры уменьшают посленагрузку (при отсутствии субаортального или аортального стеноза), снижая периферическое сосудистое сопротивление; в результате повышается СВ, снижается давление наполнения и напряжение стенок желудочков. Артериальные вазодилататоры наиболее эффективны при клапанной регургитации, при выраженной СН с повышенным ОПСС, сопутствующей артериальной гипертонии. Эффективность и побочное действие вазодилататоров зависят от ОЦК и преднагрузки. У больных с низким или нормальным давлением наполнения желудочков могут возникнуть артериальная гипотония, ортостатическая гипотония и преренальная азотемия. Назначая вазодилататоры следует соблюдать особую осторожность у больных с фиксированным СВ (стеноз устья аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия) или при преимущественном нарушении наполнения ЛЖ (рестриктивная или гипертрофическая кардиомиопатия, тампонада сердца).

А. **Парентеральное введение вазодилататоров** применяют только при тяжелой СН или у больных, которые не могут принимать препараты внутрь (например в периоперационном периоде). Вазодилататоры вводят под постоянным контролем центральной гемодинамики (катетеризация легочной артерии). В связи с быстрым началом действия и коротким периодом полувыведения лечение начинают с малых доз, чтобы предупредить резкое снижение АД, с последующим постепенным повышением дозы. Прекращают введение тоже постепенно, чтобы избежать вазоконстрикции в результате отмены препаратов.

1. **Нитроглицерин** оказывает выраженный сосудорасширяющий эффект на венозное и, в меньшей степени, на артериальное русло. Он уменьшает застой в легочных и периферических венах. Нитроглицерин является также сильным коронарным вазодилататором, и поэтому считается средством выбора для лечения СН у больных инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией. Быстрое начало действия и короткий период полувыведения (1–3 мин) по-

зволяют подбирать скорость инфузии и при необходимости немедленно прерывать лечение. Инфузию начинают с 10 мкг/мин при помощи дозатора лекарственных веществ, используя системы, не абсорбирующие препарат на стенках. Дозу нитроглицерина подбирают, основываясь на его гемодинамическом действии; скорость введения перестают увеличивать, как только снижается АД. Дозы, превышающие 300 мкг/мин, оказывают небольшое дополнительное лечебное действие, но могут вызвать выраженную артериальную гипотонию. В/в инфузия нитроглицерина может вызвать снижение АД, если давление наполнения желудочков исходно снижено; в этом случае АД, как правило, нормализуется после прекращения введения нитроглицерина и инфузии достаточных объемов жидкости. Привыкание к нитроглицерину вынуждает увеличивать его дозу каждые 12 ч. Для предупреждения привыкания переходят на прием нитратов внутрь или их накожное применение.

2. **Нитропруссид натрия** — мощный преимущественно артериолярный вазодилататор со значительно менее выраженными венодилатирующими свойствами. Скорее всего, препарат оказывает прямое вазодилатирующее действие. Период полувыведения нитропруссида очень короток (1—3 мин). Снижая преимущественно посленагрузку, нитропруссид особенно эффективен при СН у больных с тяжелой клапанной регургитацией или артериальной гипертонией. Использовать нитропруссид у больных с ишемией миокарда, следует с осторожностью, так как теоретически он может вызвать синдром обкрадывания коронарных артерий со снижением кровотока в миокарде. Начальная скорость инфузии — 10 мкг/мин, далее скорость увеличивают до получения требуемого гемодинамического действия или снижения АД (максимальная доза 300—400 мкг/мин). Короткий период полувыведения нитропруссида обусловлен его быстрым распадом с освобождением цианида, который в печени превращается в тиоцианат, после чего выводится почками. У больных с почечной недостаточностью тиоцианат может быстро накопиться в токсической концентрации (более 10 мг%), поэтому необходимо повторно определять уровень тиоцианата в сыворотке. Интоксикация тиоцианатом проявляется тошнотой, нарушениями психики, болями в животе и судорогами. К редким побочным явлениям относится метгемоглобинемия.

Б. Вазодилататоры внутрь назначают при хронической СН и после завершения их парентерального введения. Начинать лечение целесообразно с применения вазодилататоров с коротким периодом полувыведения.

1. **Ингибиторы АПФ** препятствуют вазоконстрикции, снижению кровоснабжения жизненно важных органов, гипонатриемии, гипокалиемии и задержке жидкости, вызываемой компенсаторной активацией ренин-ангиотензиновой системы при СН. Лечение ингибиторами АПФ вызывает снижение ОПСС и давления наполнения желудочков, одновременно отмечается повышение СВ при минимальных изменениях АД и ЧСС. При исходном снижении преднагрузки могут отмечаться артериальная гипотония и почечная недостаточность. Эти осложнения могут быть устранены уменьшением дозы диуретика или ингибитора АПФ, а также в/в введением небольших объемов жидкости. Привыкание к препаратам этой группы отмечается крайне редко. Отсутствие эффекта в начальный период лечения ингибиторами АПФ не исключает возможности

благоприятного действия при длительном приеме. У больных с двусторонним стенозом почечных артерий может возникнуть выраженная почечная недостаточность (*N. Engl. J. Med.* 308:373, 1983). К побочным эффектам относятся кашель, сыпь, отек Квинке, нарушение вкусовых ощущений, протеинурия, гиперкалиемия и лейкопения. Во время лечения необходимо тщательно следить за функцией почек, электролитным балансом, клеточным составом крови. Нужно избегать одновременного применения калийсберегающих диуретиков. Ингибиторы АПФ выводятся почками, поэтому у больных со сниженным клиренсом креатинина (менее 30 мл/мин) дозы препаратов следует подбирать осторожно.

а. Каптоприл — ингибитор АПФ, содержащий сульфгидрильную группу. Каптоприл заметно уменьшает проявления СН, повышает работоспособность больных (*J. Am. Coll. Cardiol.* 2:755, 1983). Лечение начинают с приема 6,25—12,5 мг внутрь каждые 6—8 ч. Нередко наблюдается эффект первой дозы в виде гемодинамической реакции. При необходимости дозу повышают при каждом последующем приеме, тщательно следя за АД, диурезом и функцией почек. Показано, что у больных со сниженной сократимостью ЛЖ после перенесенного переднего инфаркта миокарда каптоприл предотвращает дилатацию ЛЖ и улучшает показатели гемодинамики (*N. Engl. J. Med.* 319:80, 1988). Максимальный эффект обычно достигается при приеме 50 мг каждые 6—8 ч. Каптоприл чаще, чем другие ингибиторы АПФ, вызывает агранулоцитоз, особенно у больных с коллагенозами, или если уровень креатинина сыворотки > 1,5 мг%.

б. Эналаприл — неактивное вещество, после гидролиза в печени превращается в ингибитор АПФ эналаприлат. Эналаприл снижает летальность при тяжелой СН (*N. Engl. J. Med.* 316: 1429, 1987; *N. Engl. J. Med.* 325:293, 1991). Характеризуется значительно более поздним, чем у каптоприла, началом действия. Длительность действия (12—24 ч) существенно больше по сравнению с каптоприлом (6—8 ч). Начальная доза составляет 2,5—5,0 мг 1 раз в сутки. При тяжелой СН, гипонатриемии (< 130 мэкв/л), уровне креатинина > 1,6 мг% лечение начинают с 2,5 мг/сут. Более высокие начальные дозы могут вызвать длительную артериальную гипотонию, почечную недостаточность и гиперкалиемию. Увеличивать дозу до максимальной (20 мг 2 раза в сутки) следует осторожно. Эналаприл реже, чем каптоприл, вызывает агранулоцитоз.

в. Эналаприлат — деэстерифицированный активный метаболит эналаприла; вводится в/в. По сравнению с эналаприлом действие начинается быстрее, а период полувыведения короче. Начальная доза — 1,25 мг, ее вводят в течение 5 мин. Введение повторяют каждые 6 ч. Максимальная разовая доза — 5 мг. При приеме диуретиков или при почечной недостаточности (креатинин сыворотки > 3,0 мг%, клиренс креатинина < 30 мл/мин) начальную дозу снижают до 0,625 мг в/в через 6 ч. Эналаприлат в суточной дозе 2,5 мг (по 0,625 мг в/в каждые 6 ч), по эффективности примерно соответствует эналаприлу в такой же дозе.

г. Лизиноприл — ингибитор АПФ длительного действия, применяемый в лечении артериальной гипертонии. Начальная доза для больных, у которых клиренс креатинина > 30 мл/мин, — 10 мг внутрь 1 раз в сутки. Если клиренс креатинина — 10—30 мл/мин,

лечение начинают с 5 мг 1 раз в сутки. У больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 10 мл/мин) начальная доза — 2,5 мг 1 раз в сутки. Диуретики усиливают гипотензивное действие лизиноприла, поэтому их по возможности отменяют или уменьшают дозы.

2. **Нитраты** оказывают преимущественно венодилатирующее действие, и поэтому применяются для устранения застоя в легочных и периферических венах. Нитраты уменьшают ишемию миокарда, снижая давление наполнения желудочков и расширяя коронарные артерии. У больных с исходно сниженной преднагрузкой нитраты иногда вызывают артериальную гипотонию, которую корректируют в/в введением жидкости и уменьшением дозы нитратов. У большинства больных благоприятное действие на гемодинамику и уменьшение симптомов СН отмечается после приема первой дозы, но положительный эффект нитратов может быть кратковременным из-за быстрого привыкания (см. гл. 5). Нитраты можно назначать внутрь в виде препаратов короткого или пролонгированного действия, а также в форме накожных аппликаций.
3. **Гидралазин** — вазодилататор, который уменьшает только постнагрузку, оказывая прямое действие на гладкие мышцы артериол. Особенно эффективен в лечении хронической митральной или аортальной недостаточности (см. разд. «Особенности лечения СН при различных заболеваниях», п. I). Дозы широко варьируют, но обычно применяют по 25—100 мг внутрь 3—4 раза в сутки. Возможно привыкание со снижением гемодинамического действия. Нередко возникает рефлекторная тахикардия, потребление миокардом кислорода при этом повышается, в связи с чем больным ИБС гидралазин назначают с большой осторожностью. Другие побочные эффекты включают головную боль, приливы, тошноту, рвоту и задержку жидкости. Частота лекарственного **волчаночного синдрома** при приеме гидралазина в суточной дозе 400 мг и более достигает 15%. Как правило, волчаночный синдром исчезает после отмены препарата.
4. **Блокаторы адренергических рецепторов** теоретически могут препятствовать некоторым нежелательным последствиям компенсаторной активации симпатической нервной системы при СН. Блокада α-адренергических рецепторов уменьшает вазоконстрикцию, снижает ОПСС и посленагрузку, препятствуя действию норадреналина. Данные об эффективности β-адреноблокаторов при СН противоречивы, хотя эти средства могут уменьшить неблагоприятное действие катехоламинов на декомпенсированное сердце, в частности, вызванное дисфункцией β-рецепторов миокарда при СН.
   а. **Блокаторы α-рецепторов**
      1) **Празозин** — вазодилататор, в равной степени вызывающий артериолярную и венозную дилатацию; он значительно снижает давление в обоих желудочках и АД. Его эффект кратковременен из-за быстрого (в первые 24—48 ч) развития привыкания, поэтому празозин обычно не рекомендуют применять при СН. После приема первой дозы (1 мг внутрь) возможен коллапс, поэтому лечение начинают, назначая препарат на ночь или укладывая больного после его приема. Начальная доза обычно 1 мг внутрь 2—3 раза в сутки. Максимальная доза для приема внутрь — по 10 мг 4 раза в сутки. Частые побочные эффекты — ортостатическая гипотония и задержка натрия и

жидкости. При сердечной и почечной недостаточности лекарственное вещество может накапливаться в организме вследствие нарушения выведения.

2) **Доксазозин** — новый мощный блокатор α-рецепторов, доказана его эффективность при артериальной гипертонии. Начинает действовать через 2—6 ч после приема. Нередко вызывает ортостатическую гипотонию и рефлекторную тахикардию. Привыкание к доксазозину при лечении артериальной гипертонии обычно не развивается. Лекарственное вещество превращается в печени, поэтому при ее заболеваниях препарат назначают в меньших дозах. Начальная доза — 1 мг в сутки, в дальнейшем ее постепенно увеличивают (при необходимости до 16 мг в сутки).

б. **Бета-адреноблокаторы** теоретически могут уменьшить некоторые отрицательные эффекты повышения β-адренергической активности при СН, особенно у больных ИБС, у которых нарушение функции ЛЖ вызвано ишемией. У отдельных больных лечение β-блокаторами вызывает повышение толерантности к физической нагрузке и фракции выброса ЛЖ (*Circulation* 72:536, 1985). При лечении β-блокаторами необходимо внимательно наблюдать за больным, отмечая и подтверждая положительные гемодинамические сдвиги. Лечение целесообразно начинать с малых доз препаратов короткого действия. Большинству больных с СН β-блокаторы противопоказаны, так как они оказывают выраженное отрицательное инотропное и хронотропное действие. Только в лечении больных гипертрофической кардиомиопатией с динамической обструкцией выносящего тракта или нарушенной диастолической функцией ЛЖ β-блокаторы служат средством выбора.

5. **Антагонисты кальция** оказывают прямое расслабляющее действие на гладкие мышцы сосудов и тормозят вход ионов кальция в клетки миокарда. Основная цель назначения этих препаратов при СН — уменьшение ишемии у больных ИБС. Кроме того, антагонисты кальция оказывают благоприятное действие на диастолическое расслабление миокарда (см. разд. «Особенности лечения СН при различных заболеваниях», п. IV) и снижают посленагрузку (это относится в первую очередь к нифедипину, никардипину и исрадипину). Все антагонисты кальция обладают отрицательным инотропным действием, и поэтому при СН их следует назначать с особой осторожностью.

а. **Нифедипин** вызывает преимущественно артериолярную вазодилатацию, которая преобладает над его отрицательным инотропным действием. Нифедипин применяют в лечении СН у больных с артериальной гипертонией и ИБС. Однако при длительном приеме нифедипина учащаются случаи декомпенсации СН, требующие стационарного лечения (*Circulation* 18:1954, 1990). Лечение начинают с 10 мг внутрь каждые 8 ч, далее можно увеличить дозу до 40 мг каждые 4 ч. Существуют пролонгированные формы, которые можно принимать 1 раз в сутки.

б. **Никардипин** — мощный артериолярный вазодилататор, возможно, эффективный при лечении СН у больных с ИБС и артериальной гипертонией. Начальная доза — 20 мг внутрь каждые 8 ч, далее можно увеличить дозу до 40 мг внутрь каждые 8 ч.

в. **Дилтиазем и верапамил** оказывают выраженное отрицательное

инотропное действие и могут способствовать возникновению СН у больных со сниженной сократимостью ЛЖ. Однако эти препараты бывают эффективны при нарушении диастолической функции ЛЖ, особенно у больных с гипертрофической кардиомиопатией, как с обструкцией, так и без нее. Дилтиазем назначают, начиная с 30 мг внутрь каждые 6 ч и постепенно повышая дозу до 90 мг внутрь каждые 6 ч. Лечение верапамилом начинают с 40–80 мг внутрь каждые 8 ч, с последующим повышением до 120 мг внутрь каждые 8 ч. Существуют пролонгированные формы обоих препаратов. К частым проявлениям побочного действия дилтиазема и верапамила относятся, кроме усугубления СН, артериальная гипотония, нарушения АВ проводимости, запоры и повышенная утомляемость.

г. **Исрадипин** – новый дигидропиридиновый антагонист кальция, апробированный при артериальной гипертонии. Исрадипин оказывает прямое вазодилатирующее действие на артериолы, снижает АД и ОПСС и в результате вызывает небольшое повышение ЧСС и СВ. Он также оказывает прямой диуретический эффект. Исрадипин практически не влияет на внутрисердечную проводимость. Начало действия быстрое (2–3 ч), длительность действия 12 ч. Начальная доза – 2,5 мг внутрь 2 раза в сутки, далее дозу постепенно увеличивают до 10 мг внутрь 2 раза в сутки.

IV. Лекарственные средства с положительным инотропным действием

А. Симпатомиметические средства обладают мощным положительным инотропным действием и используются прежде всего в лечении тяжелой СН. И лечебное, и побочное действие этих средств обусловлено стимуляцией β-адренорецепторов миокарда. К основным неблагоприятным эффектам симпатомиметиков относятся аритмогенное действие и способность усиливать ишемию миокарда. Тахикардия и аритмогенное действие уменьшаются при снижении дозы. Лечение должно проводиться под тщательным мониторингом гемодинамики и ЭКГ.

1. **Дофамин** – эндогенный катехоламин; при инфузии со скоростью около 2–5 мкг/кг/мин оказывает положительное инотропное действие, обусловленное стимуляцией β_1-адренорецепторов. В меньшей дозе (1–3 мкг/кг/мин) стимулирует дофаминергические рецепторы и вызывает избирательную дилатацию почечных и мезентериальных артериол, увеличивая почечный кровоток и диурез. В дозах выше 5–10 мкг/кг/мин дофамин вызывает стимуляцию α-адренорецепторов и, как следствие, периферическую вазоконстрикцию с повышением ОПСС, что может привести к неблагоприятным последствиям у больных с низким СВ. Как средство, обладающее положительным инотропным действием, дофамин применяют в основном для стабилизации состояния больных с артериальной гипотонией.
2. **Добутамин** – синтетический препарат, селективно стимулирующий β_1-адренорецепторы; β_2- и α-рецепторы активируются значительно меньше. Добутамин оказывает прямое положительное инотропное действие с рефлекторной вазодилатацией, что приводит к снижению посленагрузки и повышению СВ. АД при этом, как правило, не изменяется, а ЧСС повышается минимально. Тахикардия иногда возникает при передозировке добутамина или вследствие резкого снижения давления наполнения ЛЖ в ответ на повышение СВ. Инфузию начинают со скорости 1–2 мкг/кг/мин; скорость постепенно повышают до получения эффекта либо до

появления тахикардии или желудочковых аритмий. Если нет выраженной тахикардии, добутамин не повышает потребности миокарда в кислороде. При хронической рефрактерной СН применяют периодические инфузии добутамина продолжительностью 2—4 сут. Клиническое улучшение после этого может сохраняться в течение недель и даже месяцев (*Circulation* 69:113, 1984). Подобное лечение предпринимают только при условии тщательного наблюдения за больным; скорость инфузии не должна превышать 10 мкг/кг/мин. Добутамин не показан, если СН вызвана нарушением диастолической функции ЛЖ, как, например, при гипертрофической кардиомиопатии или при СН с повышенным СВ. Описаны случаи привыкания при длительном применении.

3. Леводопа назначают внутрь по 1—2 г каждые 4 ч, в организме леводопа превращается в дофамин. Показано, что леводопа вызывает гемодинамическое и клиническое улучшение у отдельных больных с выраженной СН (*N. Engl. J. Med.* 310:1357, 1984). Однако эффективность и безопасность использования этого средства и других β-адреномиметиков для приема внутрь пока не установлены. Леводопа нередко вызывает тошноту и рвоту.

Б. Ингибиторы фосфодиэстеразы усиливают сократимость миокарда и вызывают вазодилатацию вследствие увеличения содержания внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Амринон, производное бипиридина, – единственный препарат этой группы, используемый в клинической практике. По действию на гемодинамику аналогичен добутамину. Амринон назначают в/в, сначала струйно 0,75 мкг/кг за 2—3 мин, затем в виде инфузии 2,5—10 мкг/кг/мин. В сочетании с вазодилататорами амринон может вызвать выраженную артериальную гипотонию, тахикардию, предсердные и желудочковые аритмии. При длительной инфузии возможна тромбоцитопения вследствие ускоренного разрушения тромбоцитов, в тяжелых случаях требующая снижения дозы или прекращения введения препарата. Гемодинамический эффект амринона может дополнять действие сердечных гликозидов и усиливать эффект дофамина и добутамина, что обусловлено различными механизмами их действия.

Лечение сердечной недостаточности при различных заболеваниях

I. Клапанные пороки сердца

А. Митральный стеноз вызывает нарушение притока крови из легких и левого предсердия в левый желудочек. В большинстве случаев причина митрального стеноза – ревматизм. Кроме того, митральный стеноз бывает врожденным, встречается при кальцификации митрального кольца с поражением створок клапана и, изредка, при заболеваниях соединительной ткани. Митральный стеноз развивается и вследствие дисфункции протезированных клапанов (чаще – биопротезов, вследствие кальцификации створок). Миксома левого предсердия и трехпредсердное сердце могут сопровождаться теми же клиническими проявлениями, что и клапанный митральный стеноз.

1. Патофизиология. Гемодинамически значимый митральный стеноз вызывает повышение давления в левом предсердии, легочных венах

максимумом в середине или в конце систолы. Градиент давления по разные стороны стенозированного аортального клапана зависит от выраженности обструкции и величины СВ. Поэтому систолический шум может уменьшиться при снижении СВ вследствие прогрессирования аортального стеноза. Длительный шум с максимумом в конце систолы — признак тяжелого аортального стеноза. Неинвазивную оценку градиента проводят с помощью допплер-эхокардиографии, результаты которой хорошо коррелируют с данными, полученными при катетеризации сердца. Перед хирургической коррекцией порока большинству больных показана катетеризация сердца и коронароангиография для выявления сопутствующего поражения коронарных артерий.

3. **Терапевтическая тактика**
   - а. Показана **профилактика бактериального эндокардита** (гл. 13).
   - б. **При тяжелом аортальном стенозе следует избегать больших физических нагрузок.**
   - в. Больные плохо переносят **предсердные и желудочковые аритмии,** в подобных случаях необходимо активное лечение.
   - г. **Дигоксин** может быть показан при СН больным с дилатацией и сниженной сократимостью ЛЖ. Однако при тяжелом аортальном стенозе терапия, направленная на повышение сократительной функции, малоэффективна в связи с фиксированной обструкцией выносящего тракта ЛЖ.
   - д. **Диуретики** применяют для устранения застойных явлений, но крайне осторожно. Уменьшение давления наполнения ЛЖ может вызвать снижение СВ и АД.
   - е. **Следует избегать назначения нитратов и других вазодилататоров** при тяжелом аортальном стенозе. Эти средства уменьшают давление наполнения ЛЖ и могут резко снизить АД, что чревато тяжелыми последствиям. При стенокардии изредка применяют нитроглицерин; такое лечение начинают только под наблюдением врача в условиях постельного режима. Для предотвращения чрезмерного снижения преднагрузки может потребоваться инфузия физиологического раствора. Если нитроглицерин вызывает артериальную гипотонию, которая не устраняется большим объемом жидкости, показано в/в введение средств с положительным инотропным действием (например добутамина), вазопрессорных средств или их сочетания.
   - ж. Больным с незначительным или умеренным аортальным стенозом при отсутствии клинических проявлений показано регулярное плановое клиническое обследование и допплер-эхокардиография с интервалами в 6—12 мес.

4. **Хирургическое лечение**
   - а. При возникновении **клинических проявлений** проводят обследование, включающее допплер-эхокардиографию, для определения необходимости протезирования аортального клапана. Коронароангиографию проводят мужчинам старше 40 лет и женщинам старше 50 лет, а также всем больным со стенокардией; при сопутствующей митральной недостаточности показана левая вентрикулография. Критический аортального стеноз (площадь аортального отверстия $\leq 0{,}8$ см^2) служит показанием для протезирования аортального клапана, если позволяет состояние больного. Бессимптомные критические аортальные стенозы редки, и мнения о сроках операции в подобных случаях противо-

речивы. **Нарушение сократительной функции ЛЖ не является абсолютным противопоказанием для операции.** У многих больных с выраженным снижением сократительной функции ЛЖ отмечается заметное улучшение состояния после протезирования клапана. Больным с **сопутствующим гемодинамически значимым поражением коронарных артерий** одновременно проводят коронарное шунтирование, так как интраоперационная летальность при комбинированной операции не выше, чем при изолированном протезировании аортального клапана.

б. **Внутриаортальная баллонная контрпульсация** может стабилизировать состояние больных с критическим аортальным стенозом и декомпенсированной СН до имплантации искусственного клапана. При выраженной аортальной недостаточности контрпульсация противопоказана.

в. **Аортальная баллонная вальвулопластика** у отдельных больных снижает градиент давления, уменьшает проявления аортального стеноза и улучшает функцию ЛЖ. К сожалению, часто наблюдается повторное стенозирование. Поэтому в настоящее время эту процедуру применяют при отказе от операции или противопоказаниях к ней из-за тяжести состояния.

В. Митральная недостаточность

1. Причиной изолированной **хронической митральной недостаточности** чаще всего служит миксоматозная дегенерация митрального клапана. Другие распространенные причины включают ревматизм, кальциноз митрального кольца, дисфункцию папиллярных мышц при ИБС, бактериальный эндокардит, врожденные болезни соединительной ткани (синдром Марфана, Эйлерса–Данлоса).

а. **Патофизиология.** Хроническая митральная недостаточность вызывает объемную перегрузку ЛЖ вследствие регургитации части крови в левое предсердие. В начале заболевания сохраняется нормальный СВ, однако длительное увеличение конечно-диастолического объема ЛЖ приводит к нарушению компенсаторных механизмов, снижению фракции выброса ЛЖ и появлению симптомов левожелудочковой недостаточности. Чаще всего отмечаются признаки венозного застоя в легких, в первую очередь одышка при нагрузке.

б. **Диагностика** митральной недостаточности основывается на характерных физикальных признаках: неизмененная пульсация сонных артерий, разлитой и усиленный верхушечный толчок и голосистолический шум над верхушкой сердца. Допплер-эхокардиография позволяет подтвердить диагноз, определить степень митральной регургитации и выявить ее этиологию. Катетеризация сердца и левая вентрикулография остаются эталонными методами оценки выраженности митральной недостаточности и необходимости протезирования митрального клапана.

в. **Терапевтическая тактика**

1) Показана **профилактика бактериального эндокардита** (см. гл. 13).

2) **Антикоагулянты** показаны при мерцательной аритмии, увеличении левого предсердия, тромбоэмболических осложнениях в анамнезе. Тромбоэмболии при митральной недостаточности бывают реже, чем при митральном стенозе.

3) **Мерцательная аритмия,** как правило, возникает на поздних

стадиях при увеличении левого предсердия (лечение обсуждается в п. **I.А.**)

4) **Диуретики** применяют для устранения застойных явлений. Для уменьшения преднагрузки, размеров ЛЖ и степени митральной регургитации можно использовать также **нитраты** (*Am. J. Cardiol.* 43:773, 1979).

5) **Дигоксин** применяют при снижении сократительной функции ЛЖ.

6) **Вазодилататоры** благоприятно влияют на гемодинамику, снижая ОПСС и уменьшая таким образом фракцию регургитации и повышая СВ. Положительный эффект отмечен при назначении **нитропруссида натрия, гидралазина, каптоприла и эналаприла.** Способно ли лечение вазодилататорами отдалить необходимость протезирования митрального клапана, до конца не ясно.

г. Хирургическое лечение

1) **Умеренные или выраженные клинические проявления** митральной недостаточности на фоне медикаментозного лечения служат показанием для протезирования митрального клапана у больных с сохраненной функцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ > 40%).

2) **Больные без симптомов или с минимальными клиническими проявлениями** нуждаются в наблюдении и неинвазивной оценке размеров и сократительной функции ЛЖ (с помощью эхокардиографии или изотопной вентрикулографии) каждые 6—12 мес. Однако определение фракции выброса при митральной недостаточности не позволяет точно оценить резервы сократимости ЛЖ. Как правило, значительное снижение фракции выброса указывает на такое поражение ЛЖ, при котором протезирование митрального клапана уже не помогает. Оптимальным для операции можно считать состояние, когда фракция выброса составляет 50—55%.

2. Острая митральная недостаточность может быть следствием дисфункции или разрыва папиллярных мышц при ишемии или инфаркте миокарда, разрыва створки или хорд при бактериальном эндокардите, выраженного миксоматозного поражения с разрывом хорд (молотящая створка), а также травмы.

а. Патофизиология. При острой митральной недостаточности, в отличие от хронической, не происходит компенсаторного увеличения податливости левого предсердия и ЛЖ. В результате внезапно повышается давление в легочных венах и возникает отек легких. Острая митральная недостаточность часто осложняется кардиогенным шоком, требующим неотложного вмешательства.

б. Терапевтическая тактика

1) **Уменьшения посленагрузки** достигают немедленным назначением **нитропруссида натрия,** скорость введения которого определяют, ориентируясь на АД и показатели центральной гемодинамики. Этот способ лечения позволяет стабилизировать состояние примерно у 50% больных, что дает возможность провести протезирование митрального клапана в более благоприятных условиях.

2) **Фуросемид,** в том числе в сочетании с нитратами, применяют для уменьшения застоя в легких, если позволяет АД. Однако

для снижения преднагрузки обычно достаточно нитропруссида, который наряду с артериальной вазодилатацией вызывает и дилатацию вен.

3) **Внутриаортальная баллонная контрпульсация** показана при тяжелых нарушениях гемодинамики для снижения ОПСС и повышения СВ.

в. **Срочное хирургическое лечение** показано всем больным с острой митральной недостаточностью, если не удается стабилизировать состояние с помощью медикаментозной терапии. При бактериальном эндокардите, если удалось стабилизировать гемодинамику, протезирование митрального клапана можно отложить на несколько суток, чтобы начать антибактериальную терапию. При рефрактерных к медикаментозным средствам нарушениях гемодинамики хирургическое лечение откладывать нельзя.

Г. **Аортальная недостаточность** может быть результатом поражения аортального клапана, восходящего отдела аорты или сочетания этих нарушений. К причинам клапанной аортальной недостаточности относятся ревматизм, эндокардит, травмы, болезни соединительной ткани и врожденный двустворчатый аортальный клапан. Дилатация и деформация восходящего отдела аорты может быть следствием артериальной гипертонии, проксимального расслаивания аорты, сифилиса, медионекроза, синдрома Марфана, анкилозирующего спондилита и синдрома несовершенного остеогенеза. Клинические признаки хронической аортальной недостаточности нарастают постепенно, а острая аортальная недостаточность, как правило, проявляется выраженной СН, приводящей к кардиогенному шоку.

1. **Патофизиология.** Аортальная регургитация вызывает увеличение конечно-диастолического объема и КДД ЛЖ. Развиваются гипертрофия и дилатация ЛЖ, что способствует поддержанию ударного объема и предотвращает дальнейшее повышение КДД ЛЖ. При острой аортальной недостаточности эти компенсаторные механизмы не успевают развиться, и поэтому отмечается выраженное увеличение КДД ЛЖ. Повышение ОПСС при хронической аортальной недостаточности (например при артериальной гипертонии) усиливает регургитацию и вызывает увеличение давления наполнения и объема ЛЖ.
2. **Диагноз** аортальной недостаточности основывается на выявлении увеличения пульсового АД, выраженной пульсации сонных артерий и диастолического шума над аортой. Диагноз подтверждают с помощью допплер-эхокардиографии или катетеризации сердца с грудной аортографией.
3. **Терапевтическая тактика.** Лекарственную терапию проводят длительно при хронической стабильной аортальной недостаточности и для стабилизации состояния перед проведением хирургического лечения при тяжелой или острой аортальной недостаточности.
   а. **Лечение основного заболевания,** – эндокардита, сифилиса, болезней соединительной ткани, – проводят одновременно с лечением СН.
   б. Показана **профилактика бактериального эндокардита** (гл. 13).
   в. **Тяжелые физические нагрузки и занятия спортом противопоказаны**, если нарушена сократительная функция ЛЖ и снижены компенсаторные способности сердца.
   г. **Ограничение потребления натрия и воды, диуретики и дигок-**

син — основа лечения хронической аортальной недостаточности при наличии клинических проявлений.

д. Вазодилататоры могут быть эффективными при **хронической аортальной недостаточности.** Нитропруссид натрия используют при острой аортальной недостаточности для снижения постнагрузки и стабилизации состояния перед проведением неотложного протезирования аортального клапана.

4. Хирургическое лечение

а. При острой аортальной недостаточности показано неотложное протезирование аортального клапана и реконструктивные операции на корне аорты в случае его поражения. Протезирование аортального клапана у больных бактериальным эндокардитом со стабильной гемодинамикой можно отложить на несколько суток, чтобы начать лечение антибиотиками. При возникновении выраженных гемодинамических нарушений показано срочное хирургическое лечение.

б. Протезирование аортального клапана у больных с **хронической аортальной недостаточностью** показано при выраженной аортальной регургитации, при умеренной или выраженной СН (III–IV класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) либо при нарушении сократимости ЛЖ. Клиническое течение и степень восстановления функции ЛЖ после операции зависят от длительности и выраженности исходного снижения сократимости ЛЖ и степени его дилатации. О дилатации ЛЖ судят по его конечно-диастолическому размеру и объему.

II. Отек легких

А. Патофизиология. Кардиогенный отек легких возникает, когда давление в легочных капиллярах превышает силы, удерживающие жидкость в сосудах (онкотическое давление сыворотки и интерстициальное гидростатическое давление). Накопление жидкости в интерстиции с последующим выпотом в альвеолы нарушает газообмен. Причиной повышения давления в легочных капиллярах может быть левожелудочковая недостаточность любой этиологии (митральный стеноз, микома левого предсердия), препятствие трансмитральному кровотоку или, в редких случаях, окклюзивные поражения легочных вен.

Б. Диагностика

1. Клинические проявления отека легких, как правило, развиваются быстро и включают удушье, страх и беспокойство. Часто отмечаются признаки периферической гипоперфузии, застой в легких; в дыхательных движениях участвуют дополнительные мышцы; дыхание клокочущее. Нередко больные откашливают розовую пенистую мокроту.

2. К числу **рентгенологических признаков** относятся кардиомегалия, снижение прозрачности легочных полей и расширение корней легких, линии Керли В и плевральный выпот. Это изменения иногда появляются только через несколько часов после возникновения отека легких и исчезают также не сразу после клинического улучшения.

В. Тактика лечения

1. Первоочередные меры направлены на поддержание жизнедеятельности и включают ингаляцию кислорода через носовые канюли или маску в концентрации, достаточной для поддержания pO_2 артериальной крови > 60 мм рт. ст. При сопутствующей гиперкапнии или неэффективности ингаляции 100% кислорода с высокой

скоростью через хорошо прилегающую маску показана искусственная вентиляция легких. **Сидячее положение** улучшает функцию легких и способствует депонированию крови в периферических венах. Следует уменьшить нагрузку на сердце, назначив строгий постельный режим и седативные препараты.

2. **Медикаментозное лечение**
   а. **Морфин** уменьшает тревогу и способствует дилатации легочных и периферических вен. Морфин вводят в/в по 2–5 мг каждые 10–25 мин до достижения эффекта. При появлении признаков угнетения дыхательного центра вводят антагонист опиатов налоксон (0,4–0,8 мг в/в).
   б. **Фуросемид** оказывает мощный венодилатирующий эффект и уменьшает застой в легких в течение нескольких минут после начала в/в введения, еще до наступления диуретического действия. Начальную дозу, равную 20–40 мг, вводят за несколько минут. Во время последующих введений дозу при необходимости увеличивают до 200 мг.
   в. **Вазодилататоры с преимущественно венодилатирующим действием,** такие как нитроглицерин, усиливают действие фуросемида, но применять их нужно с осторожностью. Нитроглицерин назначают в дозе 0,4 мг под язык. В дальнейшем можно использовать нитроглицериновую 2% мазь (2,5–5 см). Иногда, особенно при ишемии миокарда, возникает необходимость во в/в инфузии нитроглицерина (см. гл. 5).
   г. **Средства с положительным инотропным действием,** такие как добутамин или ингибиторы фосфодиэстеразы, применяют для лечения сопутствующего кардиогенного шока (см. п. **VII.A.1**).
3. **Механические методы уменьшения застоя в легких** иногда дают временный эффект при тяжелом отеке легких. На три конечности накладывают резиновые жгуты или манжеты сфигмоманометра, не препятствующие артериальному кровотоку, но ограничивающие венозный возврат (т. е. давление в манжетах должно быть выше диастолического, но ниже систолического); каждые 15–20 мин один из жгутов перемещают на свободную конечность. Иногда, при относительно постоянном ОЦК (например при почечной недостаточности) или неэффективности медикаментозной терапии, показано **кровопускание** (250–500 мл).
4. Если не удается добиться быстрого эффекта, показана **катетеризация правых отделов сердца.** В легочную артерию устанавливают **катетер Свана–Ганса**; повторно измеряют давление заклинивания легочной артерии, что позволяет провести дифференциальный диагноз между кардиогенным и некардиогенным отеком легких, а также следить за гемодинамикой в процессе лечения (см. гл. 5 и 9).
5. Следует выявить **причину** отека легких; некоторые заболевания могут быть устранены хирургически. Чаще всего возникновению отека легких способствуют артериальная гипертония, инфаркт или ишемия миокарда (особенно в сочетании с митральной регургитацией), острая митральная недостаточность при эндокардите и перегрузка объемом при выраженном нарушении сократительной функции ЛЖ. Часто устранить отек легких удается только коррекцией нарушений, лежащих в его основе.

III. **Дилатационная кардиомиопатия** – болезнь сердечной мышцы, характеризующаяся снижением сократительной функции ЛЖ. Дилатация полостей сердца может быть следствием прогрессирования любого заболе-

вания, вызывающего СН, но лишь некоторые патологические процессы оказывают изолированное повреждающее действие на миокард, вызывая развитие дилатационной кардиомиопатии (см. табл. 6-1). В большинстве же случаев причину кардиомиопатии выявить не удается.

А. Патофизиология и клинические проявления. Отличительные анатомические признаки дилатационной кардиомиопатии — дилатация полостей сердца и гипертрофия миокарда разной степени выраженности. Часто наблюдается СН. Трикуспидальную и митральную регургитацию выявляют у многих больных, причина регургитации — изменение конфигурации клапанов вследствие дилатации полостей сердца. По меньшей мере у половины больных регистрируют предсердные и желудочковые аритмии, служащие, вероятно, основной причиной внезапной смерти этих больных.

Б. Диагноз уточняют с помощью эхокардиографии или изотопной вентрикулографии. Допплер-эхокардиография помогает провести дифференциальный диагноз между дилатационной, гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатией, заболеваниями перикарда и клапанными пороками. ЭКГ почти всегда изменена, но эти изменения неспецифичны. Биопсия миокарда иногда выявляет такие потенциально излечимые заболевания, как саркоидоз, гемохроматоз или активный миокардит. Этот диагностический метод безопасен, если его выполняет опытный врач.

В. Медикаментозное лечение дилатационной кардиомиопатии не отличается от лечения СН любой этиологии. Основные принципы — это контроль за содержанием натрия и жидкости в организме и **снижение преднагрузки и посленагрузки** с помощью вазодилататоров. Рекомендуется специфическая иммунизация против гриппа и пневмококковой пневмонии. Другие лечебные рекомендации приведены ниже.

1. Амбулаторный мониторинг ЭКГ часто выявляет **сложные желудочковые нарушения ритма,** включая неустойчивую желудочковую тахикардию. При сочетании СН со сложными желудочковыми аритмиями высок риск внезапной смерти. Однако эмпирическое назначение антиаритмических средств для подавления бессимптомных желудочковых аритмий не снижает смертности, но может привести к дальнейшему угнетению сократительной функции желудочков и оказать аритмогенное действие. При аритмиях, проявляющихся клинически, показано инвазивное электрофизиологическое исследование для подбора эффективной медикаментозной терапии и выявления больных, которым необходима имплантация автоматического дефибриллятора (см. гл. 7). Применение метода сигнал-усредненной ЭКГ способствует отбору лиц, которым показано электрофизиологическое исследование.
2. Многим больным показан **постоянный прием антикоагулянтов,** так как, по данным эхокардиографии и аутопсии, часто образуются пристеночные тромбы в полостях сердца (*Circulation* 78:1388, 1988). Опасность тромбоэмболий максимальна у больных с выраженным снижением сократительной функции ЛЖ, мерцательной аритмией и тромбоэмболиями в анамнезе.
3. **Иммуносупрессивная терапия** преднизоном, азатиоприном и циклоспорином иногда назначается, если биопсия выявляет признаки **активного миокардита,** но эффективность такой терапии не доказана. В настоящее время проводят масштабные рандомизированные испытания этих препаратов при миокардитах.

Г. Хирургическое лечение. Если обнаруживают клапанные пороки или

ИБС, то при наличии соответствующих показаний больных направляют на хирургическое лечение (см. п. I и гл. 5). Реваскуляризация с помощью коронарной баллонной ангиопластики или коронарного шунтирования уменьшает ишемию, что в свою очередь благоприятно действует на функцию ЛЖ у отдельных больных ИБС. Внутриаортальная баллонная контрпульсация и иные методы вспомогательного кровообращения иногда необходимы для стабилизации состояния больных, которым показана трансплантация сердца и другие хирургические операции.

IV. **Гипертрофическая кардиомиопатия,** — заболевание миокарда, характеризующееся гипертрофией стенок и уменьшением полости ЛЖ, нормальной или усиленной его сократимостью и нарушением расслабления (диастолическая дисфункция). Для идиопатической гипертрофической кардиомиопатии типично раннее начало (нередко в течение первых 10 лет жизни) и отсутствие артериальной гипертонии. Во многих случаях заболевание является наследственным с передачей по аутосомно-доминантному типу, фенотипическая выраженность и пенетрантность варьируют. Приобретенная форма встречается у пожилых больных с артериальной гипертонией в анамнезе.

А. **Патофизиология.** Чаще всего выявляют преимущественную гипертрофию межжелудочковой перегородки (асимметрическая гипертрофия), но возможна и равномерная концентрическая гипертрофия всех отделов ЛЖ. Заболевание классифицируют в зависимости от наличия или отсутствия **обструкции выносящего тракта ЛЖ.** Обструкция ЛЖ может отмечаться в покое и усиливаться под действием факторов, увеличивающих сократимость или уменьшающих объем ЛЖ. **Нарушение диастолической функции** (замедление расслабления и уменьшение податливости ЛЖ) может вызвать застой в легких. Ишемия миокарда, по-видимому, развивается вследствие несоответствия потребности миокарда в кислороде и его доставки. Передне-систолическое движение передней створки митрального клапана часто сочетается с митральной регургитацией и может участвовать в возникновении обструкции выносящего тракта ЛЖ.

Б. **Клинические проявления** очень разнообразны и включают стенокардию, обмороки, одышку, СН, аритмии и внезапную смерть. **Внезапная смерть** при гипертрофической кардиомиопатии наиболее вероятна в возрасте от 10 до 35 лет, нередко во время тяжелой физической нагрузки. К клиническим признакам заболевания относятся двугорбая кривая пульса на сонных артериях (при наличии обструкции), усиленный двойной или тройной верхушечный толчок и грубый систолический шум изгнания, выслушиваемый вдоль левого края грудины; шум усиливается при снижении преднагрузки (например во время пробы Вальсальвы).

В. **Диагностика** основывается на клинических признаках и семейном анамнезе; диагноз подтверждают с помощью двумерной эхокардиографии. Допплеровское исследование выявляет внутрижелудочковый градиент давления в покое и на фоне провоцирующих проб.

Г. **Лечение** направлено на устранение симптомов, предотвращение аритмий, внезапной смерти и инфекционных осложнений. В отношении лечения бессимптомных форм заболевания единого мнения нет. Пока нет убедительных доказательств того, что медикаментозное лечение способно снизить частоту внезапной смерти в этой группе больных. При гипертрофической кардиомиопатии необходимо избегать тяжелых физических нагрузок и занятий большинством видов спорта.

1. **Устранение клинических проявлений**
   а. **Бета-адреноблокаторы** уменьшают проявления гипертрофической кардиомиопатии, снижая сократимость миокарда и ЧСС, однако при длительном лечении клинические проявления могут рецидивировать. Прием пропранолола в дозе 160–320 мг/сут или эквивалентных доз других β-блокаторов приводит к улучшению состояния большинства больных. Сохранение или возобновление симптомов на фоне лечения требует повышения дозы, но при дозе более 480 мг/сут часто возникают побочные явления.
   б. **Верапамил** улучшает состояние большинства больных, что обусловлено прежде всего увеличением диастолического наполнения ЛЖ. Лечение следует начинать с очень небольших доз, тщательно следя за гемодинамикой при обструктивной форме болезни. Дозу верапамила повышают постепенно в течение нескольких суток или недель, пока сохраняются клинические проявления. Опыт лечения другими антагонистами кальция пока недостаточен, и широко применять их не рекомендуется.
   в. **Диуретики** могут уменьшить проявления застоя при повышении венозного давления в легких (особенно у небольшой части больных, у которых развивается дилатация и гипокинезия ЛЖ). Диуретики противопоказаны при выраженной обструкции выносящего тракта ЛЖ, так как уменьшение преднагрузки может усилить обструкцию.
   г. **Следует избегать назначения нитратов и вазодилататоров** из-за опасности усиления обструкции ЛЖ.
2. У больных гипертрофической кардиомиопатией часто отмечаются **предсердные и желудочковые аритмии.** Больные плохо переносят наджелудочковые тахиаритмии, которые следует активно лечить; при выраженных нарушениях гемодинамики показана электрическая кардиоверсия. **Мерцательная аритмия** обычно переносится особенно тяжело, поэтому необходимо восстановить синусовый ритм. Нередко для уменьшения ЧСС в период подготовки к кардиоверсии назначают верапамил и β-блокаторы. Длительному сохранению синусового ритма после устранения мерцательной аритмии способствуют прокаинамид и дизопирамид (дозы – см. гл. 7). Больные с пароксизмами неустойчивой желудочковой тахикардии, выявленными при амбулаторном мониторинге ЭКГ, подвержены повышенному риску внезапной смерти. Однако пока нет доказательств того, что подавление этих аритмий лекарственными средствами улучшает прогноз; кроме того, существует опасность аритмогенного действия этих средств. Изучается целесообразность инвазивного электрофизиологического исследования при гипертрофической кардиомиопатии. Желудочковые аритмии, проявляющиеся клинически, лечат по принципам, изложенным в гл. 7.
3. Показана **профилактика бактериального эндокардита** (см. гл. 13).
4. Больным с пароксизмальной или постоянной формой мерцательной аритмии рекомендуется назначать **антикоагулянты.**
5. **Хирургическое лечение** может устранить симптомы, но не влияет на прогноз. Чаще всего выполняют септальную миотомию или миоэктомию, а также протезирование митрального клапана.

V. Рестриктивная кардиомиопатия возникает в результате патологической инфильтрации миокарда при таких заболеваниях, как амилоидоз и саркоидоз. К более редким причинам относятся гликогеноз, эндомиокардиальный фиброз и гиперэозинофильные синдромы.

А. Патофизиология и диагноз. Инфильтрация миокарда приводит к нарушению диастолического наполнения желудочков. Рестриктивную кардиомиопатию бывает трудно отличить от констриктивного перикардита, так как клинические проявления и нарушения гемодинамики очень сходны. Но в отличие от констриктивного перикардита рестриктивная кардиомиопатия приводит к нарушениям сократимости ЛЖ, выраженность которых зависит от длительности и характера основного заболевания. Эхокардиография нередко выявляет утолщение миокарда и, в той или иной степени, нарушение систолической функции ЛЖ. Допплеровское исследование позволяет определить тип диастолической дисфункции ЛЖ и выявить повышение венозного давления. На ЭКГ часто регистрируют нарушения проводимости или снижение вольтажа (в противоположность увеличению вольтажа при истинной гипертрофии ЛЖ). Катетеризация сердца выявляет повышение давления наполнения правого и левого желудочков и классическую кривую давления типа «диастолическое западение и плато». Эндомиокардиальная биопсия правого желудочка помогает уточнить диагноз, что следует иметь в виду при неясном диагнозе.

Б. Тактика лечения

1. **Общие мероприятия** включают осторожное применение диуретиков при застое в малом и большом круге кровообращения и дигоксина при снижении сократимости ЛЖ. При амилоидозе дигоксин противопоказан в связи с большой опасностью гликозидной интоксикации. В некоторых случаях показаны вазодилататоры, но применять их надо с осторожностью из-за опасности чрезмерного снижения преднагрузки, так как при рестриктивной кардиомиопатии для поддержания адекватного СВ необходимо высокое давление наполнения желудочков.
2. **Специфическая терапия** направлена на устранение причины рестриктивной кардиомиопатии. При гемохроматозе рекомендуется уменьшить содержание железа в организме с помощью кровопусканий или дефероксамина. Кортикостероиды эффективны при саркоидозе, но улучшение выживаемости при этом не доказано. Эффективного лечения амилоидоза сердца пока нет.

VI. Болезни перикарда

А. Тампонада сердца возникает при повышении давления в полости перикарда вследствие накопления выпота. К развитию тампонады сердца может привести перикардит любой этиологии. Наиболее частые причины — идиопатический (возможно, вирусный) перикардит и выпот в полость перикарда при злокачественных новообразованиях.

1. **Диагностика.** Клинические признаки тампонады сердца включают набухание шейных вен, артериальную гипотонию, парадоксальный пульс, тахикардию, признаки нарушения периферического кровообращения и глухость тонов сердца. Диагноз подтверждают эхокардиографически. Для определения гемодинамической значимости выпота в полости перикарда, особенно при подостром или длительном течении заболевания, нужна катетеризация правых отделов сердца. Характерно повышение и выравнивание диастолического давления в полостях сердца.
2. **Радикальное лечение** заключается в немедленном проведении **перикардиоцентеза** или **перикардиотомии.** Неотложный перикардиоцентез желательно проводить под эхокардиографическим контролем. При невозможности немедленного дренирования перикарда показано в/в введение средств с положительным инотропным

действием и физиологического раствора для временной стабилизации гемодинамики. Диуретики, нитраты и другие лекарственные средства, снижающие преднагрузку, абсолютно противопоказаны.

Б. Констриктивный перикардит развивается как позднее осложнение острого перикардита, в результате облучения средостения или перикардиотомии при операции на сердце. В большинстве случаев этиология заболевания неизвестна. В некоторых слаборазвитых странах ведущая причина констриктивного перикардита — туберкулез.

1. **Патофизиология и диагноз.** Нерастяжимый перикард препятствует наполнению желудочков, что ведет к прогрессивному повышению венозного давления. В отличие от тампонады сердца констриктивный перикардит развивается исподволь. Постепенно нарастает утомляемость, снижается работоспособность и появляются признаки венозного застоя. Клинические признаки включают набухание яремных вен, выраженные волны X и Y на югулярной флебограмме, повышение венозного давления во время вдоха (симптом Куссмауля), периферические отеки и асцит, дополнительный диастолический тон (перикардиальный щелчок). Эхокардиография нередко выявляет утолщение перикарда и уменьшение диастолического наполнения ЛЖ. Утолщение перикарда также обнаруживают с помощью КТ и МРТ. Для выявления характерного повышения и выравнивания диастолического давления во всех четырех камерах сердца необходима катетеризация сердца. Бывает трудно отличить констриктивный перикардит от рестриктивной кардиомиопатии (см. п. **V**).
2. **Радикальное лечение заключается в проведении полной перикардэктомии.** Периоперационная летальность составляет 5–10%, но в 90% случаев операция ведет к улучшению состояния. При минимальных клинических проявлениях констриктивного перикардита можно ограничить потребление натрия и жидкости и назначить диуретики; при этом необходимо тщательное наблюдение, чтобы вовремя обнаружить ухудшение гемодинамики.

VII. Шок — это синдром, который проявляется артериальной гипотонией, ацидозом и нарушением функций жизненно важных органов вследствие гипоперфузии тканей. В типичных случаях шок развивается остро, изредка — постепенно. Классификация шока по характерным патофизиологическим и гемодинамическим изменениям представлена в таблице 6-3. Лечение шока требует стабилизации гемодинамики с помощью в/в введения жидкости и вазопрессорных средств для поддержания перфузии жизненно важных органов; одновременно диагностируют и лечат основное заболевание — причину шока.

А. Классификация шока

1. **Кардиогенный шок** возникает при резком снижении СВ и уменьшении кислородного обеспечения тканей вследствие нарушения сократимости миокарда (острый инфаркт миокарда, гемодинамически значимые аритмии, дилатационная кардиомиопатия) или морфологических нарушений (острая клапанная недостаточность, разрыв межжелудочковой перегородки, критический аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия). Гемодинамика характеризуется повышением КДД ЛЖ (давление заклинивания легочной артерии > 18 мм рт. ст.), снижением СВ (сердечный индекс < 2,0 л/мин/м^2), повышением ОПСС и снижением среднего АД (< 60 мм рт. ст.).

   а. Начальное лечение направлено на поддержание АД, СВ и пер-

Таблица 6-3. Классификация шока

Тип шока	Гемодинамика			Возможные причины
	Давление наполнения ЛЖ	СВ	ОПСС	
Кардиогенный	↑	↓	↑	Инфаркт миокарда Кардиомиопатии Клапанные пороки Аритмии Разрыв МЖП Острая МН
Перераспределительный (септический)	↓	↑	↓	Сепсис Анафилаксия Синдром токсического шока
Гиповолемический	↓	↑↓	↑	Кровопотеря Гиповолемия Адреналовый криз
Обструктивный	↑ (проксимальный) ↓ (дистальный)	↓	↑	ТЭЛА Тампонада сердца Напряженный пневмоторакс

МЖП – межжелудочковая перегородка; МН – митральная недостаточность; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

фузии миокарда путем введения жидкостей, вазопрессоров и средств с положительным инотропным действием. Лечение начинают, ориентируясь на показатели гемодинамики. Необходимо как можно скорее распознать основное заболевание; для этого проводят экстренную эхокардиографию и катетеризацию сердца.

б. Внутриаортальная баллонная контрпульсация показана для стабилизации состояния перед радикальным хирургическим лечением и в раннем послеоперационном периоде.

2. **Перераспределительный (септический) шок** проявляется вазодилатацией, снижением преднагрузки, уменьшением ОЦК, снижением ОПСС и повышением проницаемости капиллярной стенки; в начальной стадии шока СВ повышается.
   - **а.** Лечение включает поддержание гемодинамики с помощью в/в введения жидкостей (солевые и коллоидные растворы) и вазопрессоров (дофамин, адреналин, норадреналин, фенилэфрин); одновременно ищут причину шока. Может возникнуть необходимость в применении антибиотиков, хирургическом дренировании абсцессов, удалении возможных источников инфекции (уретральных и в/в катетеров, повязок и тампонов).
   - **б.** Лечение анафилактического шока обсуждается в гл. 26.
   - **в.** Если нет надпочечниковой недостаточности, применение кортикостероидов в лечении септического шока не показано.
3. **Гиповолемический шок** возникает при потере более 20% ОЦК из-за острого кровотечения или дегидратации. При отсутствии явного травматического повреждения или кровотечения, нужно помнить о скрытых источниках кровопотери (желудочно-кишечное кровотечение, расслаивающая аневризма аорты, забрюшинное простран-

ство, бедра, грудную клетку). Давление наполнения желудочков снижается, СВ не меняется или повышается, ОПСС возрастает из-за компенсаторной вазоконстрикции.

а. Основа лечения — быстрое **восполнение ОЦК** с помощью инфузии солевых, коллоидных растворов и препаратов крови. Необходимо тщательно наблюдать за течением сопутствующих патологических состояний, таких как СН, пороки сердца, ишемия миокарда и почечная недостаточность; может потребоваться инвазивный мониторинг гемодинамики.

б. При необходимости проводят экстренную **коррекцию** нарушений свертываемости крови и электролитных расстройств, а также диагностические и лечебные процедуры (оперативное лечение, эндоскопические и рентгенохирургические вмешательства).

в. Адреналовый (аддисоновый) криз — форма гиповолемического шока, обусловленная недостаточной выработкой минерало- и глюкокортикоидов надпочечниками. Кроме артериальной гипотонии, у больных обычно отмечается гипонатриемия, гиперкалиемия, ацидоз и гипогликемия. Надпочечниковая недостаточность может возникнуть остро (апоплексия надпочечников) или постепенно (метастазы, туберкулез). При снижении функции надпочечников, вызванной длительной стероидной терапией, криз может развиться вследствие резкого прекращения приема стероидов, либо во время метаболического или физического стресса (инфекция, хирургическая операция). При подозрении на гипоадреналовый криз немедленно начинают восполнение ОЦК с помощью в/в инфузии физиологического раствора и заместительную терапию гидрокортизоном по 100 мг в/в каждые 8 ч (см. гл. 21).

4. Обструктивный шок может возникнуть из-за массивной ТЭЛА, тампонады сердца, предсердной миксомы, острого клапанного стеноза (например тромбоза протезированного клапана) или напряженного пневмоторакса. СВ резко падает вследствие снижения наполнения желудочков или обструкции кровотока, несмотря на адекватные ОЦК, сократимость миокарда и тонус сосудов.

а. Лечение начинают с мероприятий по поддержанию жизненно важных функций, в/в введения жидкости и вазопрессоров. Поскольку шок, как правило, бывает следствием морфологических нарушений, важно быстро распознать причину обструкции и начать экстренное патогенетическое лечение.

б. К патогенетическому лечению относятся перикардиоцентез, дренаж плевральной полости, тромболитическая терапия (при массивной тромбоэмболии легочной артерии или тромбозе протезированного клапана), эмболэктомия или срочная операция на сердце.

VIII. Трансплантация сердца — действенный способ лечения отдельных больных в терминальной стадии заболеваний сердца при неэффективной интенсивной медикаментозной терапии и нецелесообразности выполнения другого вмешательства (коронарного шунтирования, протезирования клапанов, коронарной баллонной ангиопластики).

А. Обязательные условия трансплантации сердца: возраст моложе 60 л, поздняя стадия заболевания сердца (функциональный класс III–IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), психосоциальная адаптированность, неэффективность всех других методов лечения и отсутствие тяжелых несердечных заболеваний, способных

нарушить восстановление после операции или привести к посттрансплантационным осложнениям.

Б. **Выживаемость** после трансплантации с началом применения циклоспорина возросла до 90% в первый год и до 70% через 5 лет. Как правило, функциональные возможности после трансплантации значительно улучшаются. Более чем 75% реципиентов возвращаются к прежней профессиональной деятельности.

В. **Иммуносупрессивная терапия** обычно включает сочетание циклоспорина, азатиоприна и кортикостероидов; такое сочетание уменьшает опасность отторжения трансплантата, инфекции и побочного действия каждого из компонентов в отдельности. Препараты антилимфоцитарных антител (ALG, ATG, OKT-3) применяются в качестве вводной терапии, а также при выраженных признаках отторжения или отторжении, устойчивом к пульс-терапии кортикостероидами (метилпреднизолон по 0,5–1,0 г/сут в/в в течение 3 сут). У всех больных многократно проводят эндомиокардиальную биопсию для выявления возможных признаков отторжения.

Г. **К посттрансплантационным осложнениям** относятся острое и хроническое отторжение, инфекции, обусловленные подавлением иммунитета (см. гл. 13), побочные эффекты иммуносупрессивных средств и посттрансплантационная коронарная артериопатия.

7 Нарушения ритма сердца

М. Коэн, Б. Линдсей

Сокращения:

АВ	атриовентрикулярный
ЖТ	желудочковая тахикардия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
НЖТ	наджелудочковая тахикардия
СССУ	синдром слабости синусового узла
ФЖ	фибрилляция желудочков
ЭКС	электрокардиостимуляция
ЭФИ	электрофизиологическое исследование

Принципы диагностики и лечения

За прошедшее десятилетие внутрисердечное ЭФИ позволило уточнить механизмы многих распространенных аритмий и разработать рациональную тактику их диагностики и лечения. Некоторые аритмии безопасны и не требуют лечения, тогда как другие инвалидизируют больного или представляют угрозу его жизни, а потому служат показанием для активного лечения. Оптимальная терапия основывается на знании патофизиологического механизма и естественного течения аритмии, сведениях об эффективности различных лечебных мероприятий. В этой главе представлен обзор методов диагностики и лечения аритмий, приведены основные сведения об антиаритмических лекарственных средствах, электрической кардиоверсии и ЭКС.

I. **Общие принципы.** Чтобы установить точный диагноз и назначить правильное лечение больному с нарушениями ритма сердца, следует тщательно собрать анамнез (в частности, выяснить, не принимает ли он лекарственные средства, действующие на сердце), провести физикальное исследование и проанализировать ЭКГ; следует также понимать природу данной аритмии и суть современных лечебных мероприятий, направленных на ее устранение.

   А. **Анамнез.** Необходимо выяснить частоту, длительность, особенности возникновения и прекращения аритмии; определить, нет ли у больного в настоящем и не было ли в прошлом заболевания, которое может прямо или косвенно влиять на сердечно-сосудистую систему. Следует внимательно ознакомиться с проводимым больному медикаментозным лечением.

   Б. **Физикальное исследование.** Следует измерить АД, пальпировать верхушечный толчок и пульс на периферических артериях. По пульсации яремных вен можно судить о ритме предсердий и синхронности сокращений предсердий и желудочков. Аускультация сердца позволяет выявить шумы, ритм галопа, изменения первого тона. Следует искать признаки кардиомегалии, застойной сердечной недостаточности, дисфункции щитовидной железы, дыхательных расстройств.

   В. **Лабораторные исследования.** Определяют электролиты (K^+, Ca^{2+},

Mg^{2+}), газы артериальной крови, концентрацию антиаритмических препаратов в крови, показатели функции щитовидной железы; проводят рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Г. **Детальный анализ ЭКГ** особенно важен для определения предсердного ритма. Целесообразно применять следующие методы.

1. **Продолжительная запись ЭКГ** в нескольких отведениях. Для распознавания предсердного ритма обычно наиболее информативны отведения aVF и V_1. Зубцы P лучше всего регистрируются при записи ЭКГ с двойным усилением на скорости 50 мм/с.
2. **Использование биполярных грудных отведений** (отведений Льюиса) позволяет записать зубцы P с увеличенной амплитудой: ЭКГ регистрируют по каналу I отведения, при этом электрод для левой руки устанавливают между лопатками или в области верхушечного толчка, а электрод для правой руки помещают на переднюю поверхность грудной клетки.
3. **Массаж каротидного синуса.** Вагусная стимуляция часто замедляет сокращения желудочков и облегчает выявление электрической активности предсердий. При проведении массажа каротидного синуса больной находится в положении лежа на спине; следует обеспечить доступ в вену. Во время пробы непрерывно регистрируют ЭКГ. Перед проведением массажа необходима аускультация сонных артерий для выявления шума. Диагностическая ценность массажа каротидного синуса не настолько высока, чтобы имело смысл проводить пробу больным с шумом над сонными артериями. Сначала не более 10 с массируют правый каротидный синус. При отсутствии эффекта проводят массаж левого каротидного синуса. **Нельзя массировать обе сонные артерии одновременно.** Сочетание массажа с пробой Вальсальвы (выдох при закрытой голосовой щели) позволяет еще больше увеличить тонус блуждающего нерва. Дополнительные сведения о проведении массажа каротидного синуса приводятся ниже (см. п. **II.Д.2**).
4. **Пищеводное отведение ЭКГ** используют для уточнения характера предсердного ритма. При отсутствии специального пищеводного электрода используют электрод для ЭКС: его вводят через назогастральный зонд так, чтобы дистальный конец его не выходил за пределы зонда при введении в пищевод. Зонд вводят приблизительно на 50 см, и проксимальный конец электрода соединяют с каналом грудного отведения ЭКГ. После этого дистальный конец электрода выдвигают из назогастрального зонда и регистрируют электрограмму. Распознавание предсердных импульсов облегчается, если одновременно с пищеводной электрограммой записывают ЭКГ в нескольких отведениях. По своей продолжительности зубцы P обычно меньше, чем комплексы QRS; время внутреннего отклонения зубцов P также меньше. Электрод постепенно извлекают по 1 см до точки наилучшего распознавания зубцов P и комплексов QRS. Задержка дыхания на неглубоком вдохе во время записи уменьшает колебания изолинии.
5. **Внутрипредсердную электрограмму регистрируют,** когда другие методы недостаточно информативны. Исследование проводят в стерильных условиях; оно требует **хорошего заземления электрокардиографа** или применения специального усилителя.

II. **Виды аритмий.** Как только установлен диагноз, следует назначить лечение, направленное на **устранение нарушений, лежащих в основе аритмии** (например гипоксии, нарушений кислотно-основного или электро-

Таблица 7-1. Лекарственные средства для лечения брадиаритмий

Препарат	Дозы
Атропин	В/в или п/к 0,5–2,0 мг
Изопротеренол	В/в инфузия 1 мг в 250 мл раствора; подбирать скорость введения, обычно 1–4 мкг/мин
Адреналин	Асистолия – в/в струйно 1 мг; Брадикардия – в/в инфузия 1 мг в 100 мл 5% глюкозы, начиная с 2 мкг/мин и подбирая скорость введения, или п/к 0,2–0,3 мл раствора 1:1000 через 1–2 ч

литного баланса, сердечной недостаточности, артериальной гипотонии, нервного возбуждения). Эти меры иногда способны сами по себе устранить аритмию; кроме того, они повышают эффективность других лечебных мероприятий.

А. Синусовая тахикардия – нормальная реакция на физическую или эмоциональную нагрузку.

1. **Электрокардиографические признаки.** Регистрируется правильный синусовый ритм с ЧСС 100–160 мин$^{-1}$ при минимальных отклонениях продолжительности сердечных циклов. Массаж каротидного синуса ведет к постепенному снижению ЧСС, затем она вновь повышается до исходной. При резком повышении метаболизма ЧСС может превышать 160 мин$^{-1}$ и не реагировать на массаж каротидного синуса.
2. **Лечение.** Сама по себе синусовая тахикардия обычно не требует лечения, так как часто служит физиологической реакцией, направленной на поддержание сердечного выброса; лечение должно быть направлено на устранение ее причины. Если антиаритмическая терапия необходима, назначают пропранолол внутрь, 10–40 мг каждые 6 ч или 1 мг в/в каждые 5–10 мин до общей дозы 0,15 мг/кг. Можно использовать эсмолол (см. разд. «Антиаритмические препараты», п. **II.Г**), кардиоселективный β-блокатор очень кратковременного действия, что делает его предпочтительным при артериальной гипотонии или бронхоспазме. Сердечные гликозиды в отсутствие сердечной недостаточности неэффективны.

Б. Синусовая брадикардия как таковая не является патологией. Бессимптомная синусовая брадикардия с ЧСС < 60 мин$^{-1}$ (часто 45–50 мин$^{-1}$) развивается вследствие повышенного тонуса парасимпатической нервной системы; она довольно часто наблюдается у здоровых людей любого возраста и не требует лечения. В случаях, когда синусовая брадикардия не соответствует клинической ситуации (например артериальной гипотонии, лихорадке) или проявляется клинически, вероятная ее причина – первичное поражение синусового узла (см. п. **IV**). Синусовая брадикардия может быть также следствием повышения внутричерепного давления, гипотиреоза, гипотермии, инфаркта миокарда нижней локализации или приема лекарственных средств, например β-блокаторов или верапамила.

1. **Электрокардиографические признаки.** Регистрируется синусовый

ритм с ЧСС менее 60 мин$^{-1}$, нередко — синусовая аритмия. Если ЧСС менее 40 мин$^{-1}$, то могут отмечаться стенокардия, артериальная гипотония, сердечная недостаточность или снижение уровня сознания.

2. **Лечение**
   - **а.** В отсутствие клинических проявлений лечения не требуется.
   - **б.** Если синусовая брадикардия вызывает нарушения гемодинамики и другие клинические проявления, назначают атропин (0,5–2,0 мг в/в), изопротеренол (1–4 мкг/мин), (табл. 7-1) или проводят ЭКС (см. гл. 8).

В. Предсердные экстрасистолы наблюдаются у людей любого возраста, в том числе у практически здоровых, но нередко служат признаком заболевания сердца. Возникновению экстрасистол может способствовать ишемия миокарда, перикардит, прием различных лекарственных средств, нарушения кислотно-основного или электролитного баланса и заболевания легких. Частоту экстрасистол могут также увеличить эмоциональный стресс, употребление кофеина, алкоголя или курение.

1. **Электрокардиографические признаки.** Предсердным экстрасистолам предшествует преждевременный зубец Р, который по форме может отличаться от нормального. Преждевременные комплексы QRS обычно не изменены. АВ проведение экстрасистол зависит от состояния проводящей системы. Поздние предсердные экстрасистолы могут проводиться нормально, а ранние ведут к удлинению интервала PQ или аберрантному внутрижелудочковому проведению (чаще всего по типу блокады правой ножки пучка Гиса). Очень ранние экстрасистолы могут блокироваться на уровне АВ узла или пучка Гиса, что имитирует остановку синусового узла или блокаду выхода. Предсердные экстрасистолы обычно разряжают синусовый узел; в результате интервал между эктопическим и последующим синусовым зубцами Р обычно равен интервалу между зубцами Р синусового ритма.
2. **Лечение**
   - **а. Бессимптомные** предсердные экстрасистолы без признаков устойчивой предсердной тахикардии (т. е. при длительности пароксизма менее 2 мин) не требуют антиаритмической терапии, кроме лечения основного заболевания или устранения провоцирующих факторов.
   - **б. Предсердные экстрасистолы, сопровождаемые клиническими проявлениями,** можно устранить антиаритмическими средствами класса Ia и Ic. Если в анамнезе были пароксизмы мерцательной аритмии или трепетания предсердий, следует одновременно назначить лекарственные средства, угнетающие АВ проведение (дигоксин, β-блокаторы, верапамил), для урежения сокращений желудочков в случае пароксизма. Экстрасистолы, возникающие под действием катехоламинов, хорошо поддаются монотерапии β-блокаторами.
   - **в.** Если предсердные экстрасистолы вызывают **мерцательную аритмию или трепетание предсердий,** одновременно назначают лекарственные средства, подавляющие экстрасистолию (класс Ia или Ic), и средства, урежающие ритм желудочков (сердечные гликозиды, β-блокаторы или верапамил).
   - **г.** Больным с предсердными экстрасистолами, которые вызывают **НЖТ,** устойчивую к препаратам, замедляющим проведение в АВ узле, назначают средства класса Ia и Ic. Их можно использовать

в виде монотерапии, если у больного нет пароксизмальной мерцательной аритмии.

Г. **Желудочковые экстрасистолы** могут быть обусловлены re-entry (повторный вход импульса) или патологическим автоматизмом клеток миокарда желудочков. Экстрасистолы отмечаются и у практически здоровых, и у лиц с заболеваниями сердца. Появлению желудочковой экстрасистолии способствуют нарушения электролитного и кислотно-основного баланса, гипоксия, эндокринные заболевания (например тиреотоксикоз) и прием лекарственных средств. Учащению экстрасистолии способствуют сердечные гликозиды, производные фенотиазина, трициклические антидепрессанты и антиаритмические средства. В отсутствие органического заболевания сердца желудочковая экстрасистолия, как правило, не увеличивает риск внезапной смерти. У больных ИБС, кардиомиопатиями и, вероятно, при пролапсе митрального клапана желудочковые экстрасистолы имеют значительно большую прогностическую значимость.

1. **Электрокардиографические признаки.** Желудочковые экстрасистолы регистрируются как преждевременные комплексы QRS, обычно отличающиеся от нормальных желудочковых комплексов по форме и ширине (> 0,12 с). Зубец Т, как правило, увеличен и направлен противоположно самому высокоамплитудному зубцу комплекса QRS. Комплексу QRS не предшествует преждевременный зубец Р, хотя может своевременно регистрироваться синусовый зубец Р. Ретроградный зубец Р иногда располагается за желудочковым комплексом, сливается с ним или не виден на обычной ЭКГ. Отличить желудочковые экстрасистолы от предсердных с аберрантным проведением не всегда возможно. В пользу желудочковой экстрасистолии свидетельствуют полная компенсаторная пауза, регистрация сливных комплексов и отличие направления начального отклонения QRS от направления в нормальных синусовых комплексах.
2. **Показания к лечению.** Цель лечения — уменьшение неприятных ощущений, вызванных экстрасистолией, и предупреждение пароксизмов устойчивой ЖТ или ФЖ.
   а. **Если цель лечения — только в уменьшении неприятных ощущений,** больных лечат эмпирически, ориентируясь на их самочувствие.
   б. Мнения о показаниях к лечению **бессимптомной желудочковой экстрасистолии** и **неустойчивой ЖТ** разноречивы. Назначать антиаритмические средства по поводу сложных желудочковых аритмий без клинических проявлений можно только после рассмотрения потенциальной опасности и вероятной пользы применения этих средств. Примерно у 30—40% больных, принимающих антиаритмические препараты, их приходится отменять из-за побочных явлений. Одна из опасностей, сопряженных с приемом антиаритмических средств — их аритмогенное действие, которое наблюдается у 5—15% больных. Желудочковые аритмии в отсутствие органических заболеваний сердца обычно не повышают риск внезапной смерти. Хотя у больных со сниженной сократимостью левого желудочка вероятность развития устойчивых желудочковых аритмий несколько выше, прогностическое значение желудочковых экстрасистол в отношении внезапной смерти очень невелико (*Circulation* 74:653, 1986). Данные о том, что эмпирическое антиаритмическое лечение снижает

Таблица 7-2. Электрокардиографическая диагностика НЖТ

Механизм тахикардии	Электрокардиографические проявления
Реципрокная АВ узловая тахикардия (re-entry в АВ узле)	Ретроградные Р часто не видны, так как совпадают с QRS, реже определяются после QRS с коротким RP (RP < 50% RR)
Ортодромная НЖТ с участием дополнительного пути проведения	Необычной формы ретроградные Р с коротким RP (RP < 50% RR), отрицательные Р в I отведении
Re-entry в предсердиях	Положительные Р в отведениях II, III, aVF (RP > 50% RR), PQ зависит от ЧСС
Re-entry в синусовом узле	Р — как при синусовом ритме (RP > 50% RR), PQ зависит от ЧСС
Автоматическая НЖТ	Положительные или отрицательные Р в отведениях II, III, aVF (RP > 50% RR), PQ зависит от ЧСС

частоту внезапной смерти, получены лишь в отдельных клинических исследованиях (*Am. J. Cardiol.* 66:451, 1990). У больных, перенесших инфаркт миокарда, успешное устранение желудочковых аритмий энкаинидом или флекаинидом сопровождалось повышением летальности в 3,6 раза по сравнению с летальностью при приеме плацебо (*N. Engl. J. Med.* 321:406, 1989). С учетом этих данных эмпирическая антиаритмическая терапия не рекомендуется.

3. **Лечение**
   - а. **Для неотложного** лечения желудочковых экстрасистол лучше всего применять в/в введение лидокаина или прокаинамида.
   - б. **Длительное** лечение проводят с помощью антиаритмических средств класса I. Бета-блокаторы и антагонисты кальция редко подавляют желудочковые экстрасистолы. В то же время из всех антиаритмических препаратов только β-блокаторы снижают частоту внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. Применение энкаинида и флекаинида у больных, перенесших инфаркт миокарда, противопоказано. Амиодарон относится к резервным средствам лечения устойчивых желудочковых аритмий, рефрактерных к другим антиаритмическим средствам.

Д. Пароксизмальная НЖТ наблюдается у больных любого возраста как с заболеваниями сердца, так и без них. В основе НЖТ чаще всего лежит механизм re-entry (тахикардии, обусловленные re-entry, называют реципрокными), обычно в АВ узле или с участием дополнительного пути проведения, хотя цепь re-entry может целиком находиться в синусовом узле или предсердиях; изредка НЖТ обусловлена повышенным автоматизмом. Реакция на лечение зависит от механизма аритмии (*Ann. Intern. Med.* 87:346, 1977).

1. **Электрокардиографические признаки** (табл. 7-2). ЧСС от 150 до 250 мин$^{-1}$; комплекс QRS обычно не деформирован, но иногда его форма изменяется вследствие аберрантного проведения.
   - а. **Re-entry в АВ узле (реципрокная АВ узловая тахикардия)** — самая частая причина НЖТ — на долю этой формы приходится 60% случаев НЖТ. Как показано на рис. 7-1, импульс возбуж-

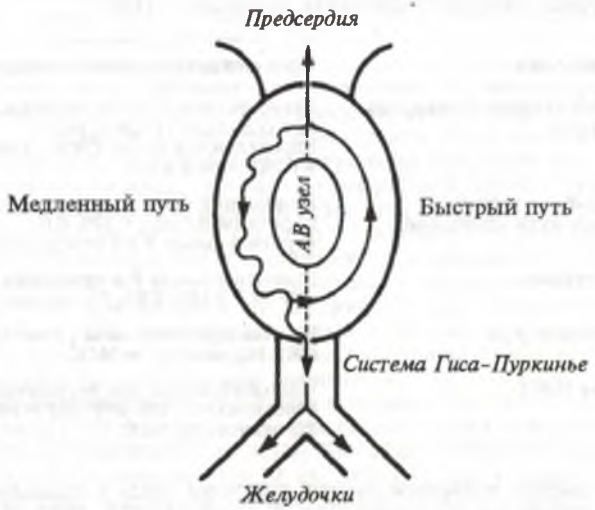


Рис. 7-1. Продольная диссоциация АВ узла на медленно проводящий и быстро проводящий пути. При типичной реципрокной АВ узловой тахикардии импульс проводится антероградно по медленному пути и ретроградно — по быстрому. Предсердия и желудочки возбуждаются почти одновременно.

дения циркулирует в АВ узле и прилежащих участках предсердия. Существует концепция, согласно которой re-entry в АВ узле возникает из-за его продольной диссоциации на два функционально разъединенных пути. Во время НЖТ импульс проводится антероградно по одному их этих путей и ретроградно — по другому. В результате предсердия и желудочки возбуждаются почти одновременно, поэтому **ретроградные зубцы Р сливаются с комплексами QRS и не видны на ЭКГ или регистрируются сразу же после комплексов QRS** (отрицательные в отведениях II, III, aVF; интервал RP < 50% RR). При блокаде в самом АВ узле цепь re-entry прерывается, но блокада на уровне пучка Гиса или ниже может и не повлиять на НЖТ. Однако подобные блокады встречаются редко, особенно у молодых больных, поэтому развитие АВ блокады во время НЖТ (без прерывания тахикардии) свидетельствует против реципрокной АВ узловой тахикардии.

6. **Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта (WPW)** — вторая по частоте причина НЖТ (примерно 25% случаев). Цепь re-entry включает предсердия, АВ узел, систему Гиса—Пуркинье, миокард желудочков и **дополнительный путь проведения.** НЖТ, в основе которой лежит re-entry с участием дополнительного пути, не может возникнуть при АВ блокаде. Существуют явные и скрытые дополнительные пути. По **явному пути** возбуждение распространяется антероградно во время синусового ритма; ЭКГ характеризуется наличием дельта-волны и укорочением интервала PQ (< 0,12 с), что отражает преждевременное возбуждение желудочков. Через **скрытый путь** импульсы проводятся только ретро-

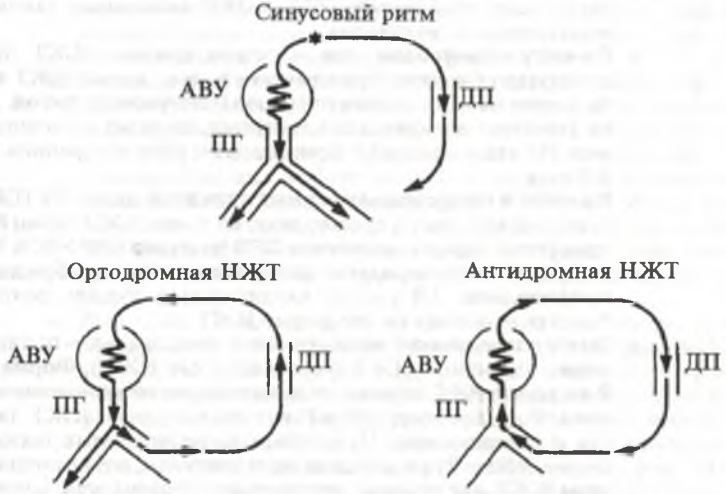


Рис. 7-2. АВ проведение при синдроме WPW. Во время синусового ритма антероградное проведение осуществляется одновременно через АВ узел (АВУ) и дополнительный путь (ДП). При ортодромной НЖТ импульс проводится через АВУ в антероградном направлении и по ДП — в ретроградном, а при антидромной НЖТ — наоборот: по ДП — в антероградном направлении, через АВУ — в ретроградном. (ПГ — пучок Гиса.)

градно, поэтому во время синусового ритма признаков предвозбуждения желудочков не отмечается: интервал PQ и комплекс QRS не изменены. **Ортодромная** НЖТ бывает как при явном, так и при скрытом дополнительном пути проведения и является самым частым вариантом НЖТ при синдроме WPW. Во время ортодромной НЖТ импульс проводится антероградно через АВ узел в желудочки, после чего возвращается ретроградно через дополнительный путь в предсердия (рис. 7-2). Поэтому **зубцы Р регистрируются сразу после комплексов QRS.** У большинства больных с ортодромной НЖТ дополнительный путь расположен слева, поэтому во время НЖТ сначала возбуждается левое предсердие, а затем правое, и **зубцы Р, как правило, отрицательны в I отведении.** Возбуждение распространяется по желудочкам нормально, поэтому дельта-волны нет и комплексы QRS не изменены, если не нарушено внутрижелудочковое проведение. **Антидромная** НЖТ встречается редко и только у больных с явным дополнительным путем проведения. На рис. 7-2 показано, что антероградное проведение к желудочкам осуществляется через дополнительный путь, а ретроградный возврат к предсердиям — через АВ узел. В результате зубцы Р регистрируются перед комплексами QRS, однако обнаружить зубцы Р из-за нарушений реполяризации бывает трудно. Во время антидромной НЖТ желудочки активируются только через дополнительный путь, поэтому на ЭКГ отмечается выраженная дельта-волна,

расширение комплексов QRS, и ЭКГ напоминает таковую при желудочковой тахикардии.

в. **Re-entry в синусовом узле** — редкая причина НЖТ. Импульс циркулирует внутри синусового узла, и во время НЖТ **зубцы Р по форме не отличаются от зубцов Р синусового ритма.** АВ узел не участвует в циркуляции импульса, поэтому величина интервала PQ или наличие АВ блокады зависят от внутренних свойств АВ узла.

г. **Re-entry в предсердиях** служит причиной около 5% НЖТ. Импульс циркулирует в предсердиях; во время НЖТ **зубец Р регистрируется перед комплексом QRS (интервал RP > 50% RR), что отражает антероградное распространение возбуждения по предсердиям.** АВ узел не входит в цепь re-entry, поэтому АВ блокада не влияет на эту форму НЖТ.

д. **Очаги повышенного автоматизма** в предсердиях — причина примерно 5% случаев НЖТ (автоматическая НЖТ). **Форма зубцов Р во время НЖТ зависит от локализации эктопического источника.** Форма первого зубца Р, который начинает НЖТ, такая же, как и последующих. Напротив, при реципрокных тахикардиях форма зубцов Р предсердной экстрасистолы, начинающей пароксизм НЖТ, как правило, отличается от формы остальных зубцов Р во время тахикардии. При автоматической НЖТ, как и при реципрокной синусовой НЖТ, АВ узел не участвует в патогенезе тахикардии, поэтому продолжительность интервала PQ или наличие АВ блокады обусловлены его внутренними свойствами.

2. **Лечение пароксизмов тахикардии**

а. **Экстренная электрическая кардиоверсия** (см. разд. «Электрическая кардиоверсия и дефибрилляция») показана для быстрого прекращения НЖТ, поддерживаемых механизмом re-entry, если во время пароксизма возникает стенокардия, артериальная гипотония, одышка или сердечная недостаточность.

б. **Вагусная стимуляция** может прерывать некоторые формы НЖТ, повышая парасимпатическую и подавляя симпатическую активность. **Особенно эффективна вагусная стимуляция при реципрокных НЖТ, если цепь re-entry включает синусовый или АВ узел.** Предпочтительный способ вагусной стимуляции — массаж каротидного синуса (см. п. **I.Г.3**).

в. **Аденозин** (табл. 7-4) вызывает кратковременную полную АВ блокаду и нередко преходящую остановку синусового узла. АВ блокада прерывает re-entry в АВ узле и ортодромную НЖТ. Вызванная аденозином кратковременная полная АВ блокада позволяет зарегистрировать у больных с НЖТ или трепетанием предсердий многочисленные последовательные зубцы Р. Препарат вводят быстро в периферическую вену в дозе 6–12 мг (при введении в центральную вену дозу уменьшают). Действие аденозина начинается через 15–30 с и продолжается несколько секунд. У большинства больных возникают приливы или ощущение давления в грудной клетке, продолжающиеся менее 1 мин.

г. **Верапамил** также удлиняет рефрактерный период АВ узла и прерывает реципрокную АВ узловую и ортодромную НЖТ. Верапамил может увеличить степень АВ блокады и замедлить ритм желудочков при автоматических НЖТ или НЖТ, вызванных re-entry в предсердиях. Препарат в дозе 5–10 мг вводят в/в в течение 2–3 мин. Людям пожилого возраста его вводят с

особой осторожностью. Верапамил противопоказан при артериальной гипотонии или АВ блокаде высокой степени (см. разд. «Антиаритмические препараты», п. **IV**).

д. Бета-адреноблокаторы эффективны для прерывания НЖТ, вызванных re-entry в синусовом или АВ узле. При пароксизме тахикардии, вызванной re-entry в предсердиях, или автоматической НЖТ, β-блокаторы снижают частоту сокращений желудочков. Доказана эффективность пропранолола и эсмолола в лечении НЖТ. Пропранолол в дозе 0,15 мг/кг вводят в/в со скоростью 1 мг/мин. Эсмолол, короткодействующий селективный β_1-адреноблокатор, реже вызывает бронхоспазм (дозы и способы применения описаны в разд. «Антиаритмические препараты», п. **II.Г**).

е. Дигоксин. Начальная доза 0,5–0,75 мг в/в или внутрь, при необходимости добавляют по 0,25 мг каждые 2 ч до максимальной дозы 1,5–2,0 мг. Для достижения терапевтического эффекта может потребоваться введение полной насыщающей дозы. На фоне дигитализации необходимо соблюдать осторожность при проведении массажа каротидного синуса, так как дигоксин усиливает чувствительность каротидных барорецепторов. Так же как верапамил и пропранолол, дигоксин замедляет проведение в АВ узле и **эффективен в лечении реципрокной АВ узловой тахикардии.** При других формах НЖТ дигоксин может вызвать уменьшение частоты сокращений желудочков.

ж. Хинидин и прокаинамид могут в обычных дозах прерывать любые формы НЖТ.

з. Плановую электрическую кардиоверсию или учащающую стимуляцию предсердий используют при отсутствии эффекта от других лечебных мероприятий. Реципрокные НЖТ прекращаются почти всегда, тогда как автоматическая НЖТ, как правило, не поддается этим воздействиям.

и. Лечение больных с синдромом WPW рассматривается в п. **VI.**

3. Профилактика пароксизмов НЖТ — часто более трудная задача, чем прекращение пароксизма. Профилактическую терапию выбирают с учетом механизма НЖТ, частоты пароксизмов, клинических проявлений и наличия органических заболеваний сердца. Больным, у которых пароксизмы возникают редко и протекают легко, целесообразнее назначить только антиаритмические средства для прекращения пароксизмов (с помощью однократного приема внутрь или в/в введения). При частых или тяжелых пароксизмах НЖТ лечение проводится постоянно.

а. Реципрокную АВ узловую тахикардию предотвратить бывает трудно. Лекарственные средства, замедляющие проведение в АВ узле (верапамил, β-блокаторы, дигоксин), эффективны в 70% случаях; они прежде всего подавляют антероградное проведение. В 30% случаев эффективна монотерапия такими средствами, как прокаинамид, хинидин, дизопирамид (они действуют на ретроградное проведение в АВ узле). Изредка эффективно сочетание препаратов обеих групп, хотя обычно оно снижает лечебное действие каждого из них в отдельности. Флекаинид эффективен почти у 70% больных и обычно хорошо переносится. Криодеструкция во время операции или радиочастотная деструкция одного из путей проведения в АВ узле через зонд-электрод может изменить структуру АВ узла и устранить тахикардию при

сохранении нормального АВ проведения (*N. Engl. J. Med.* 83:827, 1991). Опасность серьезных осложнений во время этих процедур сравнительно невелика, поэтому они могут эффективно заменить медикаментозное лечение.

б. Синдром WPW — см. п. **VI**.

в. Re-entry в синусовом узле часто удается предотвратить назначением β-блокаторов или антагонистов кальция.

г. Для предупреждения re-entry в предсердиях и автоматических НЖТ наиболее эффективны хинидин и прокаинамид. При высокой частоте сокращений желудочков дополнительно назначают препараты, угнетающие проведение в АВ узле.

д. Чтобы определить механизм аритмии и выработать оптимальный способ лечения, может потребоваться инвазивное (внутрисердечное) ЭФИ.

Е. Мерцательная аритмия бывает **постоянной и пароксизмальной** формы. **Постоянная** форма мерцательной аритмии обычно наблюдается у больных с органическим поражением сердца (ИБС, митральный порок) и хроническими обструктивными заболеваниями легких. **Пароксизмальная** мерцательная аритмия часто бывает при синдроме WPW, тромбоэмболии легочной артерии, тиреотоксикозе, злоупотреблении алкоголем, а иногда без видимой причины.

1. Электрокардиографические признаки. Предсердные комплексы отсутствуют, а интервалы RR различны (ритм «неправильно неправильный»); частота желудочковых сокращений колеблется от 160 до 200 мин$^{-1}$, если больной не принимает лекарственных средств, угнетающих проведение в АВ узле (дигоксин, β-блокаторы, верапамил). Массаж каротидного синуса ведет к кратковременному снижению ЧСС, но ритм, как правило, не нормализуется.

а. Мерцательная аритмия с **правильным желудочковым ритмом** дает основания предполагать, что это ускоренный ритм из АВ соединения, «медленная узловая тахикардия», вызванная гликозидной интоксикацией.

б. Медленный желудочковый ритм (< 120 мин$^{-1}$) в отсутствие медикаментозной терапии при мерцательной аритмии указывает на поражение АВ узла.

в. Мерцательная аритмия у больных с синдромом предвозбуждения желудочков может сопровождаться очень высокой ЧСС. На ЭКГ регистрируется выраженная тахикардия с неправильным ритмом и широкими желудочковыми комплексами.

2. Лечение

а. Экстренная электрическая кардиоверсия (см. разд. «Электрическая кардиоверсия и дефибрилляция») необходима больным с высокой ЧСС, а также при стенокардии, артериальной гипотонии, одышке или сердечной недостаточности.

б. При стабильной гемодинамике для снижения ЧСС используют дигоксин, верапамил, пропранолол или эсмолол (в/в или внутрь, в зависимости от клинической ситуации). Необходимо контролировать АД каждые 2—3 мин, перед введением каждой дозы пропранолола или верапамила и неоднократно — во время инфузии эсмолола. У большинства больных в течение 30 мин удается достичь снижения ЧСС. Пропранолол и эсмолол можно применять даже при сердечной недостаточности у больных с нарушениями наполнения левого желудочка (митральный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия). Поддерживающие дозы

дигоксина, верапамила или пропранолола должны быть достаточными для сохранения ЧСС в пределах 70–90 мин$^{-1}$ в покое. Часто используют сочетание этих препаратов. Для поддержания необходимой ЧСС нередко приходится назначать большие дозы дигоксина, и концентрация его в сыворотке настолько высока, что в других условиях она считается токсической. При использовании больших доз дигоксина необходим тщательный контроль за уровнем калия в сыворотке.

в. Решение о попытке восстановить синусовый ритм принимают с учетом следующих факторов: (1) размер левого предсердия (при передне–заднем размере левого предсердия по данным эхокардиографии > 4,5 см синусовый ритм редко сохраняется надолго); (2) длительность аритмии; (3) необходимость синусового ритма для стабилизации гемодинамики.

г. Плановое восстановление синусового ритма может быть выполнено медикаментозно; обычно его проводят в стационарных условиях, так как во время лечения больной должен находиться под мониторным наблюдением. Препараты класса Ia или Ic восстанавливают синусовый ритм примерно у 30% больных. Применение этих средств, кроме того, позволяет использовать при электрической кардиоверсии разряд меньшей энергии. **Перед тем, как назначить препараты класса Ia, нужно снизить ЧСС.** Эффективность в/в введения прокаинамида у больных с недавно возникшей мерцательной аритмией и нормальными размерами левого предсердия (по данным эхокардиографии) достигает 88%. После восстановления синусового ритма длительный прием антиаритмических средств класса Ia или Ic позволяет сохранить синусовый ритм почти у 70% больных, у которых нет выраженного увеличения левого предсердия. Если мерцательная аритмия сохраняется, можно попытаться восстановить синусовый ритм с помощью электрической кардиоверсии.

д. Причиной тахиаритмии с широкими комплексами может быть мерцательная аритмия при синдроме предвозбуждения желудочков. Вопросы лечения таких больных обсуждаются в п. **VI.Б.3**.

3. Показания к антикоагулянтной терапии

а. Плановая кардиоверсия (электрическая или медикаментозная). Во всех случаях, когда возможно, больной должен принимать **антикоагулянты** в течение 3 нед до кардиоверсии и 2–3 нед после восстановления синусового ритма (*Am. Heart J.* 104:617, 1982).

б. Больные, которым проведена **экстренная кардиоверсия,** особенно если в анамнезе были тромбоэмболии, а также больные с митральным пороком сердца должны (при отсутствии противопоказаний) принимать антикоагулянты в течение 2–3 нед после восстановления синусового ритма.

в. Постоянный прием антикоагулянтов показан больным с митральными пороками, кардиомиопатиями, левожелудочковой недостаточностью, а также больным старше 60 лет из-за повышенного риска инсульта в этой группе.

Ж. Трепетание предсердий наблюдается при тех же заболеваниях, что и мерцательная аритмия.

1. Электрокардиографические признаки. Частота сокращений предсердий — от 240 до 350 мин$^{-1}$. У некоторых больных, особенно с увеличением предсердий либо получающих антиаритмические средства класса Ia или Ic, частота предсердного ритма ниже. Частота

сокращений желудочков зависит от степени АВ блокады. Кратность проведения импульсов в АВ узле у больных, не получающих лекарственных средств, обычно составляет 2:1. Проведение 1:1 наблюдается сравнительно редко и представляет прямую угрозу для жизни. Вероятно, проведение 1:1 возможно при синдроме предвозбуждения желудочков или у больных, получающих препараты класса Ia или Ic без одновременного приема дигоксина, верапамила или β-блокаторов. Трепетание предсердий с проведением 1:1 иногда трудно отличить от желудочковой тахикардии из-за аберрантного проведения на желудочки. **Вагусные приемы** обычно замедляют частоту желудочковых сокращений, увеличивая степень АВ блокады; в результате, становятся заметными характерные волны трепетания. Это изменение частоты сокращений желудочков происходит одномоментно, как и последующий возврат к исходной ЧСС. Характерные **волны трепетания** лучше всего видны в отведениях II, III, aVF и V_1.

2. **Лечение**
   - **а.** Показания к **экстренной электрической кардиоверсии** те же, что и при мерцательной аритмии (см. п. **Е.2.а**).
   - **б.** У больных со **стабильной гемодинамикой** для снижения частоты сокращений желудочков можно использовать дигоксин, верапамил или β-блокаторы (пропранолол или эсмолол) по отдельности или в сочетании. Во время подготовки к плановой кардиоверсии необходим мониторинг ЭКГ, и если не удается достичь адекватного снижения ЧСС, а также при ухудшении состояния, необходима экстренная электрическая кардиоверсия.
   - **в.** Если трепетание предсердий **рефрактерно к медикаментозному лечению,** методом выбора служит **электрическая кардиоверсия.** Для восстановления синусового ритма в большинстве случаев достаточно разряда низкой энергии (50 Дж), а перевести трепетание предсердий в мерцательную аритмию (лечить которую обычно легче) можно даже разрядом 5—10 Дж. Если кардиоверсия противопоказана из-за АВ блокады высокой степени, гликозидной интоксикации или если трепетание предсердий рецидивирует и нужно оценить эффективность нескольких схем медикаментозной терапии, следует серьезно обдумать возможность применения учащающей (сверхчастой) стимуляции предсердий для прекращения пароксизма.
   - **г.** У больных с трепетанием предсердий и стабильной гемодинамикой можно пытаться восстановить синусовый ритм медикаментозно. Иногда эффективно **в/в введение прокаинамида** (см. разд. «Антиаритмические препараты», п. **I.А.4.б.2)**). Иногда восстановление ритма наблюдается после **приема** антиаритмических средств класса Ia или Ic, но назначать их можно **только после снижения частоты сокращений желудочков.**

3. **Политопная предсердная тахикардия** обычно наблюдается у больных с тяжелыми заболеваниями легких или сердца, часто на фоне острой дыхательной недостаточности. К факторам, способствующим возникновению политопной предсердной тахикардии, относятся гликозидная интоксикация, введение теофиллина, послеоперационный период, нарушения электролитного баланса, метаболические нарушения, отек легких, септицемия, гипоксемия и гиперкапния.
   1. **Электрокардиографические признаки.** Определяются не менее 3 различных форм эктопических зубцов Р; часто отмечаются коле-

бания продолжительности интервалов PQ, частота предсердного ритма — 100–200 мин$^{-1}$. Обычно обнаруживаются зубцы P без последующего комплекса QRS. При хаотическом предсердном ритме регистрируются те же изменения, но частота сокращений предсердий < 100 мин$^{-1}$.

2. **Лечение должно быть направлено прежде всего на устранение причины аритмии.** Особое внимание следует уделить выявлению легочной патологии. **Дигоксин редко оказывает благоприятное действие** и может быть опасен. Хотя верапамил и хинидин в поддерживающих дозах бывают эффективны, эти средства нельзя применять как первичное лечение, пока хотя бы частично не устранена причина аритмии. Пропранолол обычно снижает частоту желудочкового ритма, но, как правило, противопоказан из-за легочной патологии.

И. Аритмии, вызванные гликозидной интоксикацией (см. гл. 6).

К. Желудочковая тахикардия чаще всего наблюдается у больных ИБС, включая острый инфаркт миокарда, стенокардию напряжения и стенокардию Принцметала, а также у больных, перенесших инфаркт миокарда, особенно осложненный аневризмой левого желудочка. Кроме того, ЖТ нередко наблюдается при кардиомиопатиях, синдроме удлиненного интервала QT, метаболических нарушениях и вследствие токсического действия лекарственных средств. ЖТ бывает и у людей без органических заболеваний сердца. В большинстве случаев в основе ЖТ лежит re-entry; значительно реже — нарушения автоматизма.

1. **Электрокардиографические признаки.** ЖТ — это серия из трех и более последовательных широких (> 0,12 с) комплексов QRS с частотой 100–250 мин$^{-1}$ и смещением сегмента ST и зубца T в сторону, противоположную основному отклонению QRS. ЖТ подразделяют на две формы: устойчивую и неустойчивую. ЖТ считают устойчивой, если пароксизм продолжается более 30 с или сразу вызывает остановку кровообращения. Желудочковые комплексы мономорфны, полиморфны либо более или менее периодично изменяются по форме, как, например, полиморфная (torsades de pointes) или двунаправленная ЖТ. Предсердия активируются ретроградно, или возникает АВ диссоциация. Дифференциальная диагностика ЖТ и НЖТ с широкими комплексами на основе анализа обычной ЭКГ сложна, а иногда и невозможна. Введение верапамила в качестве «диагностической пробы» может вызвать артериальную гипотонию и поэтому не должно применяться. Признаки ЖТ следующие (*Circulation* 72:1, 1985).
   - **а.** Расширение комплекса QRS (≥ 0,14 с).
   - **б.** Отклонение электрической оси сердца влево.
   - **в.** АВ диссоциация.
   - **г.** Монофазный или двухфазный комплекс QRS, характерный для блокады правой ножки пучка Гиса с отклонением электрической оси сердца влево и отношением зубцов S/R ≥ 1 в отведении V_6. Эти критерии не могут служить ориентиром при исходном отклонении электрической оси влево во время синусового ритма. Если комплекс QRS имеет форму, характерную для блокады левой ножки пучка Гиса, применяют следующие дополнительные критерии (*Am. J. Cardiol.* 61:1279, 1988).
     1) Ширина зубца R в отведениях V_1 или V_2 > 30 мс.
     2) Наличие зубца Q в отведении V_6.

3) Интервал от начала комплекса QRS до нижней точки зубца S в отведениях V_1 или V_2 > 60 мс.

4) Зазубренность нисходящего колена зубца S в отведениях V_1 или V_2.

Иногда нужна регистрация внутрисердечной электрограммы.

2. Лечение пароксизмов ЖТ

а. Если устойчивая ЖТ осложняется артериальной гипотонией, сердечной недостаточностью, одышкой или стенокардией, необходима **экстренная кардиоверсия.** Если не определяется пульс, проводят кардиоверсию разрядом 200 Дж, и, если ЖТ сохраняется, — повторно разрядом 360 Дж. В менее критических ситуациях сначала применяют синхронизированный разряд 50 Дж, а при отсутствии эффекта постепенно увеличивают энергию последующих разрядов. Одновременно начинают в/в введение лидокаина (при показаниях — прокаинамида или бретилия).

б. Если больной хорошо переносит устойчивую ЖТ, то для прекращения пароксизма используют следующие антиаритмические средства (в случае внезапного ухудшения состояния показана экстренная кардиоверсия).

1) **Лидокаин.** Первую дозу (1 мг/кг) вводят в/в быстро; при необходимости — повторно по 0,5 мг/кг каждые 8—10 мин до общей дозы 3 мг/кг. Одновременно с быстрым струйным введением начинают в/в инфузию со скоростью 2 мг/мин.

2) **Прокаинамид** — второй по значимости препарат. Насыщающая доза — 1500 мг, разведенная в 150 мл 5% глюкозы или физиологического раствора. Раствор вводят в/в со скоростью 50 мг/мин до достижения максимальной дозы 15 мг/кг. После этого начинают постоянную в/в инфузию со скоростью 2—4 мг/мин. Необходимо проводить мониторинг АД, так как возможно резкое его снижение. АД обычно нормализуется после уменьшения скорости инфузии.

3) Если описанные выше меры не дали желаемого результата, может оказаться эффективным введение **бретилия.** Начальную дозу 5—10 мг/кг, разведенную в 5% глюкозе (в соотношении 1:4), вводят в/в в течение 8—10 мин, затем проводят длительную инфузию со скоростью 1—2 мг/мин. Нередки побочные явления: тошнота, рвота, артериальная гипотония.

4) При необходимости указанные средства вводят в течение нескольких суток. Следует контролировать концентрацию препаратов в сыворотке и поддерживать ее в диапазоне терапевтического действия. Особое внимание следует уделить факторам, способствующим развитию интоксикации, таким, как печеночная, почечная или сердечная недостаточность, метаболические и электролитные нарушения.

в. Для прекращения ЖТ может быть использована учащающая или урежающая **стимуляция желудочков.** Эту процедуру должен выполнять только медицинский персонал, имеющий соответствующий опыт.

3. Длительное лечение (табл. 7-3). С целью оценки эффективности препаратов, назначаемых для длительного лечения устойчивой ЖТ, за исключением ЖТ, развившейся в пределах 72 ч от начала острого инфаркта миокарда (см. п. **VII**), рекомендуется использовать инвазивное ЭФИ.

а. Класс Ia. Обычно для предотвращения пароксизмов ЖТ в пер-

вую очередь используют хинидин, прокаинамид, дизопирамид, нередко в высоких дозах. К сожалению, при лечении этими средствами вероятность предотвращения пароксизмов ЖТ не превышает 35%. Морицизин — сравнительно новое антиаритмическое средство, обладающее свойствами, характерными для препаратов класса Ia и Ib. Если ЖТ рефрактерна к одному из этих средств, маловероятно, что другие препараты того же класса окажутся эффективными.

б. **Класс Ib и Ic.** Мексилетин, токаинид, флекаинид и пропафенон служат альтернативой препаратам класса Ia в лечении ЖТ. Комбинация мексилетина и хинидина нередко эффективна, даже если каждое из этих средств в отдельности не дает эффекта. Пропафенон обладает свойствами β-блокатора и может вызвать сердечную недостаточность или бронхоспазм.

в. **Амиодарон** — очень эффективное антиаритмическое средство, которое, к сожалению, при длительном приеме оказывает выраженное токсическое действие. Амиодарон рассматривают как резервное средство для лечения больных с устойчивой ЖТ, рефрактерной к другим антиаритмическим препаратам.

г. **Бета-адреноблокаторы** обычно не эффективны в профилактике ЖТ, обусловленной re-entry, но могут предотвратить ЖТ, вызываемую катехоламинами или ишемией миокарда.

д. **Стимуляция желудочков** нередко позволяет предотвратить брадизависимые ЖТ, но если исходная ЧСС больного > 60 мин$^{-1}$, стимуляция обычно неэффективна.

е. Некоторые **хирургические способы лечения** (иссечение аневризмы или зоны рубца) с использованием предоперационного внутриполостного картирования желудочков эффективны у части больных с ЖТ, рефрактерной к медикаментозной терапии.

ж. **Имплантируемые дефибрилляторы** существенно снижают летальность при угрожающих жизни желудочковых аритмиях (*J. Am. Coll. Cardiol.* 13:1353, 1989). Дефибриллятор имплантируют больным, пережившим остановку сердца, или больным с повторными пароксизмами устойчивой ЖТ, не связанной с острым инфарктом миокарда и рефрактерной к медикаментозной терапии. Имплантация этих устройств не показана, если причина ЖТ устранима (например гипокалиемия), или если пароксизмы ЖТ возникают очень редко. Разряды дефибриллятора болезненны и не всегда успевают предотвратить обмороки. Лишние электрические разряды могут быть спровоцированы неустойчивой ЖТ, пароксизмом мерцательной аритмии или НЖТ и синусовой тахикардией, если ЧСС превышает частоту, запрограммированную как критерий для разряда. Для имплантации устройства необходима ограниченная торакотомия. Когда есть необходимость в постоянной ЭКС, следует имплантировать биполярный электрод, так как стимулы униполярного водителя ритма мешают дефибриллятору распознавать аритмии.

4. **Полиморфная ЖТ**

а. **Электрокардиографические признаки.** Полиморфная ЖТ — редкая форма ЖТ, при которой амплитуда желудочковых комплексов изменяется по типу синусоиды, причем комплексы минимальной амплитуды соединяют фазы противоположной полярности (*Prog. Cardiovasc. Dis.* 33:115, 1988). Частота желудочкового ритма — 160–280 мин$^{-1}$.

Таблица 7-3. Дозы антиаритмических средств класса I

Препарат	Период полувыведения (ч)		Путь метаболизма	Дозы для приема внутрь[а]	Дозы для в/в введения[а]
	Норма	ТСБП			
Класс Ia					
Прокаинамид	3–6	6–59	почки 76–93% печень 7–24%	250–1000 мг каждые 3 ч пролонгированные формы – каждые 6 ч	100 мг каждые 5 мин или 50 мг/мин до 15 мг/кг; затем 2–6 мг/мин
Хинидин	5–7	5–14	печень 80–90% почки 10–20%	Сульфат – 200–400 мг каждые 6 ч; полигалактуронат – 275–550 мг каждые 8–12 ч; глюконат – 324–648 мг каждые 8–12 ч	–
Дизопирамид	4–10	10–18	почки 90%; печень 10%	100–200 мг каждые 6–8 ч	–
Морицизин	1–6	?	печень 99% почки 39% (метаболиты)	100–300 мг каждые 8 ч	–
Класс Ib					
Лидокаин	1–2	1–3	печень 90% почки 10%	–	1 мг/кг; повторно 0,5 мг/кг каждые 8–10 мин, до 3 мг/кг; затем 2 мг/мин
Мексилетин	8–10	9–13	печень 85–90% почки 10–15%	200–400 мг каждые 8 ч	–
Токаинид	10–14	27	печень 25%; почки 20–40%	300–800 мг каждые 8 ч	–
Класс Ic					
Флекаинид	12–27	26	почки 35%; печень 65%	100–200 мг каждые 12 ч	–
Пропафенон[б]	2–32	?	печень, почки	150–300 мг каждые 8 ч	–

ТСБП – терминальная стадия болезни почек.

[а] При нарушении функции печени или почек необходима коррекция доз.

[б] В обычных дозах обладает умеренно выраженными свойствами β-блокатора. Период полувыведения у больных со сниженным метаболизмом (7% в популяции) значительно увеличен.

б. Этиология. Полиморфная ЖТ обычно наблюдается у больных с брадикардией или желудочковой бигеминией с компенсаторными паузами и начинается, как правило, с желудочковой экстрасистолы, попадающей на зубец Т. Обычно удлинение корригированного интервала QT (QT_c) отмечается еще до появления тахикардии (верхний предел нормы интервала QT_c равен 0,46 с для мужчин и 0,47 с для женщин). Однако на отдельных ЭКГ интервал QT_c может быть нормальным. Производные фенотиазина и трициклические антидепрессанты наряду с некоторыми антиаритмическими средствами могут удлинять интервал QT_c и вызывать полиморфную ЖТ: чаще всего полиморфную ЖТ вызывает хинидин, иногда — прокаинамид, дизопирамид, амиодарон и соталол. К числу других причин относятся гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия, жидкие белковые диеты, ишемия миокарда и кардиомиопатия. Полиморфная ЖТ может явиться причиной обмороков и внезапной смерти больных с врожденными синдромами удлинения QT. Внутричерепные кровоизлияния также могут вызывать удлинение интервала QT_c, однако полиморфная ЖТ в этих случаях бывает редко.

в. Лечение. Полиморфная ЖТ характеризуется повторными пароксизмами неустойчивой тахикардии, однако в случаях перехода в устойчивую форму она может привести к смерти больного. Часто достаточно отмены лекарственного средства, вызвавшего аритмию, и коррекции электролитных нарушений. Если тахикардия становится устойчивой и непрекращающейся или вызывает нарушения гемодинамики, требуются более активные мероприятия. Восстановление синусового ритма и подавление ЖТ может быть достигнуто с помощью в/в введения **магния сульфата** в дозе 2 г (например 10 мл 20% раствора) в течение 1 мин (*Circulation* 77:392, 1988). При необходимости сульфат магния вводят повторно через 5 мин в той же дозе, а затем начинают его инфузию со скоростью 3–20 мг/мин. Сульфат магния эффективен даже при нормальном уровне магния в крови. Необходимо наблюдать за уровнем магния и признаками интоксикации. Брадизависимая полиморфная ЖТ обычно вызвана препаратами, удлиняющими интервал QT, или электролитными нарушениями. В подобных случаях для предупреждения повторных пароксизмов можно использовать временную ЭКС или изопротеренол, чтобы увеличить ЧСС до 90–120 мин$^{-1}$, однако при тяжелой ИБС эти методы требует особой осторожности. Иногда пароксизм удается устранить введением лидокаина, фенитоина или бретилия. Бета-блокаторы эффективны при врожденных синдромах удлинения QT, но при полиморфной ЖТ, спровоцированной медикаментами, их применение опасно. Противопоказаны препараты класса Ia. Если не удается предупредить пароксизмы медикаментозными средствами, следует имплантировать дефибриллятор.

Л. Фибрилляция желудочков — см. гл. 8.

III. Приступы Морганьи—Эдемса—Стокса (МЭС) возникают вследствие ишемии головного мозга при внезапном уменьшении сердечного выброса, обусловленном нарушениями ритма сердца или снижением ЧСС. Причиной их могут быть ЖТ, ФЖ, полная АВ блокада и преходящая асистолия. Приступы МЭС иногда бывают при СССУ (см. п. **IV**), гиперчувствительности каротидного синуса (см. п. **V**) и синдроме обкрадывания

головного мозга. Симптомы нарушения сознания появляются через 3–10 с после остановки кровообращения. Приступы обычно наступают внезапно, редко продолжаются более 1–2 мин, и, как правило, не влекут за собой неврологических осложнений. Острый инфаркт миокарда или нарушения мозгового кровообращения могут быть как причиной, так и следствием приступов МЭС. В начале приступа больной внезапно бледнеет и теряет сознание, а после восстановления сознания часто появляется выраженная гиперемия кожи. Определить причину приступов нередко позволяет амбулаторный мониторинг ЭКГ. Если причиной приступов являются тахиаритмии, необходимо назначить соответствующие антиаритмические препараты. Если приступы возникают вследствие брадикардии (чаще всего при полной АВ блокаде), показана постоянная ЭКС. Если приступ МЭС вызван полной АВ блокадой с медленным замещающим желудочковым ритмом, **для неотложного лечения можно использовать в/в введение изопротеренола или адреналина** (см. табл. 7-1) с целью повышения ЧСС. Предпочтительно применять изопротеренол, так как он обладает более выраженным положительным хронотропным действием, реже вызывает желудочковые аритмии и не приводит к чрезмерному подъему АД. Больным с длительными или повторными брадиаритмиями может потребоваться **временная или постоянная ЭКС.**

IV. **Синдром слабости синусового узла** включает множество различных нарушений образования и проведения импульсов, в том числе выраженную синусовую брадикардию, остановку синусового узла, синоатриальную блокаду, дисфункцию АВ узла и пароксизмальные наджелудочковые тахиаритмии. СССУ нередко обусловлен ИБС, ревматическими пороками сердца, артериальной гипертонией, а иногда и не имеет явной связи с органическим поражением сердца. Следует проводить дифференциальный диагноз с синусовой брадикардией, обусловленной повышением тонуса блуждающего нерва, которая нередко бывает в покое у лиц пожилого возраста и у физически хорошо тренированных людей. СССУ может проявляться мерцательной аритмией (брадисистолическая форма), резко выраженной брадикардией, а также увеличением времени восстановления функции синусового узла после предсердных экстрасистол или пароксизмальных наджелудочковых аритмий.

Причина клинических проявлений СССУ (слабость, головокружение, обмороки, стенокардия, одышка) — длительные периоды асистолии, вызванные остановкой синусового узла, брадиаритмиями и преходящей АВ блокадой. Если заболевание сопровождается клиническими проявлениями, диагноз часто устанавливают на основании результатов суточного мониторинга ЭКГ. Больные с СССУ не находятся под большой угрозой внезапной смерти; в отсутствие клинических проявлений они вообще не нуждаются в лечении. **Постоянная ЭКС показана только тем, у кого нарушения ритма сердца, выявленные с помощью суточного мониторинга ЭКГ, сопровождаются клиническими проявлениями** (если причиной симптомов не является прием лекарственного средства, отмена которого может их устранить).

Для **синдрома тахикардии-брадикардии** характерно чередование высокой и низкой ЧСС. Пароксизмы наджелудочковых аритмий, чаще всего мерцательной аритмии, могут чередоваться с длительными периодами дисфункции синусового и/или АВ узла. Нередко меры, направленные на предупреждение или лечение предсердных тахиаритмий, приводят к усугублению брадиаритмий. В таких случаях перед началом медикаментозного лечения тахиаритмий может потребоваться имплантация электрокардиостимулятора.

V. Синдромом гиперчувствительности каротидного синуса называют его повышенную реактивность в ответ на стимуляцию. Клинически этот синдром проявляется в двух формах: (1) **кардиальной,** при которой массаж каротидного синуса вызывает асистолию > 3 с и (2) **сосудистой,** при которой массаж каротидного синуса не приводит к снижению ЧСС, тогда как вследствие вазодилатации падает систолическое АД (диагностически значимо снижение АД ≥ 50 мм рт. ст. или ≥ 30 мм рт. ст. с характерными клиническими проявлениями). У некоторых больных сочетаются обе формы гиперчувствительности каротидного синуса. При обеих формах бывают предобморочные состояния и обмороки как реакция на массаж каротидного синуса, резкий поворот или запрокидывание головы. Поскольку это нарушение часто встречается у пожилых людей и не сопровождается клинической симптоматикой, до начала лечения им следует проводить диагностические исследования (массаж каротидного синуса). Если клинические проявления отсутствуют, лечения не требуется; больным с редко возникающими и минимальными проявлениями достаточно избегать резких движений головой и не носить тугих воротников. При выраженной симптоматике лечение зависит от формы заболевания: **кардиальная** форма требует постоянной ЭКС, **сосудистая** поддается лечению значительно хуже. Иногда помогает назначение минералокортикоидов, а в тяжелых случаях — хирургическая денервация каротидного синуса. Атропин быстро устраняет брадикардию, но не предотвращает вазодилатацию. Сердечные гликозиды, β-блокаторы, метилдофа и клонидин могут усилить гиперчувствительность каротидного синуса и усугубить клинические проявления; их следует избегать.

VI. Синдром WPW — наиболее распространенная форма предвозбуждения желудочков; в основе синдрома WPW лежит наличие дополнительного пути проведения — пучка Кента, соединяющего предсердия и желудочки (*Curr. Probl. Cardiol.* 13(4), 1988). У большинства больных с синдромом WPW заболевания сердца отсутствуют, хотя у некоторых с помощью эхокардиографии выявляют аномалию Эбштейна, гипертрофическую кардиомиопатию и другие врожденные заболевания. Примерно в 50% случаев при синдроме предвозбуждения желудочков возникают тахиаритмии, механизм которых схематично изображен на рис. 7-2. Чаще всего бывает **ортодромная** реципрокная НЖТ, при которой импульс проводится антероградно по АВ узлу, а ретроградно по пучку Кента. При редко встречающейся **антидромной** НЖТ импульс циркулирует в противоположном направлении: антероградно — по пучку Кента, ретроградно — по АВ узлу. Примерно в 15–20% случаев бывает пароксизмальная **мерцательная аритмия,** создающая особые сложности для лечения. В отличие от АВ узла дополнительный путь проведения не способен замедлять проведение при увеличении ЧСС. В результате ускоренного антероградного проведения по дополнительному пути при пароксизме мерцательной аритмии ЧСС иногда превышает 300 мин$^{-1}$. У таких больных могут возникнуть резкие нарушения гемодинамики с исходом в ФЖ. **Скрытые дополнительные пути способны проводить импульсы только в ретроградном направлении.** Поэтому у больных со скрытыми дополнительными путями возможна только ортодромная НЖТ, а антидромная НЖТ и мерцательная аритмия с проведением через дополнительный путь возникнуть не могут.

А. Электрокардиографическая диагностика

1. При наличии явного дополнительного пути на фоне **синусового ритма** имеются признаки предвозбуждения желудочков. Сливные желудочковые комплексы возникают вследствие того, что импульс

возбуждения проводится по двум путям: через АВ узел и по дополнительным путям (см. рис. 7-2). Интервал PQ укорочен (< 0,12 с). Комплекс QRS расширен; начальная, сравнительно пологая, часть QRS носит название дельта-волны. Сегмент ST и зубцы T направлены дискордантно по отношению к главным векторам дельта-волны и комплекса QRS. ЭКГ может напоминать блокаду ножек пучка Гиса или изменения, характерные для инфаркта миокарда или гипертрофии желудочков (*Am. J. Cardiol.* 59:1093, 1987). Скрытые дополнительные пути при синусовом ритме не влияют на ЭКГ.

2. **Ортодромная и антидромная НЖТ** (см. п. **II.Д.1.б**).
3. **Мерцательная аритмия** с антероградным проведением через дополнительный путь проявляется в виде выраженной тахиаритмии с неправильным ритмом и широкими комплексами QRS, напоминающими таковые при ЖТ.

Б. Лечение

1. **При бессимптомном течении** антиаритмическую терапию назначают не всем. Результаты пробы с физической нагрузкой помогают оценить риск опасных для жизни аритмий. Если при повышении ЧСС внезапно исчезают признаки предвозбуждения желудочков, это указывает на относительно длинный рефрактерный период дополнительного пути при антероградном проведении; вероятность высокой ЧСС во время пароксизма мерцательной аритмии у таких больных невелика. Если предвозбуждение желудочков при достижении максимальной ЧСС проявляется все более отчетливо, это говорит об относительно коротком рефрактерном периоде дополнительного пути проведения. Однако этот признак недостаточно надежен в выявлении больных, у которых может развиться пароксизм мерцательной аритмии с опасно высокой ЧСС. Решая вопрос о необходимости лечения больных без клинических проявлений синдрома WPW, но со стойкими признаками предвозбуждения желудочков, следует иметь в виду, что лечение может быть более опасным, чем сама болезнь.
2. **Пароксизмы ортодромной и антидромной НЖТ** лечат препаратами, замедляющими АВ проведение (аденозин, дигоксин, β-блокаторы или верапамил) или проведение по дополнительному пути (прокаинамид, лидокаин). В связи с тем, что ортодромные и антидромные НЖТ иногда трансформируются в мерцательную аритмию, в распоряжении врача должен быть дефибриллятор, чтобы в случае необходимости провести экстренную кардиоверсию. Это особенно важно, если используют средства, блокирующие проведение в АВ узле. Медикаментозные средства для длительного профилактического лечения лучше всего выбирать под контролем ЭФИ, особенно если предыдущие пароксизмы НЖТ сопровождались нарушениями гемодинамики, обмороками или были пароксизмы мерцательной аритмии с высокой ЧСС. Если возможен только эмпирический подбор терапии, предпочтение отдают антиаритмическим средствам класса Ia, Ic или β-блокаторам. Добавление к препаратам класса Ia или Ic средств, блокирующих проведение в АВ узле, не всегда повышает эффективность лечения.
3. Больным с **пароксизмальной мерцательной аритмией** и высокой частотой желудочковых сокращений угрожает ФЖ. Поэтому мерцательная аритмия в сочетании с высокой ЧСС относится к состояниям, требующим экстренной кардиоверсии. Для лечения пароксизмов мерцательной аритмии с умеренным повышением ЧСС

в/в вводят прокаинамид, который замедляет проведение по дополнительному пути. Для профилактического лечения применяют и другие средства класса Ia или Ic. Дигоксин и верапамил могут повысить ЧСС при мерцательной аритмии, и их нельзя назначать больным с синдромом WPW, у которых вероятны пароксизмы мерцательной аритмии. Пропранолол лишен этого свойства, и его можно назначать, соблюдая осторожность.

4. Для устранения устойчивых тахиаритмий, рефрактерных к медикаментозной терапии или сопровождаемых выраженными нарушениями гемодинамики, проводят кардиоверсию. В некоторых случаях НЖТ, рефрактерные к антиаритмическим средствам, удается прервать с помощью учащающей или урежающей ЭКС.
5. **Радиочастотная деструкция** дополнительных путей проведения через вводимые чрескожно катетеры—электроды получила в последние годы широкое распространение; она проводится во время внутрисердечного ЭФИ. Это безопасный и эффективный неоперативный способ лечения синдрома предвозбуждения желудочков. Успешной деструкции дополнительных путей удается достичь более чем у 95% больных (*N. Engl. J. Med.* 324:1605, 1991). Показаниями к радиочастотной деструкции дополнительных путей служат: (1) устойчивая НЖТ, рефрактерная к медикаментозному лечению; (2) непереносимость антиаритмических средств и (3) опасность внезапной смерти вследствие мерцательной аритмии с высокой ЧСС. Деструкция дополнительных путей проведения у молодых больных представляет также хорошую альтернативу пожизненной медикаментозной терапии.

VII. Программируемая ЭКС. Для ЭФИ используют эндокардиальные электроды, позволяющие регистрировать внутрисердечную электрограмму и проводить программируемую ЭКС, что дает возможность всесторонне исследовать сложные наджелудочковые и желудочковые аритмии. Основные показания к ЭФИ следующие: (1) определение механизма тахиаритмии; (2) выбор эффективного антиаритмического средства; (3) определение анатомического субстрата аритмии при подготовке к хирургическому лечению; (4) исследование нарушений проводимости и (5) оценка эффективности радиочастотной деструкции. К осложнениям ЭФИ относятся смерть (0,06%), перфорация сердца (0,2%), массивное кровотечение (0,05%), повреждения артерий (0,1%), тромбоз магистральных вен (0,2%) (*Circulation* 73:II-28, 1986).

С помощью ЭФИ можно точно определить механизм НЖТ. Программируемая ЭКС вызывает реципрокные НЖТ у 90—95% больных, у которых пароксизмы сопровождаются клиническими проявлениями. После того как, механизм тахикардии выяснен, можно провести деструкцию субстрата аритмии. Катетер устанавливают в области аритмогенного участка и производят селективное разрушение этого участка с помощью радиочастотного воздействия. Диаметр зоны коагуляционного некроза не превышает 5 мм, поэтому существенного повреждения здоровых тканей удается избежать.

ЭФИ также применяют для выяснения природы и особенностей желудочковых тахиаритмий (*Circulation* 72:1, 1985). Программируемая ЭКС воспроизводит устойчивую ЖТ или ФЖ у 75% больных, реанимированных после внезапной смерти, и у 95% больных с устойчивой мономорфной ЖТ. Пока неясно, может ли программируемая ЭКС помочь в выявлении больных с высоким риском внезапной смерти среди лиц с неустойчивой ЖТ. Обычно первое ЭФИ проводят в отсутствие антиаритмической

терапии, чтобы выяснить, можно ли вызвать воспроизводимую аритмию. После этого тем, у кого программируемая ЭКС вызывает ЖТ, пытаются повторно вызвать ее на фоне приема антиаритмических средств, причем полученные данные сопоставляют с концентрацией лекарственного вещества в крови. Если на фоне антиаритмического лечения не удается вызвать устойчивую ЖТ, то велика вероятность успеха: при такой тактике пароксизмы ЖТ в течение 2 лет возникают только у 10% больных. Если же во время повторного ЭФИ удается вызвать ЖТ, то прогноз существенно хуже: пароксизмы ЖТ возникают в течение 2 лет у 50% больных (C. Gottleib and M. E. Josephson. The Preference of Programmed Stimulation—Yuided Therapy for Sustained Ventricular Arrhythmias. In P. Brugada, J. J. Wellens (eds.), *Cardiac Arrhythmias: Where To Go From Here?* Mount Kisko: Futura. 1987. pp. 421—434). Больным, пережившим внезапную смерть, причиной которой были пароксизмы ЖТ или ФЖ, угрожают повторные пароксизмы желудочковых тахиаритмий, даже если их не удается вызвать искусственно. В таких случаях эмпирическая антиаритмическая терапия не снижает смертность и даже может ее увеличить. Таким больным показана имплантация дефибриллятора.

Антиаритмические препараты

Правильный выбор антиаритмического препарата бывает труден, так как не существует универсальных, всегда эффективных, средств, и все они достаточно токсичны. Предпочтительнее использовать один препарат в минимальной дозе, потому что одновременное назначение нескольких из них может усилить токсическое действие, не обеспечивая ожидаемого повышения эффективности. Однако если монотерапия неэффективна, то бывает полезно добавить второй препарат. Число антиаритмических средств постоянно растет; их классифицируют в соответствии с электрофизиологическим действием на изолированные клетки миокарда (*J. Clin. Pharmacol.* 24:129, 1984). Антиаритмические средства класса I блокируют быстрые натриевые каналы, к классу II относят β-адреноблокаторы, средства класса III замедляют реполяризацию, класс IV представлен антагонистами кальция. Препараты классов I и III могут быть эффективны в подавлении сложных желудочковых аритмий. Однако они обладают и аритмогенным действием: например, энкаинид и флекаинид, как показало масштабное исследование действия антиаритмических препаратов (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), увеличивают смертность больных, перенесших инфаркт миокарда, которым эти средства назначали для лечения желудочковых аритмий (см. разд. «Принципы диагностики и лечения», п. **II.Г.2.б**). Поэтому лечить антиаритмическими средствами больных с бессимптомными желудочковыми аритмиями не рекомендуют: прогноз от этого не улучшается. Больным с желудочковыми аритмиями, сопровождаемыми выраженными клиническими проявлениями, а также устойчивой ЖТ или эпизодами ФЖ, в качестве лекарственных средств первого ряда обычно назначают препараты класса Ia, а другие средства оставляют в резерве. Угрожающие жизни желудочковые аритмии требуют проведения ЭФИ для подбора эффективной антиаритмической терапии.

I. Препараты класса I (см. табл. 7-3). Эти лекарственные вещества связываются с натриевыми каналами и препятствуют входу ионов Na^+ в клетку во время фазы 0 потенциала действия, что приводит к уменьшению

скорости проведения. Лекарственные средства класса I дополнительно подразделяют в зависимости от продолжительности их воздействия на натриевые каналы и, соответственно, на деполяризацию: средства класса Ia оказывают действие промежуточной продолжительности; Ib — кратковременное действие; Ic — действие максимальной продолжительности. Кроме того, хинидин, дизопирамид и прокаинамид удлиняют период реполяризации, а морицизин и средства класса Ib имеют тенденцию этот период укорачивать.

А. Препараты класса Ia: хинидин, прокаинамид, дизопирамид и морицизин

1. Токсичность и меры предосторожности. Препараты класса Ia имеют ряд побочных эффектов, которые усиливаются при сочетании с другими антиаритмическими средствами.

а. Аритмогенное действие присуще всем средствам класса Ia. Повышение концентрации лекарственных веществ в сыворотке сопровождается расширением комплекса QRS и удлинением QT_c, что отражает прогрессирующее угнетение проводимости и замедление реполяризации. Токсические дозы часто вызывают парадоксальное повышение автоматизма волокон Пуркинье, что ведет к возникновению необычных желудочковых аритмий. Удлинение интервала QT, ведущее к полиморфной ЖТ, отмечается у 1—3% больных, принимающих хинидин, прокаинамид или дизопирамид. При удлинении QT_c ($QTc = QT/\sqrt{RR}$) более чем на 25% препарат нужно отменить.

б. Иногда возникает синоатриальная блокада, АВ блокада, внутрижелудочковая блокада или асистолия. Препараты класса Ia нельзя назначать больным с АВ блокадой 2—3 степени без предварительной установки временного или постоянного электрокардиостимулятора. Особая осторожность необходима при СССУ и блокадах ножек пучка Гиса. При расширении комплекса QRS более чем на 50% (или на 25% при исходно нарушенной внутрижелудочковой проводимости) препараты класса Ia нужно отменить.

в. Ухудшение сократимости миокарда у больных с исходно сниженной сократительной функцией левого желудочка наблюдается при использовании лекарственных средств класса Ia, особенно — дизопирамида. При сердечной недостаточности дизопирамид противопоказан.

г. Повышение частоты сокращений желудочков при мерцательной аритмии или трепетании предсердий. Препараты класса Ia угнетают внутрипредсердную проводимость, но оказывают непрямой ваголитический эффект на проведение в АВ узле. В результате урежается предсердный ритм, больше предсердных импульсов проходит через АВ узел, и ЧСС увеличивается. Поэтому перед назначением препаратов класса I нужно снизить ЧСС.

д. Артериальная гипотония может развиться под действием препаратов класса Ia (из-за вазодилатации и снижения сократимости миокарда). Этот эффект более выражен при парентеральном введении. Хинидин обладает свойствами α-адреноблокатора, и это еще больше усиливает его гипотензивное действие. В США парентеральную форму дизопирамида не используют.

е. Желудочно-кишечные расстройства — тошнота, рвота, понос. Эти нарушения зависят от дозы препарата и чаще всего возникают при приеме хинидина.

2. Клиническое применение

а. Подавление предсердной и желудочковой экстрасистолии. Препараты класса Ia эффективны как в отношении предсердной экстрасистолии, так и сложных желудочковых аритмий. Лечение бессимптомной желудочковой экстрасистолии с целью предотвращения устойчивой ЖТ или ФЖ не рекомендуется. Более того, препараты класса Ia могут способствовать возникновению устойчивых желудочковых аритмий.

б. Профилактика устойчивой ЖТ и ФЖ. Препараты класса Ia эффективны в предупреждении устойчивой ЖТ и ФЖ у отдельных больных, переживших остановку кровообращения. По результатам ЭФИ, каждое из этих средств предотвращает устойчивую ЖТ и ФЖ примерно у 30–35% больных, у которых эти аритмии воспроизводились без применения антиаритмической терапии (см. разд. «Принципы диагностики и лечения», п. **VII**). Кроме того, прокаинамидом в/в можно пользоваться для прекращения пароксизмов устойчивой ЖТ, протекающих без выраженных нарушений гемодинамики.

в. Лечение и профилактика пароксизмов мерцательной аритмии или трепетания предсердий. Все средства класса Ia примерно одинаково эффективны для восстановления синусового ритма при мерцательной аритмии и трепетании предсердий и сохранения синусового ритма после кардиоверсии. Вероятность успеха варьирует и зависит от продолжительности аритмии и размеров предсердий.

г. Лечение и профилактика автоматических и реципрокных НЖТ. Наибольшая эффективность – при реципрокных НЖТ, в том числе при синдроме предвозбуждения желудочков и скрытых дополнительных путях проведения.

3. Хинидин

а. Фармакокинетика. Хинидин почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте; концентрация лекарственного вещества в сыворотке достигает максимума через 2 ч после приема внутрь. Период полувыведения – 5–7 ч, 50–80% лекарственного вещества связывается белками плазмы. Хинидин превращается в основном в печени и выводится с мочой. Нарушение функции почек и сердечная недостаточность мало влияют на период полувыведения, но он увеличивается с возрастом и при нарушении функции печени. **Терапевтическая концентрация в сыворотке** – 1,3–5,0 мкг/мл.

б. Проявления побочного действия включают характерные симптомы отравления хинином (слюнотечение, шум в ушах, головокружение, головная боль, нарушения зрения и спутанность сознания, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, повышение температуры, ангионевротический отек, сыпь, гепатит, протеинурия).

в. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Прием терапевтических доз хинидина увеличивает концентрацию дигоксина в сыворотке примерно в 2 раза. Антацидные средства замедляют всасывание хинидина. Хинидин может усиливать действие варфарина. Фенобарбитал и фенитоин значительно уменьшают период полувыведения хинидина.

г. Формы выпуска и дозы

1) Хинидина сульфат, таблетки или капсулы по 200 и 300 мг.

Таблица 7-4. Дозы антиаритмических средств класса II, III, IV и аденозина

Препарат	Период полувыведения (ч)		Путь метаболизма	Дозы для приема внутрь[a]	Дозы для в/в введения[a]
	Норма	ТСБП			
Класс II					
Пропранолол	3–6 ч	1–6 ч	печень	20–60 мг каждые 6 ч	1–3 мг в физиологическом растворе; максимальная доза 0,15 мг/кг
Эсмолол	9 мин	–	эстераза эритроцитов	–	500 мкг/кг за 1 мин (насыщающая доза); далее 50–200 мкг/кг/мин (поддерживающая)
Класс III					
Бретилий	4–17 ч	36 ч	почки 80%; печень 20%	–	ФЖ: 5–10 мг/кг струйно; ЖТ: 5–10 мг/кг в разведении 1:4 за 8 мин; далее – 1–2 мг/мин
Амиодарон	18–40 сут	–	неизвестен (не почки)	800–1600 мг/сут – 7–14 сут; далее 200–600 мг/сут	5 мг/кг за 2–3 мин; далее 10 мг/кг/сут в центральную вену
Класс IV					
Верапамил	4–12 ч	–	печень 96%; почки 4%	40–80 мг каждые 6 ч	5–10 мг за 2–3 мин; при необходимости – каждые 30 мин
Прочие					
Аденозин	несколько секунд	–	захват и метаболизм в эндотелии	–	6–12 мг быстро струйно в локтевую вену

ТСБП – терминальная стадия болезни почек.

[a] При нарушении функции печени или почек обходима коррекция доз.

Обычная доза — 200 мг внутрь каждые 6 ч, максимальная суточная доза — 2,4 г. Таблетки пролонгированного действия (300 мг) принимают каждые 8–12 ч.

2) Хинидина полигалактуронат, таблетки по 275 мг. Эта форма реже вызывает желудочно-кишечные нарушения. Таблетки принимают каждые 8–12 ч.
3) Хинидина глюконат, таблетки пролонгированного действия, по 324 мг; принимают каждые 8–12 ч.
4) **Для в/в введения** используют хинидина глюконат, флаконы по 10 мл, 80 мг/мл. 10 мл (800 мг) разводят в 5% глюкозе до 50 мл и вводят в/в со скоростью 16 мг/мин (1 мл/мин) до достижения терапевтической концентрации в плазме. Общая доза — от 300 до 700 мг. Хинидин вызывает **артериальную гипотонию,** поэтому его в/в введения следует избегать. Необходим мониторинг ЭКГ и АД. Для поддерживающей терапии в/в хинидин не применяют.

4. Прокаинамид

а. Фармакокинетика. Быстро всасывается при приеме внутрь. Действие начинается через 30 мин после приема и немедленно после в/в введения. Концентрация лекарственного вещества в крови достигает максимума через 1 ч после приема. При достижении терапевтической концентрации 15% прокаинамида связано белками плазмы. Прокаинамид превращается в печени и выводится почками. В норме 75–95% лекарственного вещества выводится с мочой: 30–60% в неизменном виде, а остальная часть в виде метаболитов. Главный путь метаболизма — ацетилирование в печени до N-ацетилпрокаинамида, активного метаболита, удлиняющего реполяризацию. Период полувыведения прокаинамида из сыворотки — примерно 3 ч, но при сердечной недостаточности или выраженной почечной недостаточности он может увеличиваться соответственно до 5 и 59 ч. Период полувыведения N-ацетилпрокаинамида — 6–8 ч, он может удлиняться до 70 ч у больных с выраженной почечной недостаточностью. **Терапевтическая концентрация** прокаинамида — 8–12 мкг/мл. Общая концентрация прокаинамида и N-ацетилпрокаинамида свыше 30 мкг/мл ведет к возрастанию токсичности.

б. Побочное действие и его профилактика

1) При длительном лечении у 33% больных развивается волчаночный синдром (повышение температуры, серозиты, артриты). Почки обычно не поражаются, а волчаночный синдром исчезает после отмены прокаинамида. Антинуклеарные антитела, часто в высоком титре, выявляют в 75% случаев, что, однако, не требует отмены прокаинамида, если нет других признаков волчаночного синдрома.
2) Другие проявления побочного действия — повышение температуры, сыпь, тошнота, рвота, понос, спутанность сознания, агранулоцитоз.
3) N-ацетилпрокаинамид обладает дополнительной токсичностью, поэтому необходимо следить за концентрацией в плазме как прокаинамида, так и N-ацетилпрокаинамида. Интоксикация обычно наблюдается при почечной недостаточности.

в. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Варфарин и дигоксин с прокаинамидом не взаимодействуют.

г. **Формы выпуска и дозы**

1) **Прием внутрь.** Выпускается в капсулах по 250, 375 и 500 мг. Суточная доза — 50 мг/кг, разделенная на 6–8 приемов. В начале лечения для достижения терапевтической концентрации обычно необходима насыщающая доза 750–1000 мг. Поддерживающая доза — 0,5–1,0 г каждые 4–6 ч. Более удобен прием пролонгированных препаратов: таблеток по 250, 500 или 750 мг (прием каждые 6 ч). Наполнитель пролонгированных таблеток, воск, выводится с калом.

2) **В/в введение.** Выпускается в ампулах по 10 мл, содержащих 100 мг/мл, или по 2 мл (500 мг/мл). Чтобы избежать резкого снижения АД, прокаинамид вводят медленно, со скоростью не более 50 мг/мин, до прекращения аритмии или до максимальной дозы 15 мг/кг. При необходимости лечение продолжают, вводя прокаинамид капельно со скоростью 2–5 мг/мин (2 г прокаинамида в 500 мл 5% глюкозы; что при скорости введения 1 мл/мин составляет 4 мг/мин).

5. **Дизопирамид**

а. **Фармакокинетика.** В желудочно-кишечном тракте всасывается 50–80% дизопирамида; его концентрация в плазме достигает максимума через 2 ч. Связывание белками зависит от концентрации и в терапевтическом диапазоне составляет 55–65%. В неизмененном виде с мочой выводится 50% лекарственного вещества, остальная часть превращается в печени, и некоторые метаболиты выводятся с мочой. Период полувыведения у здоровых людей — 4–10 ч, в среднем 7 ч. Он увеличивается при остром инфаркте миокарда и снижении клиренса креатинина. Терапевтическая концентрация в крови — 2–4 мкг/мл.

б. **Проявления побочного действия и их профилактика**

1) Дизопирамид противопоказан при сердечной недостаточности и шоке.

2) Сухость во рту, задержка мочи, запоры, нечеткость зрения, боль в животе, обострение глаукомы и угнетение бронхиальной секреции обусловлены антихолинергическим действием дизопирамида. Иногда у больных с миастенией он вызывает миастенический криз, что также связано с его антихолинергическим действием, поэтому в подобных случаях необходима особая осторожность.

3) Токсическое действие чаще развивается у больных с нарушенной функцией печени или почек.

в. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Фенитоин и другие средства, повышающие активность печеночных ферментов, могут снизить концентрацию дизопирамида в плазме. Дизопирамид не влияет на концентрацию дигоксина.

г. **Формы выпуска и дозы.** Выпускается в капсулах по 100 и 150 мг. Обычная поддерживающая доза — 100–300 мг внутрь каждые 6–8 ч. У больных с нарушенной функцией печени, сердечной недостаточностью или умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина > 40 мл/мин) дозы не должны превышать 100 мг каждые 6 ч. При почечной недостаточности рекомендуют следующую схему: насыщающая доза — 200 мг, далее по 100 мг каждые 12 ч (при клиренсе креатинина 15–40 мл/мин); или 100 мг 1 раз в сутки (при клиренсе креатинина < 15 мл/мин).

Препараты пролонгированного действия по 100–150 мг в капсулах рассчитаны на прием каждые 12 ч.

6. **Морицизин** относят к лекарственным средствам класса Ia, так как он замедляет деполяризацию (фаза 0 потенциала действия). Влияние морицизина на реполяризацию, однако, ближе к действию средств класса Ib. На ЭКГ отмечается незначительное удлинение интервала PQ и расширение комплекса QRS. Интервал QT практически не меняется. Несмотря на то, что морицизин относится к производным фенотиазина, он лишен центрального или периферического вегетативного действия. Морицизин мало эффективен для лечения устойчивой ЖТ и часто оказывает аритмогенное действие. Возможности применения морицизина для лечения наджелудочковых аритмий требуют дальнейшего изучения.
   а. **Фармакокинетика.** Морицизин полностью всасывается после приема внутрь, но из-за выраженного метаболизма при первом прохождении через печень биодоступность его составляет всего 38%. Период полувыведения сначала составляет 1–6 ч, но затем уменьшается, так как морицизин синтезирует ферменты собственного метаболизма. Через желудочно-кишечный тракт выводится 60% морицизина, а 40% – в виде метаболитов с мочой. Только 1% выводится с мочой в неизмененном виде. Если морицизин назначают больным с нарушенной функцией печени или почек, необходимо давать его в малых дозах и проводить динамическое наблюдение за ЭКГ.
   б. **Проявления побочного действия** мало выражены и наблюдаются в 10–15% случаев (головокружение, ортостатическая гипотония, тошнота, рвота, головная боль). Побочные эффекты зависят от дозы и чаще возникают при схеме приема морицизина с интервалом в 12 ч. Возможно угнетение сократимости миокарда у больных со значительным снижением сократительной функции левого желудочка. Токсические действия на мочеполовую систему, кровь и печень наблюдаются редко и носят обратимый характер.
   в. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами** не носит выраженного характера. Морицизин не влияет на концентрацию дигоксина и варфарина в сыворотке. Он увеличивает клиренс теофиллина, снижая его концентрацию. Циметидин угнетает метаболизм морицизина, что сопровождается увеличением его концентрации в сыворотке на 40%.
   г. **Формы выпуска и дозы.** Начальная доза – 200 мг внутрь каждые 8 ч; дозу можно увеличивать каждые 3 суток на 150 мг. Максимальная суточная доза – 900 мг. Прием препарата 2 раза в сутки может оказывать лечебное действие, но усиливает побочные эффекты. Выпускается в таблетках по 200, 250 и 300 мг.

Б. Антиаритмические средства класса Ib. Лидокаин, мексилетин, токаинид и фенитоин (см. табл. 7-3) эффективны в лечении автоматических и реципрокных желудочковых аритмий, но практически бесполезны при наджелудочковых нарушениях ритма. Лидокаин и фенитоин, кроме того, – самые эффективные средства борьбы с аритмиями, вызванными гликозидной интоксикацией. В терапевтических концентрациях средства класса Ib мало влияют на электрофизиологические свойства синусового узла, АВ узла и миокарда предсердий, но в высоких дозах могут вызвать остановку синусового узла или АВ блокаду у больных с исходными нарушениями образования и прове-

дения импульса. Эти средства угнетают сократимость миокарда и потому их следует использовать с осторожностью при выраженном нарушении сократимости левого желудочка.

1. Лидокаин

а. Фармакокинетика. Начало действия – сразу после в/в введения. Период полувыведения после однократного в/в введения – от 8 до 17 мин. После введения насыщающей дозы период полувыведения – от 87 до 108 мин. После в/м введения терапевтическая концентрация в крови достигается через 5–15 мин и сохраняется в течение 60–90 мин. Около 70% лекарственного вещества связывается белками плазмы, 90% превращается в печени и менее 10% выделяется с мочой в неизмененном виде. Период полувыведения увеличен при нарушении функции печени, сердечной недостаточности и шоке, а также у лиц старше 70 лет. **Терапевтическая концентрация в сыворотке** – 2–6 мкг/мл (достигается при скорости инфузии 3–5 мг/мин), однако побочные эффекты могут наблюдаться и при меньшей концентрации.

б. Клиническое применение

1) Лидокаин – средство выбора для **экстренного прекращения ЖТ** или гемодинамически значимой желудочковой экстрасистолии, особенно при остром инфаркте миокарда.

2) Лидокаин можно использовать с **профилактической целью** для предотвращения желудочковых аритмий при кардиоверсии или в остром периоде инфаркта миокарда (см. гл. 5).

3) Лидокаин в части случаев снижает ЧСС при мерцательной аритмии или трепетании предсердий у больных с антероградным проведением по дополнительному пути.

в. Проявления побочного действия и их профилактика

1) Токсическое действие лидокаина на ЦНС проявляется судорогами, спутанностью сознания, ступором и (изредка) остановкой дыхания. Эти явления обычно исчезают после прекращения инфузии, но для устранения судорог может потребоваться в/в введение диазепама.

2) Выраженное отрицательное инотропное действие отмечается только при высокой концентрации лекарственного вещества в сыворотке.

3) Иногда наблюдаются аритмии и нарушения проводимости, в том числе остановка синусового узла, АВ блокада, улучшение АВ проводимости и учащение предсердного ритма при мерцательной аритмии или трепетании предсердий.

г. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Пропранолол и циметидин замедляют метаболизм лидокаина.

д. Формы выпуска и дозы. Лидокаин выпускается в виде 1% и 2% раствора или в виде готового раствора для струйного в/в введения (50 или 100 мг в ампуле). Выпускают также флаконы, содержащие 1–2 г лидокаина для в/в инфузий. **Сначала** препарат вводят в/в струйно в дозе 1 мг/кг, затем, чтобы достичь и поддержать терапевтическую концентрацию в крови, в/в введение повторяют по 0,5 мг/кг каждые 8–10 мин, при необходимости до общей дозы 3 мг/кг. После введения первой дозы начинают **поддерживающую** инфузию, 2–4 мг/мин (30–50 мкг/кг/мин). Это можно сделать, добавив 2 г лидокаина к 250 мл 5% глюкозы (1 мл раствора содержит 8 мг лидокаина). При сердечной недостаточности, шоке, нарушенной функции печени и у больных

старше 70 лет начальную и поддерживающие дозы уменьшают на 50%. В этих случаях во время длительной инфузии необходимо динамическое наблюдение за концентрацией лидокаина в плазме. Эндотрахеальное и в/м введение используют, только если невозможно в/в введение, в дозе 300 мг (в первые часы инфаркта миокарда могут потребоваться более высокие дозы).

2. Мексилетин сходен с лидокаином по химической структуре, электрофизиологическому действию, клиническому спектру антиаритмической активности и побочным эффектам.

а. Фармакокинетика. При приеме внутрь всасывается 90% мексилетина; концентрация его в плазме достигает максимума через 2–4 ч. У больных острым инфарктом миокарда всасывание может замедляться и уменьшаться. Около 55% лекарственного вещества связывается белками сыворотки. Выводится в основном печенью; 10% выводятся с мочой в неизмененном виде. Период полувыведения – 8–10 ч, но при инфаркте миокарда может увеличиваться до 20 ч и более. При печеночной патологии и застойной печени можно ожидать замедления клиренса мексилетина. Разница между **терапевтической** (0,75–2,0 мкг/мл) и **токсической** (> 2,0 мкг/мл) концентрацией очень невелика.

б. Клиническое применение. Мексилетин в виде монотерапии или в сочетании со средствами класса Ia используют для лечения желудочковых аритмий. При одновременном приеме мексилетина и хинидина из-за синергизма их действия нередко возникает необходимость уменьшить дозу каждого из этих средств. Мексилетин неэффективен при наджелудочковых аритмиях.

в. Проявления побочного действия и их профилактика. Побочные эффекты при длительном приеме мексилетина зависят от дозы. Частота и выраженность побочных эффектов заметно увеличиваются при концентрации лекарственного вещества в плазме, превышающей 2 мкг/мл.

1) Токсическое действие на ЦНС проявляется мелкой дрожью, головокружением, нечеткостью зрения. При более высокой концентрации могут отмечаться дизартрия, диплопия, нистагм и нарушения сознания.

2) Часто отмечается тошнота и рвота. Эти явления уменьшаются, если мексилетин принимают во время еды.

3) У больных с СССУ мексилетин нередко подавляет функцию синусового узла. Необходима осторожность при назначении мексилетина больным с поражениями проводящей системы сердца. Отрицательный инотропный эффект мексилетина минимален, однако у больных с выраженной сердечной недостаточностью следует соблюдать осторожность. При назначении мексилетина в высоких дозах может появиться артериальная гипотония.

г. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Одновременное применение мексилетина и лидокаина усиливает токсические эффекты обоих средств. Рифампин и фенитоин снижают концентрацию мексилетина, усиливая метаболизм в печени. Мексилетин может повысить концентрацию теофиллина в плазме.

д. Формы выпуска и дозы. Мексилетин выпускается в капсулах по 150, 200 и 250 мг. Насыщающую дозу 400 мг назначают, если необходимо быстро устранить желудочковые аритмии. Обыч-

ные поддерживающие дозы — 200 мг внутрь каждые 8 ч. В некоторых случаях приходится назначать мексилетин в дозе до 1200 мг/сут; токсичность зависит от дозы. Побочные эффекты уменьшаются, если препарат принимают во время еды. Дозы увеличивают с интервалом не менее 2—3 суток.

3. Токаинид

а. Фармакокинетика. В желудочно-кишечном тракте всасывается около 95% токаинида; концентрация лекарственного вещества в плазме достигает максимума через 2 ч после приема. Если принимать токаинид с пищей, он всасывается полностью, но более медленно. Примерно 40% выводится с мочой, остальная часть превращается в печени. Клиренс в почках замедляется при ощелачивании мочи. Период полувыведения — 10—14 ч; он увеличивается при инфаркте миокарда. **Диапазон терапевтического действия** — 4—10 мкг/мл. При концентрации > 10 мкг/мл токсичность повышается.

б. Клиническое применение. Токаинид самостоятельно или в сочетании со средствами класса Ia применяют для лечения желудочковых аритмий. Его не назначают для лечения наджелудочковых аритмий.

в. Проявления побочного действия и их профилактика

1) Чаще всего отмечаются неврологические симптомы — головокружение, тремор, парестезии, спутанность сознания.

2) Довольно часто наблюдаются тошнота и рвота. Эти симптомы обычно менее выражены, если принимать токаинид во время еды.

3) К редким осложнениям относят волчаночный синдром.

4) Токаинид мало действует на автоматизм синусового узла или внутрисердечную проводимость, но назначать его больным с СССУ необходимо с осторожностью. Хотя действие на гемодинамику минимально, при выраженной сердечной недостаточности также следует соблюдать осторожность.

5) Легочный фиброз, интерстициальный пневмонит и фиброзирующий альвеолит развиваются у 0,1% больных.

6) Агранулоцитоз, лейкопения, апластическая анемия и тромбоцитопения развиваются у 0,18% больных. Необходимо динамическое наблюдение за результатами анализов крови при длительном приеме препарата.

г. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Электрофизиологическое действие токаинида усиливается, если его назначают в комбинации с другими антиаритмическими средствами, особенно лидокаином.

д. Формы выпуска и дозы. Выпускается в таблетках по 400 и 600 мг. Обычная суточная доза — 1200—1800 мг внутрь на 2—3 приема. Побочные эффекты нередко уменьшаются, если принимать препарат во время еды.

4. Фенитоин (для в/в введения)

а. Фармакокинетика. Фенитоин начинает действовать сразу после в/в введения. Он гидроксилируется в печени и выводится с мочой. Примерно 90% связывается белками плазмы. Период полувыведения — 22—25 ч, но выведение из миокарда более медленное. Терапевтическая концентрация — 10—20 мкг/мл, а уровни более 20 мкг/мл нередко токсичны.

б. Клиническое применение. Фенитоин применяют в основном

для лечения наджелудочковых и желудочковых аритмий, вызванных гликозидной интоксикацией. Он замедляет проведение в предсердиях и ускоряет проведение в АВ узле, поэтому при НЖТ с АВ блокадой перед восстановлением синусового ритма иногда наблюдается преходящее повышение ЧСС. Фенитоин мало эффективен при аритмиях другой этиологии.

в. Проявления побочного действия

1) Быстрое в/в введение фенитоина может вызвать артериальную гипотонию, синусовую брадикардию, угнетение дыхания. Эти явления, по-видимому, обусловлены действием растворителя – этанолпропиленгликоля. Перечисленных нарушений можно избежать при медленном введении препарата (50 мг/мин).

2) Нистагм, тошнота, головокружение, атаксия, мозжечковые нарушения обусловлены токсическим действием самого фенитоина.

3) Из-за значительной кислотности препарата и его прямого повреждающего действия на вену иногда развиваются тромбофлебиты.

г. Дозы для в/в введения. Насыщающую дозу (250 мг) разводят в физиологическом растворе (при разведении в растворах глюкозы фенитоин кристаллизуется) и вводят медленно, в течение 10 мин. Затем каждые 5 мин вводят по 100 мг фенитоина, при необходимости до общей дозы 1000 мг. Аритмии, вызванные гликозидной интоксикацией, часто удается устранить введением первой дозы (250 мг). Необходимо часто контролировать ЭКГ, АД и следить, не появился ли нистагм. Для длительных инфузий препарат не используют.

В. Антиаритмические средства класса Ic. Энкаинид, флекаинид, пропафенон (см. табл. 7-3) значительно снижают максимальную скорость подъема фазы 0 потенциала действия и сильно угнетают проводимость. Препараты оказывают наиболее выраженное действие на проведение в системе Гиса–Пуркинье и миокарде желудочков. Отмечается также замедление проведения в АВ узле, угнетение автоматизма синусового узла, волокон Пуркинье и миокарда желудочков. Пропафенон обладает умеренным β-адреноблокирующим действием. На ЭКГ отмечается расширение комплекса QRS и, как следствие, удлинение интервала QT.

1. Проявления побочного действия и их профилактика. Препараты класса Ic вызывают много побочных эффектов, однако токсическое действие каждого из препаратов не позволяет предсказать реакцию на другие.

а. Флекаинид, энкаинид и пропафенон **сильно угнетают проводимость,** поэтому при исходных нарушениях АВ проведения их следует применять с осторожностью. Обычно отмечается удлинение интервала PQ и расширение комплекса QRS на 20%, что не требует отмены препарата. Если же эти показатели увеличиваются на 50% и более, необходимо тщательное наблюдение за больным. При увеличении интервала PQ более чем на 0,3 с, ширины комплекса QRS более чем на 0,2 с, возникновении двухпучковой блокады или АВ блокады 2–3 степени необходимо уменьшить дозу или отменить препарат.

б. Под влиянием препаратов класса Ic может втрое увеличиться **порог стимуляции** предсердий и желудочков. Поэтому исполь-

зование этих средств у больных с имплантированным электрокардиостимулятором требует осторожности. При постоянном приеме препаратов класса Ic может потребоваться коррекция параметров ЭКС.

в. **Возникновение или усугубление желудочковых аритмий** отмечается у 5–10% больных. Особенно велика опасность аритмогенного действия у больных с заболеваниями сердца или угрожающими жизни желудочковыми аритмиями. Флекаинид при концентрации в плазме выше 1,0 мкг/мл увеличивает опасность возникновения устойчивой ЖТ, которая может оказаться рефрактерной к обычным лечебным мероприятиям.

г. Лекарственные средства класса Ic, особенно пропафенон, могут подавлять **функцию синусового узла.** Поэтому необходима осторожность при назначении этих средств больным с СССУ.

д. К числу других частых побочных явлений относятся нечеткость зрения, головокружение, тошнота и головная боль. Пропафенон может вызвать бронхоспазм.

2. **Клиническое применение**

а. **Желудочковые аритмии.** По данным ЭФИ, антиаритмические средства класса Ic предотвращают устойчивую ЖТ примерно у 30% больных с ЖТ в анамнезе. Однако риск серьезного аритмогенного действия требует пристального наблюдения за больными, особенно в начале лечения. Средства класса Ic не рекомендуют использовать для лечения желудочковой экстрасистолии.

б. **Наджелудочковые тахикардии.** Как средство лечения НЖТ у больных с нормальной сократительной функцией желудочков апробирован только флекаинид. Эффективность флекаинида при мерцательной аритмии и трепетании предсердий сопоставима с эффективностью средств класса Ia. Все средства класса Ic удлиняют рефрактерный период дополнительных путей проведения, что позволяет использовать их при синдроме WPW.

3. **Энкаинид** (снят с продажи в декабре 1991 г).

а. **Фармакокинетика.** После приема внутрь быстро и полностью всасывается. Энкаинид активно превращается в печени, образуя метаболиты, более эффективные, чем сам энкаинид, которые существенно усиливают его электрофизиологическое действие. Период полувыведения энкаинида – 1–2 ч у лиц с быстрым метаболизмом и 6–11 ч с медленным метаболизмом. Период полувыведения активных метаболитов значительно больше (3–12 ч). Часть больных (8%) не способна к быстрому превращению энкаинида. Энкаинид и его метаболиты выводятся почками, поэтому при почечной недостаточности требуется коррекция дозы. При заболеваниях печени необходимости в существенной коррекции дозы, как правило, нет.

б. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Циметидин ингибирует P450 цитохромной ферментной системы печени, которая превращает энкаинид в большое количество метаболитов. Прием циметидина повышает концентрацию энкаинида и его метаболитов примерно на 30–40%. Энкаинид не влияет на концентрацию дигоксина; его неопасно назначать вместе с антикоагулянтами.

в. **Влияние на гемодинамику.** Отрицательный инотропный эффект выражен меньше, чем у флекаинида. Однако энкаинид при сердечной недостаточности надо использовать с осторожностью.

г. **Формы выпуска и дозы.** Выпускается в капсулах по 25, 35 и 50 мг. Начальная доза — по 25 мг 3 раза в сутки. Дозу повышают постепенно: через 3–5 суток назначают по 35 мг 3 раза в сутки. При недостаточном эффекте можно увеличить дозу через следующие 3–5 суток до 50 мг 3 раза в сутки. Иногда назначают препарат в дозе 50 мг 4 раза в сутки, но применять дозы выше 200 мг/сут не следует. При выраженном нарушении функции почек лечение начинают с однократного приема 25 мг/сут.

4. **Флекаинид**

а. **Фармакокинетика.** Всасывается полностью, независимо от приема пищи; концентрация в плазме достигает максимума примерно через 3 ч. Период полувыведения — 12–27 ч, в среднем 20 ч. Примерно 2/3 флекаинида подвергаются метаболизму в печени до неактивных метаболитов и 1/3 выводится с мочой в неизмененном виде.

б. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Возможно умеренное повышение концентрации дигоксина в плазме. При сочетании с пропранололом повышается концентрация обоих средств. Амиодарон повышает концентрацию флекаинида, что требует уменьшения дозы последнего примерно на 1/3.

в. **Влияние на гемодинамику.** Флекаинид оказывает выраженное отрицательное инотропное действие, поэтому его не следует назначать при сниженной сократимости левого желудочка.

г. **Формы выпуска и дозы.** Выпускается в таблетках по 100 мг. Стабильная концентрация в плазме достигается через 5–7 суток лечения. Начальная доза — 100 мг 2 раза в сутки. При необходимости дозу осторожно увеличивают каждые 4 суток на 50 мг 2 раза в сутки, пока не будет получен эффект или суточная доза не достигнет 400 мг (по 200 мг 2 раза в сутки). Большие дозы назначать не следует. При сердечной и почечной недостаточности дозу можно увеличивать с интервалами в 4 суток (под контролем концентрации препарата в плазме). Терапевтическая концентрация в плазме — 0,4–0,9 мкг/мл. Некоторым больным необходимо назначать препарат с интервалами в 8 ч.

5. **Пропафенон.** Структурный аналог антиаритмических средств класса Ic и некоторых β-блокаторов. В терапевтической концентрации может оказывать умеренное β-блокирующее действие, в частности, усиливать бронхоспазм у больных бронхиальной астмой. Иногда снижает ЧСС и угнетает сократимость миокарда (см. п. II). Вызывает изменения ЭКГ, аналогичные тем, которые наблюдаются под действием других средств класса Ic (удлинение PQ, QRS и QT).

а. **Фармакокинетика.** Хорошо всасывается при приеме внутрь; 85–95% связывается белками сыворотки. Превращается в печени; так же как у энкаинида, метаболизм зависит от P450 цитохромной системы. При печеночной недостаточности доза должна составлять 20–30% обычной. Период полувыведения пропафенона у 93% популяции с нормальным метаболизмом составляет 2–10 ч; у 7% метаболизм замедлен, в результате чего период полувыведения увеличивается до 12–32 ч. Пропафенон с осторожностью назначают при почечной недостаточности, так как препарат и его метаболиты выводятся с мочой. С увеличением дозы пропафенона его концентрация в плазме повышается нелинейно, поэтому при увеличении дозы возможно непропорционально большое ее повышение.

б. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Циметидин угнетает систему Р450 и может тормозить метаболизм пропафенона. Пропафенон вызывает повышение концентрации дигоксина и варфарина и усиливает их действие. Он уменьшает выведение метопролола и пропранолола, поэтому их дозы при назначении пропафенона следует уменьшать.

в. Влияние на гемодинамику. Пропафенон и его метаболиты оказывают отрицательное инотропное действие. При исходном нарушении сократительной функции левого желудочка возможно усугубление сердечной недостаточности. Брадикардия обусловлена β-блокирующими свойствами пропафенона и его угнетающим действием на синусовый узел.

г. Формы выпуска и дозы. Выпускается в таблетках по 150 и 300 мг. Начальная доза — по 150 мг 3 раза в сутки. Через 3–4 суток дозу повышают до 225 мг 3 раза в сутки и далее до 300 мг 3 раза в сутки. Начальные дозы при печеночной и почечной недостаточности меньше, и повышают их медленнее. Соответствие между концентрацией в плазме и лечебным действием выражено слабо, но если она превышает 0,9 мг/мл, могут проявиться неврологические побочные эффекты.

II. Препараты класса II: β-адреноблокаторы (табл. 7-4). Основные стороны их действия — результат конкурентной блокады β-адренергических рецепторов. Бета-адренергическая стимуляция вызывает заметное увеличение автоматизма в волокнах Пуркинье и клетках синусового узла, и, кроме того, провоцирует эктопические нарушения ритма, что обусловлено действием на деполяризацию клеток миокарда. Бета-адреностимуляция ускоряет проведение по АВ узлу и уменьшает его рефрактерный период. Поэтому β-блокаторы **эффективны в подавлении автоматизма и прерывании реципрокных тахикардий, если цепь re-entry включает АВ узел.** Бета-блокаторы мало влияют на потенциал действия клеток миокарда желудочков, но значительно укорачивают потенциал действия в волокнах Пуркинье, что приводит к более равномерной реполяризации в желудочках. В концентрациях, превышающих диапазон терапевтического действия, пропранолол проявляет прямое мембраностабилизирующее действие. Наконец, β-блокаторы могут оказывать благоприятное действие, уменьшая потребность миокарда в кислороде. Бета-адреноблокирующие эффекты являются также причиной побочных действий на сердце. Отрицательное инотропное и хронотропное действие могут привести к нарастанию синусовой брадикардии, АВ блокаде и снижению сократимости миокарда.

А. Побочные эффекты и их профилактика

1. Из-за своих **отрицательных инотропных свойств** β-блокаторы противопоказаны при выраженной сердечной недостаточности и шоке, за исключением случаев, когда эти состояния вызваны тахиаритмией. Снижение сократимости левого желудочка, вызванное приемом β-блокаторов, удается устранить с помощью прессорных аминов — дофамина и добутамина.
2. **При в/в введении пропранолола или эсмолола часто возникает артериальная гипотония,** поэтому следует контролировать АД.
3. **Отрицательное хронотропное действие** β-блокаторов может вызвать брадикардию и нарушения АВ проводимости.
4. Резкая отмена β-блокаторов может привести к возникновению **нарушений ритма сердца и обострению стенокардии.** При дли-

тельном приеме необходима постепенная отмена в течение нескольких суток.

5. С β-адреноблокирующим действием связана стертость клинических проявлений гипогликемических состояний, сложность их выявления и медленное восстановление уровня глюкозы.
6. Пропранолол нельзя назначать при бронхиальной астме, хронических обструктивных заболеваниях легких и аллергическом рините. Эсмолол как будто реже вызывает бронхоспазм у больных бронхиальной астмой, так как обладает большей кардиоселективностью; несмотря на это назначать его подобным больным следует с осторожностью.
7. К числу других побочных эффектов относятся тошнота, рвота, головокружение, депрессия, сыпь, повышение температуры, парестезии, импотенция и нарушения зрения.

Б. Клиническое применение

1. **Мерцательная аритмия и трепетание предсердий.** Бета-блокаторы снижают ЧСС даже в отсутствие эффекта от дигоксина. Они усиливают действие вагусной стимуляции.
2. Бета-блокаторы могут прерывать или предотвращать **автоматические и реципрокные НЖТ.**
3. **При желудочковых аритмиях** β-блокаторы менее эффективны, чем средства класса I, за исключением тех случаев, когда аритмии явно вызваны действием катехоламинов.
4. Бета-блокаторы могут оказать благоприятное действие при **аритмиях, вызванных гликозидной интоксикацией** (в отсутствие АВ блокады высокой степени), однако предварительно следует попытаться применить препараты калия и фенитоин.
5. Синусовая тахикардия редко требует специального лечения; она бывает необходима для поддержания сердечного выброса. Если лечение показано, эффективны пропранолол и эсмолол.

В. Пропранолол

1. **Фармакокинетика.** После приема внутрь всасывается быстро и полностью, более 90% связывается белками плазмы. Метаболизм в печени весьма высокий — 50–80%, поэтому после однократного приема в крови остается очень мало свободного лекарственного вещества. В зависимости от скорости метаболизма в печени и печеночного кровотока у разных больных при приеме одной и той же дозы β-блокатора концентрация его в сыворотке существенно различается. Период полувыведения малых доз пропранолола после приема внутрь — 2–3 ч, а при увеличении дозы и длительном приеме — от 3 до 6 часов. При нарушении функции почек период полувыведения почти не увеличивается. Интенсивность метаболизма пропранолола может уменьшаться вследствие снижения сердечного выброса и кровотока в печени. После в/в введения эффект наступает почти сразу. В/в доза, равная 1 мг, примерно соответствует 10 мг, принятым внутрь.
2. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Пропранолол может усилить отрицательное хронотропное действие дигоксина и отрицательное инотропное действие других антиаритмических препаратов.
3. **Формы выпуска и дозы**
   a. **Прием внутрь.** Пропранолол выпускается в таблетках по 10, 20, 40, 60, 80 и 90 мг. Дозы могут существенно варьировать, но прием 20–80 мг внутрь каждые 6 ч обычно обеспечивает необходимое

антиаритмическое действие. Выпускают таблетки пролонгированного действия по 60, 80, 120 и 160 мг.

б. **Внутривенное введение.** В экстренных ситуациях пропранолол, предварительно разведенный в физиологическом растворе, вводят дробно по 1 мг; обычно достаточно 1–3 мг в/в. Максимальная доза – 0,15 мг/кг.

Г. Эсмолол

1. **Фармакокинетика.** Эсмолол – β_1-селективный адреноблокатор, который гидролизируется эстеразой эритроцитов до неактивных кислых метаболитов и метанола. Кислые метаболиты выводятся с мочой, а уровень метанола при инфузии эсмолола в течение суток не превышает эндогенной концентрации. Период полураспределения эсмолола – 2 мин, период полувыведения – примерно 9 мин. После завершения инфузии β-адреноблокирующее действие прекращается в течение 10–20 мин. При заболеваниях печени или почек дозу эсмолола не уменьшают, однако в связи с тем, что метаболит эсмолола выводится почками, необходимо соблюдать осторожность при нарушении их функции.
2. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Эсмолол не влияет на концентрацию дигоксина и варфарина в плазме.
3. **Формы выпуска и дозы.** Выпускается в ампулах по 10 мл, содержащих 2,5 г препарата и требующих разведения. Препарат нужно разводить в физиологическом растворе. Эсмолол нельзя вводить вместе с бикарбонатом натрия и другими лекарственными средствами. Две ампулы (5 г) растворяют в 500 мл 5% глюкозы, физиологического раствора или раствора Рингера. Насыщающую дозу 0,5 мг/кг вводят в течение 1 мин, далее в течение 4 мин эсмолол вводят со скоростью 50 мкг/кг/мин. При отсутствии эффекта повторяют введение насыщающей дозы и повышают скорость инфузии до 100 мкг/кг/мин. Если необходимо, дозу увеличивают, повторяя введение насыщающей дозы и повышая скорость инфузии на 50 мкг/кг/мин каждые 4 мин до 200 мкг/кг/мин. После достижения желаемого эффекта введение насыщающей дозы прекращают, а скорость поддерживающей инфузии наращивают медленнее. Необходимо тщательно наблюдать за ЧСС, АД и дыханием. В менее острых ситуациях инфузию эсмолола начинают с 50 мкг/кг/мин без введения насыщающей дозы. Скорость инфузии можно увеличивать на 50 мкг/кг/мин каждые 30–40 мин.

III. Препараты класса III. Амиодарон и бретилий (см. табл. 7-4) – мощные средства, которые значительно увеличивают продолжительность потенциала действия и реполяризации, в меньшей степени снижают проводимость. В результате удлиняется рефрактерный период а способность мембран к спонтанной диастолической деполяризации уменьшается. Эти средства эффективны как при реципрокных, так и при автоматических тахиаритмиях.

А. Амиодарон – производное бензофурана, по химической структуре близок к тироксину. Амиодарон увеличивает продолжительность потенциала действия, реполяризации и рефрактерного периода в миокарде предсердий и желудочков. Он замедляет частоту образования импульсов и время восстановления функции синусового узла, а также проведение в АВ узле. Амиодарон блокирует периферическое превращение тироксина (T_4) в трийодтиронин (T_3). Он обладает также неконкурентным антагонизмом к α- и β-адренорецепторам и тормозит высвобождение нейромедиаторов из пресинаптических адренергичес-

ких нейронов. Общее периферическое сосудистое сопротивление и среднее АД снижаются без существенных изменений функции левого желудочка, хотя на фоне приема амиодарона описаны отдельные случаи нарушений гемодинамики у больных с выраженной левожелудочковой недостаточностью.

1. **Фармакокинетика.** После приема внутрь всасывается примерно 50%, концентрация лекарственного вещества в плазме достигает максимума через 3—8 ч. Процессы распределения препарата и достижения равновесия сложны. Он очень липофилен и обнаруживается во многих органах и тканях. Период насыщения — 10 суток и более. Медленный захват тканями и высвобождение из них обусловливают медленное выведение. Тип выведения амиодарона двухфазный вследствие разной скорости высвобождения из различных тканей. Главный путь выведения — экскреция с желчью. Фармакокинетика амиодарона у больных с печеночной недостаточностью изучена недостаточно. Выведение амиодарона и его метаболита дезэтиламиодарона почками незначительна. Период полувыведения у большинства больных составляет 40—55 суток. Четких границ между терапевтической (1,5—3,0 мкг/мл) и токсической концентрацией нет. Определение концентрации амиодарона в крови имеет ограниченное значение при приеме поддерживающих доз, но показано для контроля за соблюдением приема препарата и его всасыванием в кишечнике.
2. **Клиническое применение.** Амиодарон — мощное антиаритмическое средство, способное вызывать серьезные побочные явления. Предложено применять его у больных с подтвержденными устойчивыми желудочковыми аритмиями (*J. Am. Coll. Cardiol.* 13:442, 1989). Он служит резервным средством для лечения тяжелых аритмий, рефрактерных к обычной антиаритмической терапии, и в случаях, когда другие антиаритмические средства оказывают побочное действие, требующее их отмены.
   а. **Наджелудочковые аритмии.** Амиодарон предупреждает развитие пароксизмов мерцательной аритмии и трепетания предсердий и способен восстановить синусовый ритм у больных с мерцательной аритмией. Он эффективно снижает ЧСС при постоянной форме мерцательной аритмии, но действие начинается позже, чем при лечении обычно используемыми средствами.
   б. **Устойчивая ЖТ и ФЖ.** Амиодарон предупреждает возникновение устойчивой ЖТ и ФЖ (не вызванных острым инфарктом миокарда) примерно у 60% больных. Время от начала приема до начала клинического действия составляет 5—15 суток, а полное устранение аритмий иногда наступает только через месяц и более после начала лечения.
3. **Проявления побочного действия и их профилактика**
   а. **Микроотложения в роговице,** выявляемые при офтальмоскопии в боковом свете щелевой лампы, появляются практически у всех больных, принимающих амиодарон. Интенсивность отложений зависит от дозы; они исчезают после отмены амиодарона.
   б. **Фотосенсибилизация** — частое побочное действие. У некоторых больных кожа лица приобретает фиолетовую окраску.
   в. **Гипотиреоз или тиреотоксикоз** появляются примерно у 3% больных. Функцию щитовидной железы необходимо исследовать у всех больных, принимающих амиодарон. Препарат блокирует периферическое превращение T_4 в T_3, поэтому небольшое повы-

шение уровня T_4 и снижение T_3 отмечается у многих больных с нормальной функцией щитовидной железы. Диагностика **тиреотоксикоза** может быть затруднена, так как уровень T_4 повышен у всех больных, длительно получающих амиодарон. Диагноз подтверждается, если уровень свободного T_3 повышен или отсутствует реакция тиреотропного гормона на введение тиролиберина. **Гипотиреоз** диагностируют на основании клинических признаков, низкого уровня T_3 и T_4 и заметного повышения уровня тиреотропного гормона.

г. **Легочный фиброз** развивается под влиянием амиодарона у 5–15% больных (*Circulation* 82:51, 1990). Он может возникнуть в начале лечения или после длительного приема амиодарона в любых дозах. Проявляется сухим кашлем, одышкой, хрипами и инфильтратами в легких. Процесс обратим, если выявлен на ранних стадиях. Рентгенологическое исследование легких необходимо проводить каждые 3–6 месяцев для выявления интерстициальных изменений. Определенное значение имеют функциональные исследования легких, особенно выявление снижения диффузионной емкости, а также сцинтиграфия с галлием, позволяющая обнаружить повышенное накопление изотопа в легких.

д. **Побочное действие на сердечно-сосудистую систему.** Часто отмечается бессимптомная синусовая брадикардия и замедление АВ проведения. Однако иногда, в основном у больных с предшествующим поражением проводящей системы, возникают выраженная брадикардия или АВ блокада высокой степени, требующие ЭКС. Известны случаи усугубления желудочковых аритмий, хотя это бывает реже, чем при применении препаратов класса I. На ЭКГ действие амиодарона проявляется удлинением интервалов PQ, QT, расширением QRS. Полиморфная ЖТ возникает редко.

е. **Другие побочные действия.** Иногда наблюдаются тошнота, отвращение к пище, запоры. Описаны неврологические нарушения в виде тремора, атаксии и периферической нейропатии.

ж. **Преходящее повышение активности печеночных аминотрансфераз** обычно отмечается только в начале лечения и, как правило, не сопровождается другими симптомами. Если активность аминотрансфераз выше нормальной в 3 раза (а в случае ее исходного повышения – в 2 раза), необходимо отменить амиодарон или уменьшить дозу.

з. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Амиодарон заметно усиливает действие варфарина, повышает концентрацию дигоксина и флекаинида. При назначении амиодарона доза дигоксина должна быть уменьшена примерно вдвое.

4. **Формы выпуска и дозы.** Выпускается в покрытых оболочкой таблетках по 200 мг. Насыщающую дозу определяют эмпирически; она варьирует от 800 до 1600 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 1–2 недель. Обычные поддерживающие дозы – 200–600 мг 1 раз в сутки (5–10 мг/кг).

Б. Бретилия тозилат. Бретилий оказывает как прямое электрофизиологическое действие на миокард, так и опосредованное – через вегетативную нервную систему. После введения бретилия отмечается преходящее усиление автоматизма вследствие высвобождения норадреналина из нервных окончаний. Бретилий заметно удлиняет потенциал

действия и рефрактерный период в волокнах Пуркинье и миокарде желудочков. Эффективность бретилия в прекращении реципрокных тахиаритмий, вероятно, обусловлена заметным изменением рефрактерности клеток проводящей системы или стабилизацией симпатического тонуса.

Побочные явления вызваны в первую очередь воздействием бретилия на вегетативную нервную систему. Бретилий накапливается в периферических адренергических нервных окончаниях. Сначала преобладает симпатомиметическое действие вследствие высвобождения норадреналина. В дальнейшем бретилий блокирует выброс норадреналина, что связано с адренергической блокадой нейрона. Клинически это может проявляться артериальной гипотонией.

1. **Фармакокинетика.** Начало действия бретилия практически совпадает с началом в/в введения, **максимальный эффект может наступить через 15—20 мин.** Период полувыведения — 4—17 ч. Лекарственное вещество накапливается в миокарде, поэтому его концентрация в крови не всегда соответствует клинической эффективности. Через 24 ч 70—80% бретилия выводится с мочой в неизменном виде.
2. **Клиническое применение**
   - **а. Основное показание** — рефрактерные желудочковые аритмии, включая ЖТ и ФЖ. Бретилий иногда позволяет добиться эффекта даже при длительной ФЖ, рефрактерной к стандартным реанимационным мероприятиям, включая дефибрилляцию на фоне введения лидокаина.
   - **б.** Бретилий нередко эффективен при аритмиях, вызванных гликозидной интоксикацией, но лечение начинают с введения общепринятых лекарственных средств (препараты калия, фенитоин).
3. **Проявления побочного действия и их профилактика**
   - **а.** Артериальная гипотония, в том числе ортостатическая.
   - **б.** Выброс катехоламинов в ответ на введение бретилия может привести к усугублению аритмии (в том числе при гликозидной интоксикации) и преходящему повышению АД.
   - **в.** Другие побочные явления — тошнота, рвота, боль в околоушных железах, слюнотечение, головокружение, сыпь, эмоциональная лабильность и нарушение функции почек.
4. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**
   - **а.** Сочетание с другими антиаритмическими средствами иногда снижает эффективность бретилия.
   - **б.** Бретилий может усилить действие вводимых в вену катехоламинов.
   - **в.** Бретилий может усилить гипотензивное действие диуретиков и вазодилататоров.
5. **Форма выпуска и дозы**
   - **а. Фибрилляция желудочков.** Бретилий в дозе 5 мг/кг вводят в/в струйно быстро без разведения и повторяют дефибрилляцию через 1—2 мин. Если ФЖ рецидивирует или сохраняется, таким же образом вводят вторую дозу, равную 10 мг/кг. В дальнейшем при необходимости в/в введение повторяют с интервалом в 15 мин до максимальной дозы 30 мг/кг.
   - **б. Желудочковая тахикардия.** Быстрое введение бретилия может вызвать падение АД, тошноту и рвоту. При рефрактерной ЖТ, не требующей экстренной кардиоверсии, вводят 5—10 мг/кг бретилия в течение 10 мин и начинают инфузию со скоростью

2 мг/мин. Для этого 500 мг бретилия разводят в 50 мл 5% глюкозы; концентрация бретилия в полученном растворе равна 10 мг/мл.

IV. Препараты класса IV. Верапамил (см. табл. 7-4) селективно **блокирует медленный ток Ca2+** в клетку. В физиологических условиях медленный ток Ca^{2+} участвует только в деполяризации синусового узла и АВ узла, но при патологии появляется в измененном миокарде предсердий и желудочков, играя существенную роль в патогенезе аритмий при ишемии миокарда и гликозидной интоксикации. В участках миокарда, в которых преобладает активность медленных кальциевых каналов, верапамил угнетает фазу 4 деполяризации, уменьшает трансмембранный потенциал покоя и удлиняет рефрактерный период, в результате чего снижается автоматизм и замедляется проведение импульса. Антагонисты кальция не оказывают существенного влияния на параметры потенциала действия клеток, в которых преобладают быстрые каналы (в норме — в миокарде предсердий, желудочков и в системе Гиса—Пуркинье).

Антиаритмическое действие верапамила обусловлено прежде всего замедлением проведения в АВ узле. Благодаря этому верапамил снижает ЧСС при мерцательной аритмии и трепетании предсердий и может прервать НЖТ, если АВ узел служит частью цепи re-entry. Верапамил мало влияет на нормальный синусовый узел, но обычно угнетает его автоматизм при СССУ.

В терапевтической концентрации верапамил оказывает **слабое отрицательное инотропное действие.** В большинстве случаев этот эффект нейтрализуется одновременным снижением посленагрузки, вызванным прямым вазодилатирующим действием верапамила на гладкие мышцы сосудов. Гипотензивный эффект, как правило, незначителен и носит преходящий характер.

А. Фармакокинетика. Действие верапамила начинается в течение 1—2 мин после в/в введения и достигает максимума через 10—15 мин. Действие на АВ узел сохраняется в течение 6 ч после в/в введения. Вместе с тем, гемодинамическое действие проявляется через 3—6 мин, но через 10—20 мин обычно исчезает. После приема внутрь всасывается более 90% лекарственного вещества, но оно быстро метаболизируется при первом прохождении через печень. 90% лекарственного вещества связывается белками плазмы. Концентрация в плазме достигает максимума через 1—2 ч после приема внутрь. В норме период полувыведения — 4—12 ч; он увеличивается при нарушении функции печени.

Б. Клиническое применение

1. В/в введение эффективно для быстрого восстановления синусового ритма при НЖТ, если АВ узел служит частью цепи re-entry.
2. При мерцательной аритмии и трепетании предсердий верапамил в большинстве случаев может **быстро снизить ЧСС.**
3. Верапамил рекомендуют использовать для предупреждения пароксизмов НЖТ, однако при длительном приеме с профилактической целью он гораздо менее эффективен, чем для прерывания пароксизмов. Верапамил противопоказан больным с явным синдромом WPW, если у них бывают пароксизмы мерцательной аритмии или трепетания предсердий.

В. Проявления побочного действия и их профилактика

1. Возможно возникновение брадикардии, АВ блокады высокой степени и асистолии. Поэтому больным с нарушенной функцией синусового узла и АВ блокадой 2—3 степени **противопоказано**

введение верапамила без предварительной установки временного или постоянного кардиостимулятора.

2. При мерцательной аритмии у больных **с синдромом WPW** верапамил может увеличить частоту желудочковых сокращений, ускорив проведение по дополнительному пути.
3. В момент прерывания НЖТ верапамилом нередко возникает преходящая желудочковая экстрасистолия. Причина ее неизвестна, но она обычно быстро исчезает без всякого лечения.
4. У больных с нарушенной функцией печени содержание верапамила в плазме после многократного приема быстро достигает токсического уровня.
5. После в/в введения верапамила АД нередко снижается, но в/в введение жидкости и вазопрессорных средств его нормализует. Особая осторожность необходима при сердечной недостаточности и у пожилых людей. При выраженной сердечной недостаточности и артериальной гипотонии верапамил **противопоказан.**

Г. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

1. **Отрицательный инотропный и хронотропный эффекты** верапамила могут суммироваться с действием других средств, обладающих аналогичными свойствами, поэтому включение верапамила в схемы комбинированной терапии у больных с сердечной недостаточностью или поражением проводящей системы требует осторожности.
2. Опасные побочные явления могут возникать при одновременном применении верапамила и β-блокаторов у больных со сниженной сократимостью желудочков или поражением проводящей системы сердца.
3. Верапамил можно применять вместе с дигоксином. Оба препарата ухудшают проведение в АВ узле, поэтому необходимо динамическое наблюдение за ЭКГ, чтобы предупредить развитие АВ блокады или выраженной брадикардии.

Д. Формы выпуска и дозы

1. **Прием внутрь.** Выпускается в таблетках по 40, 80 и 120 мг. Начальная доза — 80 мг каждые 6–8 ч. Обычные суточные дозы 240–480 мг. Дозу уменьшают при заболеваниях печени. Таблетки пролонгированного действия (160 и 240 мг) можно принимать 1 раз в сутки.
2. **Внутривенное введение.** Выпускается во флаконах, содержащих 5 мг препарата (20 мл). Начальную дозу 5–10 мг (0,075–0,15 мг/кг) вводят медленно струйно в течение 2–3 мин. Если эффект недостаточен, инъекцию повторяют через 15–30 мин, при необходимости после введения 10 мг верапамила переходят к его инфузии. Для этого верапамил разводят в физиологическом растворе и в течение 30 минут проводят инфузию в насыщающей дозе со скоростью 0,375 мг/мин. Инфузию поддерживающей дозы производят со скоростью 0,125 мг/мин. Необходимо динамическое наблюдение за ЧСС и другими показателями жизнедеятельности.

V. Аденозин — эндогенный нуклеотид, обладающий выраженным электрофизиологическим действием. Аденозин угнетает автоматизм синусового узла, замедляет проведение и удлиняет рефрактерный период АВ узла. Аденозин показан для прерывания реципрокных НЖТ, которые могут быть устранены блокадой проведения в АВ узле. При реципрокной АВ узловой и ортодромной НЖТ (синдром WPW) эффективность аденозина (90–95%) сопоставима с эффективностью верапамила (*Ann. Intern. Med.*

113:104, 1990). Аденозин не восстанавливает синусовый ритм при мерцательной аритмии, трепетании предсердий и ЖТ. Хотя аденозин обладает сильным вазодилатирующим действием, в рекомендуемых дозах препарат не влияет на гемодинамику.

А. Фармакокинетика. После быстрого струйного в/в введения аденозин почти сразу захватывается эритроцитами и эндотелием, где он превращается в электрофизиологически неактивные метаболиты инозин и аденозинмонофосфат. На период полувыведения аденозина, равный примерно 10 с, не влияют печеночная или почечная недостаточность.

Б. Проявления побочного действия и их профилактика

1. Аденозин противопоказан при СССУ, АВ блокаде 2–3 степени.
2. Длительную инфузию аденозина не рекомендуется использовать для лечения НЖТ.
3. Резкая гиперемия лица (у 18% больных), одышка (12%), ощущение давления в грудной клетке (7%) отмечаются часто, но быстро исчезают, если аденозин вводят в терапевтических дозах.

В. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

1. Антагонисты аденозина – **метилксантины** (например кофеин и теофиллин). Поэтому больным, принимающим метилксантины, обычно требуются более высокие дозы аденозина.
2. Дипиридамол усиливает действие аденозина, блокируя его захват клетками и замедляя его метаболизм. Карбамазепин также усиливает действие аденозина.

Г. Формы выпуска и дозы. Выпускается в ампулах по 2 мл, содержащих 6 мг аденозина. Начальная доза – 6 мг в локтевую вену очень быстро (эффективность 62%). Если НЖТ не прекращается через 1–2 мин, вводят 12 мг (эффективность 91%), при необходимости препарат в этой дозе можно вводить повторно. При введении в центральные вены дозу уменьшают до 1–3 мг.

VI. Оценка эффективности антиаритмической терапии

А. Мониторинг ЭКГ. Больным с тяжелыми, плохо поддающимися лечению аритмиями проводят длительный мониторинг ЭКГ в блоках интенсивной терапии или телеметрический мониторинг ЭКГ. Мониторинг ЭКГ по Холтеру проводят больным, клиническое состояние которых более стабильно. Количество экстрасистол может существенно меняться день ото дня, поэтому критерием эффективности антиаритмической терапии считают уменьшение частоты желудочковых экстрасистол на 80–90% и полное исчезновение пароксизмов неустойчивой ЖТ. Этот подход применим к больным с высокой частотой спонтанных желудочковых аритмий, однако примерно у 20–30% больных, у которых ранее регистрировались пароксизмы устойчивой ЖТ, отмечается низкая частота желудочковых экстрасистол и пароксизмов неустойчивой ЖТ. В подобных случаях с помощью мониторинга ЭКГ оценить эффективность лечения невозможно. Более того, сложные желудочковые аритмии могут возникать у больных, которых с успехом лечили антиаритмическими средствами. Данные мониторинга не всегда совпадают с результатами ЭФИ. Ведутся работы по сопоставлению неинвазивных методов и ЭФИ в оценке эффективности антиаритмических средств.

Б. Пробы с физической нагрузкой могут служить для проверки того, в какой мере нагрузка и сопутствующее ей повышение симпатической активности ответственны за возникновение аритмий. Однако обычно эти пробы менее чувствительны в выявлении предсердных и желудочковых аритмий, чем суточный мониторинг ЭКГ.

В. Программируемая электрическая стимуляция сердца — см. разд. «Принципы диагностики и лечения», п. VII.

Электрическая кардиоверсия и дефибрилляция

Дефибриллятор — это устройство, которое накапливает электрический заряд и выдает его в импульсе. Кардиоверсия может быть синхронизированной с комплексом QRS, чтобы избежать попадания разряда в уязвимый период желудочков. Энергия, воздействующая на сердце при разряде, зависит от многих факторов, но в любом случае необходимо применять минимальную энергию, чтобы снизить частоту осложнений и уменьшить неприятные ощущения. Серьезные осложнения при кардиоверсии редки. Синусовый ритм восстанавливается более чем у 90% больных с недавно возникшей мерцательной аритмией или трепетанием предсердий, а также с реципрокной НЖТ и ЖТ. Успешная кардиоверсия не предупреждает повторных пароксизмов нарушений ритма и поэтому после ее проведения следует назначать антиаритмическую терапию.

I. Показания. Экстренная кардиоверсия обязательна, если тахиаритмия вызывает стенокардию, артериальную гипотонию или сердечную недостаточность.

А. Мерцательная аритмия — одно из самых распространенных показаний для кардиоверсии; как правило, энергия разряда должна быть не менее 100 Дж. Плановая электрическая кардиоверсия — самый эффективный метод восстановления синусового ритма при мерцательной аритмии. При длительно существующей мерцательной аритмии или выраженном увеличении левого предсердия ($\geq$ 4,5 см по данным эхокардиографии) вероятность сохранения синусового ритма невысока. Существует повышенная опасность тромбоэмболий артерий большого круга кровообращения после успешной кардиоверсии, если продолжительность мерцательной аритмии превышает 3 суток.

Б. При трепетании предсердий синусовый ритм легко восстанавливается. В большинстве случаев достаточен разряд менее 50 Дж; для перевода в мерцание предсердий обычно хватает 5–10 Дж.

В. Реципрокные НЖТ. При пароксизмах АВ узловой НЖТ и тахикардии с участием дополнительного пути, как правило, достаточен разряд 25–100 Дж.

Г. Желудочковая тахикардия. При синхронизированной кардиоверсии чаще всего эффективен разряд 20–50 Дж. Но если во время ЖТ пульс и АД не определяются, используют разряд 200 Дж, а при отсутствии эффекта — 360 Дж. При непродолжительных пароксизмах ЖТ кардиоверсию не применяют.

Д. Фибрилляция желудочков — см. гл. 8.

II. Противопоказания. Относительные противопоказания для кардиоверсии следующие.

А. Гликозидная интоксикация. Терапевтическая концентрация дигоксина в крови не является противопоказанием для кардиоверсии; однако, если не исключена возможность его токсической концентрации, кардиоверсию проводят с применением разряда малой энергии и после профилактического введения лидокаина. Энергию разрядов постепенно увеличивают до устранения аритмии или появления желу-

дочковых аритмий. Плановую кардиоверсию проводить нельзя, если в крови выявляют потенциально токсическую концентрацию дигоксина. **Экстренная кардиоверсия может быть неизбежной при устойчивой ЖТ, вызванной гликозидной интоксикацией.** Для предотвращения рецидивов аритмий необходима одновременная медикаментозная терапия (см. разд. «Антиаритмические препараты»).

Б. Повторные непродолжительные пароксизмы тахикардий.

В. Политопная предсердная тахикардия и другие эктопические тахиаритмии.

Г. Мерцательная аритмия при стабильной гемодинамике у больных с ревматическими пороками сердца в предоперационном и раннем послеоперационном периодах. При нарушениях гемодинамики кардиоверсия может привести к кратковременному улучшению состояния больного. Плановую кардиоверсию нецелесообразно проводить в предоперационном и раннем послеоперационном периоде, так как аритмия обычно возобновляется.

Д. При наджелудочковых тахиаритмиях у больных с **тиреотоксикозом** вначале необходимо добиться нормализации уровня гормонов щитовидной железы.

Е. Возобновление наджелудочковой тахиаритмии после кардиоверсии. Если больной не получал адекватной профилактической антиаритмической терапии, то повторное проведение кардиоверсии возможно. Во многих случаях при часто повторяющихся пароксизмах НЖТ или трепетания предсердий целесообразнее использовать учащающую стимуляцию предсердий. Такой метод позволяет в течение короткого времени многократно восстанавливать синусовый ритм, пока проводится подбор антиаритмической терапии. Стимуляция предсердий неэффективна при мерцательной аритмии и автоматической НЖТ.

Ж. Наджелудочковые тахиаритмии у больных с **полной АВ блокадой.**

З. Особая осторожность при кардиоверсии требуется: (1) у больных пожилого возраста, страдающих ИБС и сопутствующим поражением проводящей системы; (2) при мерцательной аритмии с низкой ЧСС, не связанной с применением дигоксина, верапамила или β-блокаторов; (3) при СССУ. В подобных случаях перед кардиоверсией необходима постоянная или временная ЭКС.

III. Техника кардиоверсии

А. Больному разъясняют суть процедуры, чтобы уменьшить его тревогу и получить письменное согласие.

Б. Если больной получает сердечные гликозиды, необходимо определить концентрацию дигоксина в сыворотке.

В. Больной не должен есть и пить в течение 6–8 ч перед плановой кардиоверсией.

Г. Антикоагулянты назначаются за 3 недели до плановой кардиоверсии (см. разд. «Принципы диагностики и лечения», п. **II.Е.3**).

Д. При мерцательной аритмии или трепетании предсердий за 1–2 суток до кардиоверсии назначают хинидин или прокаинамид.

Е. Необходимо установить надежный доступ в вену.

Ж. Следует обеспечить постоянный мониторинг ЭКГ.

З. Должна быть предусмотрена возможность ингаляции кислорода, интубации и вентиляции легких.

И. Электроды дефибриллятора обильно смазывают специальной пастой. Один электрод устанавливают справа от грудины в области третьего или четвертого межреберья, второй — немного кнаружи от верхушечного толчка или слева между лопатками. Электроды у больных с

имплантированным кардиостимулятором должны быть расположены не ближе 6 см от источника питания стимулятора.

К. Проводят седативную терапию, вводя в/в мидазолам (1 мг/мл, 1–2 мг в/в каждые 2 мин, до 5 мг) или метогекситал (25–75 мг) до наступления сна. Необходимо тщательно контролировать АД и дыхание. Желательно присутствие анестезиолога (на случай искусственной вентиляции легких).

Л. Необходимо проверить точность синхронизации по монитору. Электроды дефибриллятора прижимают к коже больного с достаточной силой (около 10 кг). Нельзя касаться больного или кровати. После того, как на мониторе дефибриллятора установилась стабильная изолиния, наносят разряд. Синхронизация может вызвать кратковременную задержку разряда (не отрывать передний электрод преждевременно!). Начальная энергия разряда при стабильном состоянии больного: 25 Дж при трепетании предсердий, 50 Дж при НЖТ и ЖТ без нарушений гемодинамики, 100 Дж при мерцательной аритмии. При необходимости энергию разряда ступенчато повышают до 100, 200, 300 и 360 Дж. Если мерцательная аритмия или ЖТ сопровождаются нарушениями гемодинамики, наносят несинхронизированный разряд 200 Дж. Если синусовый ритм восстановился лишь на несколько секунд или минут, дальнейшее увеличение энергии разряда не имеет смысла. Если кардиоверсия осложняется желудочковыми аритмиями, в/в струйно вводят лидокаин (50–100 мг). При брадикардии обычно эффективен атропин (0,6–1,0 мг в/в). При ФЖ начинают с несинхронизированного разряда 200–300 Дж.

IV. Побочные явления. Обычно отмечается болезненность мышц с сопутствующим повышением активности лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы и креатинфосфокиназы (КФК), раздражение кожи в местах наложения электродов. Повышение активности МВ-фракции КФК обычно зависит от суммарной энергии разрядов; как правило, активность МВ-фракции не повышается, если суммарная энергия не превышает 425 Дж. Возможно возникновение **аритмий** вследствие высвобождения катехоламинов, ацетилхолина и калия, а также вследствие взаимодействия этих веществ с лекарственными средствами. Иногда наблюдаются короткие периоды остановки синусового узла, а также предсердных, узловых или желудочковых экстрасистол после восстановления синусового ритма, особенно у больных с длительной мерцательной аритмией и низкой ЧСС. Опасные аритмии, такие как ЖТ, ФЖ и асистолия, бывают редко. Возникновение этих осложнений более вероятно при гликозидной интоксикации или неправильной синхронизации. Отек легких и тромбоэмболия легочной артерии — крайне редкие осложнения.

Постоянная электрокардиостимуляция

За последнее десятилетие качество электрокардиостимуляторов значительно улучшилось. Современные стимуляторы способны поддерживать синхронность сокращений предсердий и желудочков, адаптировать частоту стимуляции к потребностям организма при нагрузке. Если имплантация и установка параметров стимуляции произведены правильно, ЭКС существенно улучшает качество жизни больных с клинически значимыми брадиаритмиями. Прежде чем принять решение о постоянной

ЭКС, нужно обдумать показания к ней, подходящий режим стимуляции и дальнейшую тактику лечения.

I. Режимы ЭКС. Для обозначения режима ЭКС при брадиаритмиях, являющихся основным показанием к ЭКС, используют специальный буквенный код: первая буква обозначает камеру сердца, в которой расположен электрод стимулятора (**V** — желудочек, **A** — предсердие, **D** — обе камеры), вторая буква указывает камеру, в ответ на деполяризацию которой реагирует стимулятор, третья буква указывает, как реагирует стимулятор на изменения ритма: **I** (inhibited) — прекращение стимуляции при возникновении спонтанных сокращений, **T** (triggered) — включение стимуляции во время рефрактерного периода сразу после спонтанной деполяризации, **D** (double) — сочетание обоих режимов. В последнем случае буква D показывает, что предсердная активность блокирует стимуляцию предсердий, но приводит к стимуляции желудочков после соответствующей задержки, а желудочковая активность блокирует и желудочковую, и предсердную стимуляцию. VVI, DVI и DDD — самые распространенные режимы ЭКС. VVI означает, что и стимуляция, и детекция электрической активности осуществляется в желудочке; DVI — что стимулируются обе камеры: стимулятор не воспринимает активности предсердий, но желудочковая активность блокирует и предсердную, и желудочковую стимуляцию. Стимуляторы типа DDD воспринимают активность как предсердий, так и желудочков, и могут стимулировать обе камеры, реагируя аналогично стимуляторам предыдущего типа. Кроме того, существуют сенсорные стимуляторы, которые реагируют на физическую активность и физиологические изменения (температура, минутный объем дыхания, продолжительность интервала QT, импеданс желудочков), происходящие прежде всего при нагрузке, и адаптируют частоту стимуляции к необходимому повышению сердечного выброса. Этот способ реагирования в коде стимулятора обозначают буквой **R** (rate adaptive). Реакция гемодинамики на ЭКС оптимальна при синхронной стимуляции предсердий и желудочков и учащении стимуляции во время нагрузки. Сердечный выброс у здоровых людей уменьшается на 20% при исчезновении синхронных предсердных сокращений, и этот эффект еще более выражен у больных с нарушением диастолического наполнения левого желудочка. Однако у большинства больных повышение сердечного выброса при нагрузке прежде всего зависит от ЧСС. Двухкамерная стимуляция с детекцией активности предсердий (DDD) обеспечивает и синхронность, и частотную адаптацию у больных с нормальной функцией синусового узла. Двухкамерная стимуляция предотвращает также возникновение так называемого синдрома кардиостимулятора (см. п. **IV.К**), который наблюдается у 5—10% больных со стимуляторами типа VVI. Двухкамерная стимуляция непригодна при постоянной форме мерцательной аритмии или трепетания предсердий. ЭКС в режиме VVI (с частотной адаптацией или без нее) показана больным, у которых сердечный выброс при несинхронном сокращении предсердий и желудочков существенно не меняется.

II. Брадиаритмии

А. Показания для временной ЭКС. Наружная стимуляция сердца часто обеспечивает достаточный эффект на период установки эндокардиальной стимуляции зондом-электродом, вводимым в полости сердца через вену.

1. Преходящая АВ блокада 2—3 степени, вызванная токсическим действием лекарственных средств или нарушениями электролитного баланса и проявляющаяся клинически.
2. Полная АВ блокада, АВ блокада 2 степени типа Мобитц II или

двухпучковая блокада при остром инфаркте миокарда (*Circulation* 58:689, 1978). Рекомендуется также проводить временную ЭКС и при развитии блокады правой или левой ножки пучка Гиса во время острого инфаркта миокарда. Временная ЭКС показана при АВ блокаде 2 степени типа Мобитц I, если блокада вызывает нарушения гемодинамики или ишемию миокарда.

3. Если синусовая брадикардия, мерцательная брадиаритмия или другие брадиаритмии, вызванные поражением проводящей системы сердца, проявляются клинически, может возникнуть необходимость во временной ЭКС на период подготовки к имплантации постоянного стимулятора.

Б. Показания к постоянной ЭКС. Решение об имплантации постоянного электрокардиостимулятора основывается на знании естественного течения конкретного нарушения проводимости и оценке общего состояния больного. Определен ряд абсолютных показаний к постоянной ЭКС (*Circulation* 70:331A, 1984), однако во многих других случаях мнения исследователей расходятся. Постоянная ЭКС не показана больным с блокадой ножек пучка Гиса, не предъявляющим жалоб, так как полная АВ блокада в течение 1 года развивается только у 1% таких больных. Трудно сказать, нужна ли постоянная ЭКС больному с постоянной блокадой ножек пучка Гиса и жалобами, позволяющими предполагать преходящую АВ блокаду высокой степени, если брадиаритмии не зарегистрированы на ЭКГ. Выяснению причины обмороков способствуют длительный мониторинг ЭКГ, пробы с физической нагрузкой и ЭФИ. Постоянная ЭКС редко оправдана, если не подтверждена связь симптомов с брадикардией. В целом существует единое мнение о следующих показаниях.

1. Врожденная полная АВ блокада, сопровождаемая жалобами, брадикардией или отсутствием адекватного повышения ЧСС при физической нагрузке.
2. АВ блокада 2—3 степени, проявляющаяся клинически.
3. Дистальная АВ блокада 2—3 степени (на уровне пучка Гиса или ниже).
4. Двухпучковая блокада, которая прогрессирует в полную АВ блокаду в остром периоде инфаркта миокарда, независимо от того, исчезает ли спонтанно полная блокада в ходе дальнейшего течения инфаркта.
5. Синусовая брадикардия, проявляющаяся клинически.

III. Наблюдение за больным с имплантированным электрокардиостимулятором. Больной должен ежедневно проверять пульс в течение минуты и сообщать врачу, если ЧСС отклоняется более чем на 3—5 мин$^{-1}$ от заданной. Если у больного появились жалобы или возникли соответствующие симптомы, необходим контроль ЭКГ в динамике, позволяющий определить частоту разрядов стимулятора и выявить конкурирующие ритмы. Амплитуда импульсов стимулятора неодинакова при регистрации ЭКГ различными аппаратами. Регистрация ЭКГ по телефону позволяет получить дополнительную информацию. Если больной принимает антиаритмические средства, особое внимание необходимо обратить на изменения порога стимуляции. Рекомендуется профилактический прием антибиотиков перед стоматологическими и хирургическими вмешательствами, сопряженными с опасностью бактериемии.

IV. Осложнения

А. Наиболее распространенная причина нарушения работы электрокардиостимулятора — **истощение источника питания**.

Б. Нарушение целостности электрода чаще всего происходит в месте вхождения в вену или фиксации; выявляется рентгенологически.

В. Смещение электрода, особенно в раннем периоде после имплантации, можно выявить по нарушению детекции и стимуляции, а также рентгенологически.

Г. Инфекция ложа стимулятора часто требует реимплантации. Однако **изолированная бактериемия не является показанием к удалению стимулятора.**

Д. Перфорация миокарда ведет к нарушению детекции и стимуляции и изменению артефактных комплексов на ЭКГ; исходная форма желудочкового комплекса по типу блокады левой ножки пучка Гиса меняется на форму, характерную для блокады правой ножки.

Е. При униполярной стимуляции возможна детекция мышечных потенциалов действия, что ведет к **прекращению стимуляции**, иногда с кратковременной потерей сознания. Изредка униполярный стимулятор воздействует на грудные мышцы, находящиеся вблизи от стимулятора, вызывая их подергивание, синхронное с ритмом сердца.

Ж. Возможно возникновение желудочковых аритмий вследствие механического раздражения правого желудочка.

З. Повышение частоты стимуляции наблюдается редко (если речь не идет о стимуляторах с частотной адаптацией).

И. Стимуляция в режиме DDD может вызвать **тахиаритмию.** Ее прерывают прикладыванием магнита или перепрограммированием в режимы DVI или VVI. После этого корректируют параметры стимуляции.

К. Синдром кардиостимулятора отмечается вследствие нарушений синхронного возбуждения предсердий и желудочков при стимуляции желудочков, и, как правило, сопровождается ретроградным АВ проведением. Основные жалобы — головокружение и обмороки. У больных с нарушенной податливостью желудочков и высоким конечным диастолическим давлением в левом желудочке иногда отмечается выраженное снижение АД и застойные явления в легких (*Ann. Intern. Med.* 103:420, 1985).

8 Сердечно-легочная реанимация

Дж. Оньюфер

Сокращения:
АВ атриовентрикулярная
ЖТ желудочковая тахикардия
ИВЛ искусственная вентиляция легких
ОЦК объем циркулирующей крови
СН сердечная недостаточность
ФЖ фибрилляция желудочков

Сердечно-легочная реанимация направлена на спасение жизни при остановке кровообращения и дыхания. Ее исход зависит от того, насколько быстро выполняются основные приемы реанимации и последующие меры, направленные на поддержание сердечной деятельности. Чем быстрее возобновляется ритмическая активность сердца и кровоснабжение органов, тем выше вероятность успеха реанимации. Возможность применения реанимационных мер в больничных условиях должна быть заранее обсуждена с больным, его родственниками и вспомогательным персоналом (*N. Engl. J. Med.* 318:25, 1988). Решение о проведении сердечно-легочной реанимации определяется ситуацией, а потенциальную пользу мероприятий следует оценивать как до, так и во время их проведения. Изложенная ниже последовательность действий разработана Американской кардиологической ассоциацией в качестве инструкции по проведению реанимации (*J.A.M.A.* 255:2905, 1986); она применима при оказании первой помощи большинству больных. Инструкция не исключает применения иных мер в особых случаях.

Основные приемы

Основы реанимации — это восстановление проходимости дыхательных путей, искусственное дыхание и кровообращение. Их обеспечение определяет успех реанимации. Если легкие не будут адекватно вентилироваться, попытки восстановить кровообращение бесполезны. Ниже представлены основные приемы реанимации, которые следует выполнять при оказании первой помощи больному, находящемуся без сознания.

I. **Определить реакцию** на легкое встряхивание. **Не следует подвергать резким движениям голову и шею, если не исключена их травма.**
II. **Вызвать помощь,** если нет реакции на встряхивание.
III. **Положить больного** на твердую, ровную поверхность.
IV. **Открыть больному рот.** Зубные протезы не снимать, так как они способствуют более плотному контакту при искусственном дыхании рот в рот.
V. **Восстановить проходимость дыхательных путей.** Если нет оснований подозревать травму головы или шеи, выполняют следующий прием: ладонь одной руки кладут на лоб больного и, прикладывая усилие, запрокидывают голову назад; одновременно указательный и средний пальцы другой руки помещают под подбородок и выдвигают нижнюю

челюсть вперед. В результате корень языка должен отойти от задней стенки глотки, открывая свободный доступ воздуха в легкие (*J.A.C.E.P.* 5:588, 1976). При подозрении на травму головы или шеи голову не запрокидывают, а смещение корня языка от задней стенки глотки достигается другим способом: пальцами обеих рук захватывают углы нижней челюсти и сильно выдвигают ее вперед.

VI. Если проходимость дыхательных путей восстановлена, следует **определить наличие самостоятельного дыхания.** Для этого оказывающий помощь приставляет ухо ко рту больного, чтобы услышать или почувствовать движение воздуха, совпадающее с движением грудной клетки. Освобождения дыхательных путей может оказаться достаточно для возобновления и поддержания самостоятельного дыхания.

VII. **Если самостоятельное дыхание отсутствует,** начинают искусственное дыхание методом рот в рот. Нужно положить руку на лоб больного и указательным и большим пальцами этой руки зажать нос; губами плотно обхватить рот больного и произвести два медленных полных выдоха (по 1–1,5 с) с двухсекундной паузой). Слишком быстрое и сильное искусственное дыхание может вызвать вздутие живота из-за попадания воздуха в желудок. В арсенале профессиональных спасателей имеется специальный дыхательный мешок с маской, применение которого позволяет избежать инфицирования. Однако его использование требует специальной тренировки и опыта. Главная трудность заключается в создании герметичного контакта маски с лицом больного при одновременном выдвижении вперед нижней челюсти. Правильная техника такова: большими пальцами плотно прижимают маску к лицу больного, а средними и безымянными надавливают на углы нижней челюсти, выполняя прием запрокидывания головы. **Индикаторами** достаточной вентиляции легких служат дыхательные движения грудной клетки и выход воздуха во время самостоятельного выдоха. Если в реанимации участвуют несколько человек, то один из них должен надавливать на щитовидный хрящ (прием Селлика) для предупреждения заброса содержимого желудка в легкие при рвоте (*Lancet* 2:404, 1961). Неправильное положение подбородка или головы — самая частая причина безуспешности искусственного дыхания. Если дыхание не восстанавливается, следует поменять положение головы больного и повторить искусственное дыхание. Если и эта мера не приносит успеха, используют специальный прием (прием Геймлиха), освобождающий верхние дыхательные пути от инородных тел (см. п. **XI**).

VIII. По крайней мере в течение 5 с пытаются **определить пульс на сонных артериях.** При сохраненном пульсе искусственное дыхание проводят с частотой 12 вдохов в минуту.

IX. При отсутствии пульса на сонных артериях выполняют **непрямой массаж сердца.** Если больной лежит на кровати, под него подкладывают широкую доску. Надавливания на грудную клетку выполняют двумя руками, причем выступ одной ладони должен упираться в тыльную поверхность кисти другой руки. Пальцы могут быть разведены или прижаты друг к другу. Сложенные вместе руки накладывают на грудную клетку на 2,5 см выше мечевидного отростка грудины. Плечи выполняющего массаж должны находиться прямо над сомкнутыми руками; руки в локтях нужно держать прямыми. Надавливания на грудину производятся выступом ладони, но не пальцами, строго по направлению к позвоночнику на глубину 3–5 см. Массаж должен быть плавным и ритмичным, с одинаковой продолжительностью сдавливания и расслабления. Во время расслабления следует полностью прекратить давление на грудную клетку, но выступ ладони должен находиться в контакте с нею. Рекомендуемая

частота массажа — 80—100 надавливаний/мин. Для оценки эффекта периодически пальпируют пульс на сонных артериях. Если реанимация проводится одним человеком, то после 15 надавливаний на грудную клетку производят двукратную вентиляцию легких, как описано выше. Когда в реанимации принимают участие двое, соотношение непрямого массажа сердца и искусственного дыхания должно быть 5:1 (через каждые 5 надавливаний на грудную клетку делают паузу на 1—1,5 с для вентиляции легких). При искусственном дыхании через эндотрахеальную трубку массаж проводят без пауз; частота вентиляции — 12—15 мин$^{-1}$.

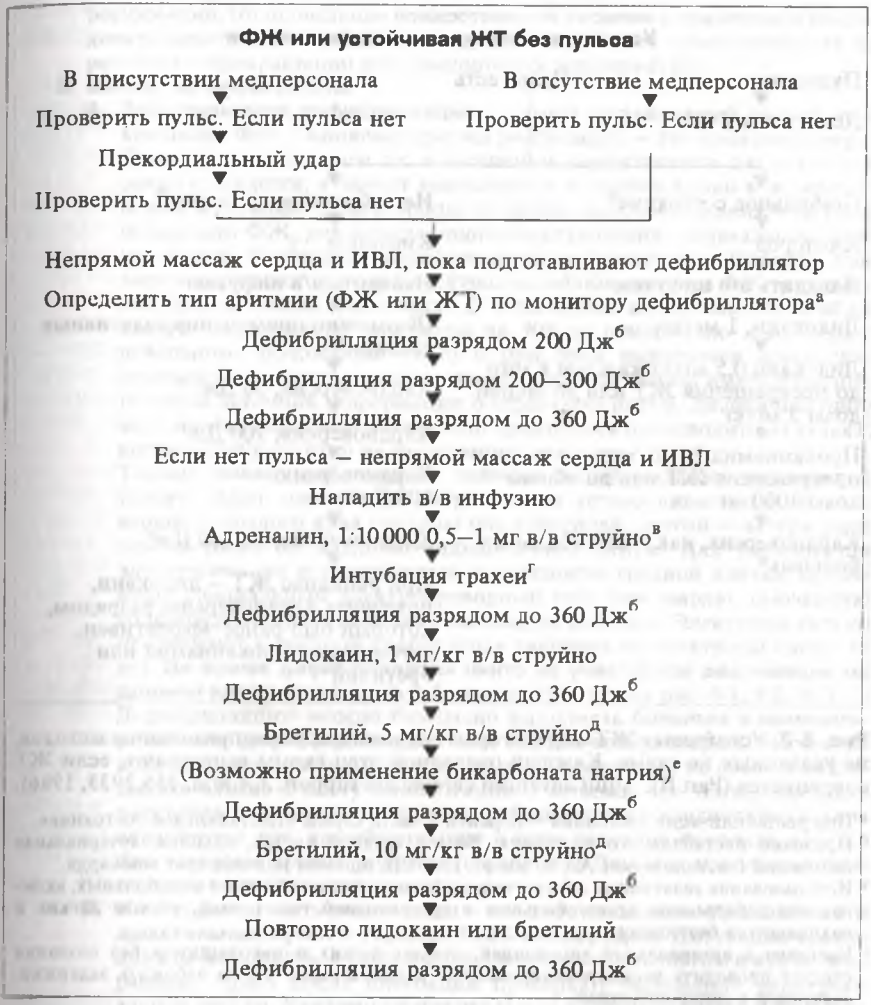
X. **Реанимацию приостанавливают на 5 с к концу 1-й мин и затем каждые 2—3 мин, чтобы определить, произошло ли восстановление спонтанного дыхания и кровообращения.** При появлении пульса, но отсутствии самостоятельного дыхания, искусственное дыхание продолжают. Реанимацию нельзя прекращать более чем на 5 с, за исключением периода, когда производится интубация трахеи или дефибрилляция. Пауза для интубации трахеи не должна превышать 30 с.

XI. **Если не удается наладить искусственное дыхание** после двух изменений положения головы и подбородка, следует использовать прием Геймлиха. Выполняющий реанимацию широко разводит бедра больного и кладет выступ ладони одной руки на живот между пупком и мечевидным отростком грудины. Вторая рука располагается поверх первой. Затем производят 6—10 коротких толчков в направлении к позвоночнику и голове. Выполнение этого приема требует особой осторожности, так как неправильное положение рук может привести к повреждению внутренних органов. После этого пальцем удаляют остатки инородных тел изо рта и снова пытаются сделать искусственное дыхание. Для удаления инородных тел одной рукой зажимают нижнюю челюсть и язык и оттягивают их. Указательный палец другой руки проводят вдоль внутренней поверхности щеки глубоко в глотку к основанию языка. Изгибая палец крючком, пытаются переместить инородный предмет в рот и затем удалить. Процедуру следует выполнять в перчатках. Если с первой попытки не удается очистить верхние дыхательные пути, прием повторяют. К крикотиреотомии и транстрахеальной вентиляции легких (см. гл. 26) прибегают крайне редко.

Специализированные приемы

I. **Общие положения.** Если основные приемы не были выполнены должным образом, специализированные приемы будут бесполезными. В программу специализированной реанимации допустимо вносить изменения в соответствии с клинической ситуацией. Большое значение имеет правильное руководство бригадой реаниматоров. Ответственный должен контролировать: (1) адекватное выполнение **основных приемов реанимации**; (2) своевременное проведение **дефибрилляции;** (3) своевременную установку и поддержание системы для **внутривенной инфузии;** (4) быстрое (не более 30 с) и своевременное (как можно раньше) проведение **интубации трахеи;** (5) доставку **необходимого оборудования** к месту

Рис. 8-1. ФЖ и устойчивая ЖТ без пульса. В некоторых случаях требуется применение методов, не указанных на схеме. Очередной этап выполняют при сохранении ФЖ или ЖТ (Part III, Adult advanced cardiac life support. *J.A.M.A.* 255:2933, 1986).



[а] ЖТ без пульса лечить как ФЖ.

[б] После каждого разряда проверять пульс и ритм. Если ФЖ рецидивирует, использовать разряд, который ранее дал эффект.

[в] Введение адреналина повторять каждые 5 мин.

[г] Интубация трахеи желательна и должна проводиться одновременно с другими реанимационными мероприятиями в возможно более ранние сроки. Однако если ИВЛ удается проводить без интубации, на начальных этапах реанимации важнее дефибрилляция и введение адреналина.

[д] Некоторые врачи предпочитают повторное введения лидокаина (0,5 мг струйно каждые 8 мин до общей дозы 8 мг/кг).

[е] Введение бикарбоната натрия обычно не рекомендуется, так как его эффективность сомнительна. На данном этапе возможно его введение в дозе 1 мэкв/кг. Если решено прибегнуть к бикарбонату, можно вводить его каждые 10 мин в дозе, составляющей половину от начальной.

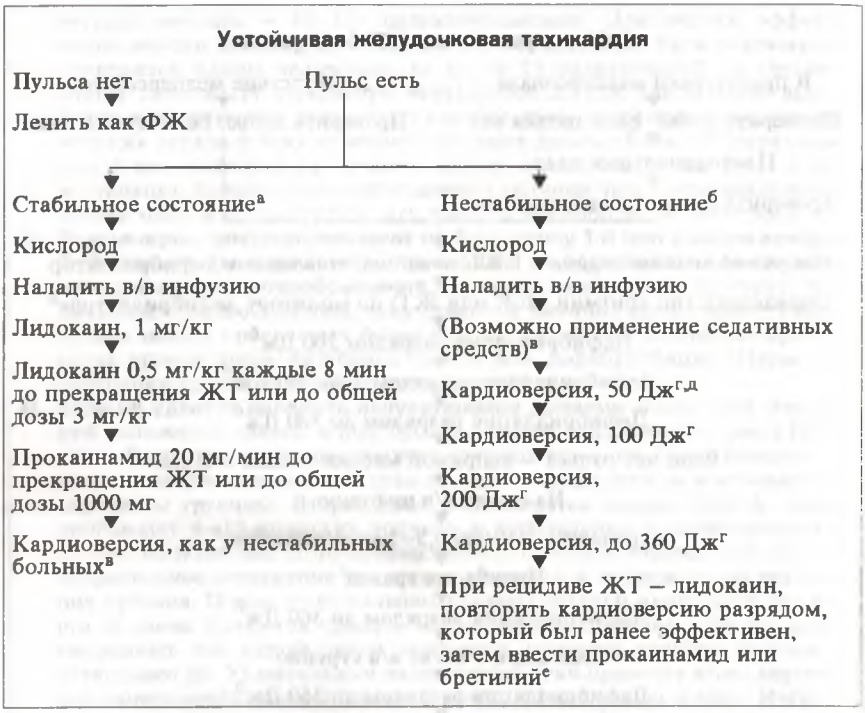


Рис. 8-2. Устойчивая ЖТ. В некоторых случаях требуется применение методов, не указанных на схеме. Каждый очередной этап схемы выполняют, если ЖТ сохраняется (Part III, Adult advanced cardiac life support. *J.A.M.A.* 255:2933, 1986).

[а] При дестабилизации состояния – перейти к части схемы «Нестабильное состояние».

[б] Признаки нестабильного состояния: боль в грудной клетке, одышка, артериальная гипотония (систолическое АД 90 мм рт. ст.), СН, ишемия или инфаркт миокарда.

[в] Использование седативных лекарственных средств целесообразно у всех больных, включая «нестабильных», кроме больных с артериальной гипотонией, отеком легких и находящихся без сознания.

[г] Больным с артериальной гипотонией, отеком легких и находящимся без сознания следует проводить несинхронизированную кардиоверсию, чтобы избежать задержки, связанной с синхронизацией.

[д] Если нет артериальной гипотонии, отека легких и больной в сознании, перед кардиоверсией можно прибегнуть к прекордиальному удару.

[е] Как только пароксизм ЖТ удалось прервать, следует продолжить в/в введение того антиаритмического препарата, который этому способствовал. Если кардиоверсия у больных с артериальной гипотонией, отеком легких или находящихся без сознания безрезультатна, следует ввести лидокаин, а затем бретилий. Во всех других случаях рекомендуется следующий порядок введения: лидокаин, прокаинамид, бретилий.

реанимации; (6) проведение **лекарственной терапии** в правильной последовательности и точной дозировке. Он также несет ответственность за решение о прекращении реанимационных мероприятий.

II. Основные мероприятия

А. Электрическая дефибрилляция — самый эффективный способ прекращения ФЖ. Основные приемы реанимации — это временная мера. Даже при правильном их выполнении перфузионное давление все равно снижается, а значит уменьшается и приток крови к жизненно важным органам. Если причина остановки кровообращения — ЖТ без пульса или ФЖ, для немедленного восстановления нормального ритма сердца необходим дефибриллятор с монитором. Нередко при записи сердечного ритма с электродов дефибриллятора ФЖ выглядит как прямая линия (асистолия). В этом случае во избежание ошибки следует переместить электроды на 90° по отношению к их первоначальному положению. Если и при этом выявляется асистолия, накладывают электроды для регистрации ЭКГ, чтобы иметь дополнительный источник информации о сердечном ритме. Дефибрилляцию вслепую (вид аритмии неизвестен) приходится производить в случаях, когда дефибриллятор не имеет монитора.

Только **точное соблюдение техники** дефибрилляции приводит к успеху. Один электрод дефибриллятора устанавливается в области верхнего правого края грудины под ключицей, другой — латеральнее левого соска по срединно-подмышечной линии. Для уменьшения электрического сопротивления поверхности грудной клетки применяют специальный электропроводный гель или марлю, смоченную солевым раствором; избытка геля следует избегать. Электроды сильно прижимают к грудной клетке (сила давления на электроды около 10 кг). **Во время дефибрилляции никто из участников реанимации не должен касаться кровати и больного** (см. также рис. 8-1, 8-2, 8-5).

Дефибрилляцию можно безопасно выполнять **больным с имплантированным дефибриллятором или кардиостимулятором.** Чтобы не повредить эти приборы, электроды дефибриллятора не следует накладывать близко к месту имплантации. Учитывая, что эпикардиальные электроды имплантированного дефибриллятора и кардиостимулятора экранируют ток, дефибрилляцию в этих условиях проводят обычно при высоком уровне энергии (свыше 200 Дж) и с использованием передне-задней позиции электродов.

Б. Необходимая часть реанимации — это **восстановление проходимости дыхательных путей и терапия 100% кислородом.** Интубация трахеи должна выполняться квалифицированным специалистом и как можно раньше. Сразу после интубации проверяют положение эндотрахеальной трубки. Ее конец может оказаться в одном из главных бронхов, поэтому необходима аускультация легких: при правильном положении трубки дыхание проводится с обеих сторон. Выявить интубацию пищевода помогает аускультация эпигастральной области; ее можно также обнаружить, используя колориметрический детектор углекислого газа, который устанавливают между эндотрахеальной трубкой и аппаратом ИВЛ или дыхательным мешком (*Anesth. Analg.* 70:191, 1990). Нельзя приостанавливать основные приемы реанимации более чем на 30 с. Поэтому искусственное дыхание через хорошо подогнанную маску с удалением секрета из верхних дыхательных путей при помощи отсоса предпочтительнее, чем повторные безуспешные попытки интубации. Однако, как уже указывалось, применение дыхательного мешка с маской требует от персонала навыка и опыта. Обтуратор пищевода

в больничных условиях использовать не следует. Транстрахеальная катетеризация и крикотиреотомия показаны только если обструкция дыхательных путей не устраняется приемом Геймлиха.

В. Пути введения лекарственных препаратов. Препараты вводят через внутреннюю яремную или подключичную вену, только если система введения была налажена еще **до начала реанимации**. Если доступа к этим венам нет, то, не прекращая непрямой массаж сердца и ИВЛ, катетер устанавливают в локтевую вену. Введение препаратов через вены кисти, предплечья или поверхностные вены нижних конечностей не обеспечивает их попадания в центральный кровоток. Введение через бедренную вену целесообразно только при использовании длинного катетера, поднимающегося выше уровня диафрагмы. При доступе через локтевую вену быстрое попадание препаратов в центральный кровоток достигается применением длинного в/в катетера, введенного по вене максимально вверх и промытого большим количеством (50 мл) физиологического раствора. Если возникают трудности с налаживанием венозного доступа, изотонические растворы таких препаратов как атропин, лидокаин, адреналин, налоксон, изопротеренол, бретилий разводят в 10 мл физиологического раствора, вводят в эндотрахеальную трубку и несколькими интенсивными раздуваниями легких распыляют по бронхам. При эндотрахеальном введении необходимо применять максимальные рекомендуемые дозы. Если после введения препарата в локтевую вену кровообращение не восстанавливается, катетеризируют подключичную или внутреннюю яремную вену с минимальной приостановкой основных приемов реанимации. Внутрисердечные инъекции не рекомендуются. Внутрикостное введение лекарственных препаратов используют преимущественно у детей. Имеются сообщения о возможности такого введения и у взрослых (*J. Emerg. Med.* 7:587, 1983), однако это, по-видимому, малоэффективно.

Г. Оценка эффективности сердечно-легочной реанимации. Такие показатели, как пульс на сонных или бедренных артериях, реакция зрачков на свет, показатели газов артериальной крови не отражают успешного хода реанимации и ориентироваться на них не следует. Как выяснилось, концентрация углекислого газа в выдыхаемом воздухе, измеряемая в ходе реанимации, лучше других показателей коррелирует с сердечным выбросом и миокардиальным перфузионным давлением (*J.A.M.A.* 262:1347, 1989). Однако этот метод не получил пока широкого распространения, и не изучена его прогностическая ценность на догоспитальном этапе.

Д. Антиаритмические препараты – см. гл. 7.

III. Вспомогательное лечение

А. Кашель. Если больной предчувствует потерю сознания, то, заставляя себя сильно кашлять, он может поддержать приток крови к мозгу, отсрочив потерю сознания вплоть до начала лечения (*Circulation* 74 (Suppl.IV):42, 1986).

Б. Прекордиальный удар. При ЖТ, ФЖ, асистолии, выраженной брадикардии или полной АВ блокаде своевременно нанесенный одиночный удар в прекордиальную область может прервать аритмию или перевести ее в форму с более стабильной гемодинамикой (*Br. Med. J.* 291:627, 1985). При отсутствии дефибриллятора этот прием следует использовать только у больных с достоверной остановкой кровообращения. Если же пульс на периферических артериях сохранен, нанесение удара допустимо лишь при наличии дефибриллятора, так как прекордиальный удар сам может спровоцировать ФЖ.

В. Адреналин (0,5—1,0 мг в/в или в эндотрахеальную трубку каждые 5 мин) используется при сердечно-легочной реанимации как средство, увеличивающее коронарный и системный кровоток. Он обладает α- и β-адренергическими эффектами. Его применение во время реанимации связано со стимуляцией в основном α-адренорецепторов, и на сегодняшний день адреналин – препарат выбора среди катехоламинов (*Anesthesiology* 71:133, 1989). В настоящее время проходят клиническую проверку схемы лечения более высокими дозами адреналина.

Г. Атропин (атропина сульфат 0,5 мг в/в или в эндотрахеальную трубку каждые 5 мин до общей дозы 2 мг) – препарат выбора для лечения брадикардии, сопровождающейся признаками СН, когда ЧСС недостаточна для поддержания нормальной гемодинамики. Имеется сообщение о том, что двукратное введение 1 мг атропина оказалось эффективным в лечении асистолии (*Am. Emerg. Med.* 13:815, 1984).

Д. Прямой массаж и дефибрилляцию на открытом сердце проводят в следующих случаях: (1) проникающие ранения грудной клетки, (2) деформация грудной клетки или выраженная эмфизема легких, препятствующие адекватной компрессии грудной клетки, (3) выраженная гипотермия, (4) разрыв аневризмы аорты или тампонада сердца, не устраняемая пункцией перикарда, (5) во время или сразу после операций на открытом сердце (например аортокоронарного шунтирования), (6) при невозможности устранения ФЖ стандартными мерами. Прямой массаж сердца и дефибрилляция на открытом сердце успешны, только когда они выполняются опытным персоналом на ранних этапах, а не в качестве последней меры. Рекомендуемая энергия разрядов: начальная — 5 Дж, максимальная — не более 50 Дж.

Е. В/в введение большого объема жидкости при остановке кровообращения не имеет смысла без специальных показаний. Излишнее увеличение ОЦК уменьшает приток крови к головному мозгу и коронарным артериям (*Circulation* 69:181, 1984).

Ж. Бикарбонат натрия не рекомендуется для рутинного использования на ранних этапах реанимации. Если основные приемы выполнены правильно, ацидоз, как правило, не развивается. Он может появиться только при неадекватной вентиляции, и терапия должна быть направлена на увеличение минутного объема дыхания (*Am. J. Emerg. Med.* 3:498, 1985). Необоснованное использование бикарбоната может привести к парадоксальному нарастанию внутриклеточного ацидоза и торможению функции миокардиальных клеток. Показания к его применению — это четко установленные еще до начала реанимации гиперкалиемия и метаболический ацидоз. В этих случаях бикарбонат вводят в/в в начальной дозе 1,0 мэкв/кг с последующим увеличением на 0,5 мэкв/кг каждые 10 минут. **Бикарбонат не следует вводить через тот же венозный доступ, что и препараты кальция и катехоламины:** кальций при взаимодействии с бикарбонатом дает осадок, а катехоламины инактивируются.

З. Препараты кальция не улучшают прогноз при остановке кровообращения (*Ann. Emerg. Med.* 13:820, 1984). Подобно бикарбонату, препараты кальция применяют ограниченно, только по точно установленным показаниям (гиперкалиемия, гипокальциемия или интоксикация антагонистами кальция). Рутинное использование препаратов кальция способно оказать повреждающий эффект, в частности усилить постреанимационную ишемию мозга и миокарда. По показаниям используют **10% раствор кальция хлорида** в/в струйно 2—4 мг/кг. **Препараты кальция следует с осторожностью вводить больным, получающим**

сердечные гликозиды, поскольку кальций способен усиливать их токсическое действие.

И. **Наружная стимуляция сердца** снижает летальность при гемодинамически значимой брадикардии (*Ann. Emerg. Med.* 17:1221, 1988). При асистолии и электромеханической диссоциации метод неэффективен. Раннее применение наружной стимуляции улучшает результаты реанимации. По ЭКГ невозможно различить навязанный ритм и артефакты стимулятора, поэтому эффективность стимуляции контролируют по пульсу на бедренных, лучевых и плечевых артериях. При невозможности наружной стимуляции проводят трансторакальную или трансвенозную электрокардиостимуляцию. Более надежную, но трудоемкую трансвенозную стимуляцию удобнее наладить в постреанимационный период.

К. В настоящее время на догоспитальном этапе стали применять **автоматические наружные дефибрилляторы.** Их использование позволяет сократить промежуток времени между остановкой кровообращения и дефибрилляцией, а также упрощает использование дефибриллятора. Прибор используют только при бессознательном состоянии больного и отсутствии пульса. ЭКГ регистрируют с электродов дефибриллятора, приложенных к грудной клетке. Дефибриллятор регистрирует ритм сердца и производит его автоматический анализ; при выявлении ЖТ или ФЖ конденсаторы автоматически заряжаются, и дефибриллятор дает разряд. Кроме автоматических, используют полуавтоматические наружные дефибрилляторы. При работе с ними оператор включает систему анализа ритма и контролирует подачу разрядов по заключениям, выданным прибором. Эффективность автоматических дефибрилляторов очень высока (*Circulation* 73:701, 1986).

Л. Если остановка кровообращения вызвана массивной эмболией легочной артерии или острой окклюзией коронарной артерии и если предварительно была выполнена коронарная ангиография, спасти жизнь больного может **экстренное хирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения.** Успех этого вмешательства зависит от готовности операционной и уверенности в диагнозе.

Специальные меры по восстановлению сердечного ритма

Изложенная ниже последовательность действий, направленных на восстановление ритма сердца, пригодна для лечения большинства больных с аритмиями, но она может быть модифицирована в зависимости от клинической ситуации (*J.A.M.A.* 225:2905, 1986). Добиться восстановления ритма можно лишь при условии успешного выполнения основных приемов реанимации. Непрямой массаж сердца и искусственное дыхание не должны прерываться более чем на 5 с, за исключением 30-секундной паузы для интубации трахеи и дефибрилляции. На рис. 8-1 — 8-6 представлены схемы лечения, рекомендуемые Американской кардиологической ассоциацией.

I. Самая частая причина **ФЖ** — ишемическая болезнь сердца. Немедленная дефибрилляция и лечение состояний, приведших к **ФЖ** (гипокалиемии, инфаркта миокарда, гипоксии), должны проводиться как можно раньше. Если ФЖ возникла только что, но нет возможности немедленно приме-

Асистолия

Если характер нарушений ритма неизвестен, и возможна ФЖ, проводить дефибрилляцию, как при ФЖ

Если асистолия установлена[а]

▼

Продолжать непрямой массаж сердца и ИВЛ

▼

Наладить в/в инфузию

▼

Адреналин, 1:10 000, 0,5—1 мг, в/в струйно[б]

▼

Интубировать трахею[в]

▼

Атропин 1 мг в/в струйно (повторить через 5 мин)

▼

(Возможно применение бикарбоната натрия)[г]

▼

Возможно применение электрокардиостимуляции

Рис. 8-3. Асистолия. В некоторых случаях требуется применение методов, не указанных на схеме. Очередной этап выполняют, если асистолия сохраняется (Part III, Adult advanced cardiac life support. *J.A.M.A.* 255:2933, 1986).

[а] Асистолию нужно зарегистрировать в двух отведениях ЭКГ.

[б] Введение адреналина повторять каждые 5 мин.

[в] Интубация трахеи должна проводиться одновременно с другими реанимационными мероприятиями в возможно более ранние сроки. Однако если ИВЛ удается проводить без интубации, на начальных этапах реанимации важнее введение адреналина.

[г] Введение бикарбоната натрия обычно не рекомендуется, так как его эффективность сомнительна. На данном этапе возможно его введение в дозе 1 мэкв/кг. Если решено прибегнуть к бикарбонату, можно вводить его каждые 10 мин в дозе, составляющей половину от начальной.

нить дефибриллятор, следует прибегнуть к одиночному прекордиальному удару (см. рис. 8-1).

А. Пульс и сердечный ритм оценивают после каждой попытки дефибрилляции.

Б. Адреналин вводят каждые 5 мин, пока не восстановится пульс.

В. После каждого введения антиаритмических препаратов **дефибрилляцию повторяют** с энергией разряда 360 Дж.

Г. Если ФЖ не устраняется лечением по схеме, приведенной на рис. 8-1, применяют прокаинамид или дефибрилляцию на открытом сердце.

Д. Если ФЖ рецидивирует, дефибрилляцию следует повторить, используя энергию разряда, давшего временный положительный результат.

II. При ЖТ без пульса на периферических артериях используется та же тактика лечения, что и при ФЖ (см. рис. 8-1). Если указанная последовательность мер не приводит к успеху, то начинают — как при ЖТ, так и при ФЖ — в/в инфузию амиодарона (*Ann. Intern. Med.* 110:839, 1989).

III. Устойчивая ЖТ с сохраненным сердечным выбросом лечится в зависимости от состояния гемодинамики (см. рис. 8-2). Перед кардиоверсией можно нанести одиночный прекордиальный удар для прекращения ЖТ, однако следует помнить, что он может способствовать переходу ЖТ в ФЖ, и поэтому иметь наготове дефибриллятор.

А. Больным с тяжелыми нарушениями гемодинамики (спутанность сознания, низкое АД, отек легких) следует немедленно провести **несинх-**

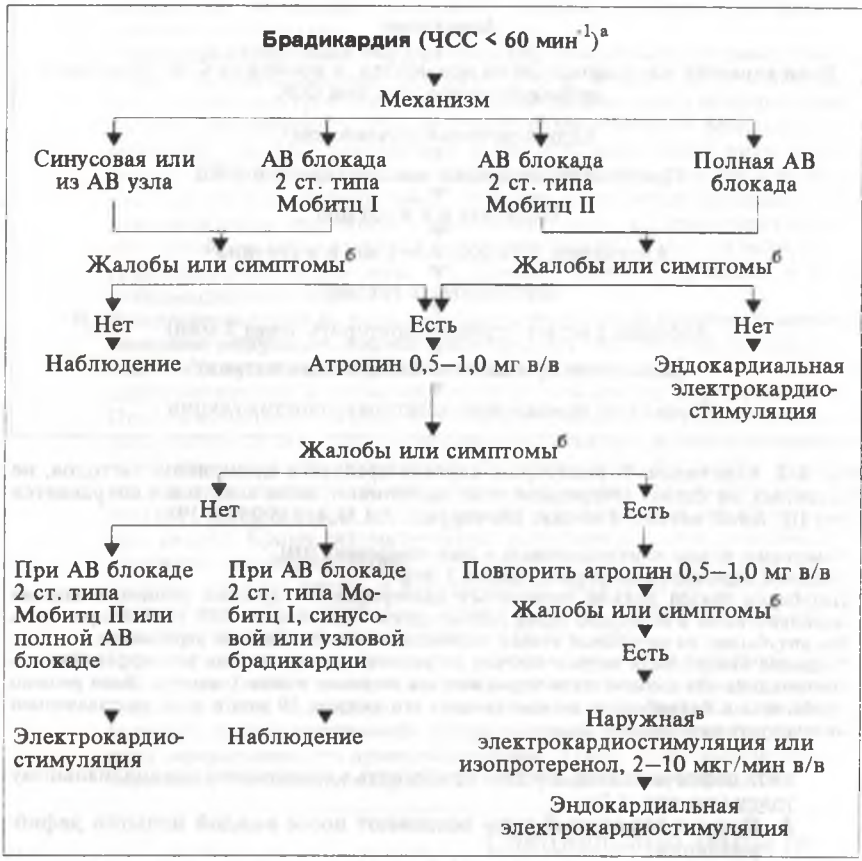


Рис 8-4. Брадикардия. В некоторых случаях требуется применение методов, не указанных на схеме. Очередной этап выполняют при сохранении брадикардии (Part III, Adult advanced cardiac life support. *J.A.M.A.* 255:2933, 1986).

[а] Одиночный прекордиальный удар или кашель способны стимулировать электрическую активность сердца и повысить сердечный выброс; их можно применить на этой стадии.

[б] Артериальная гипотония (систолическое АД < 90 мм рт. ст.), желудочковая экстрасистолия, спутанность сознания, боль в грудной клетке, одышка, ишемия или инфаркт миокарда.

[в] Лечение, проводимое до начала эндокардиальной электрокардиостимуляции.

ронизированную кардиоверсию с энергией разряда 50 Дж. Применение седативных средств у этих больных, как правило, не нужно.

Б. Больным без тяжелых нарушений гемодинамики, но с выраженной симптоматикой (например с болью в грудной клетке, одышкой, признаками инфаркта миокарда) лечение проводят так, как при тяжелых гемодинамических нарушениях (см. рис. 8-2, п. **III.А**), но перед введением бретилия назначают прокаинамид и используют **синхронизированную** кардиоверсию; обычно требуется седативная терапия.

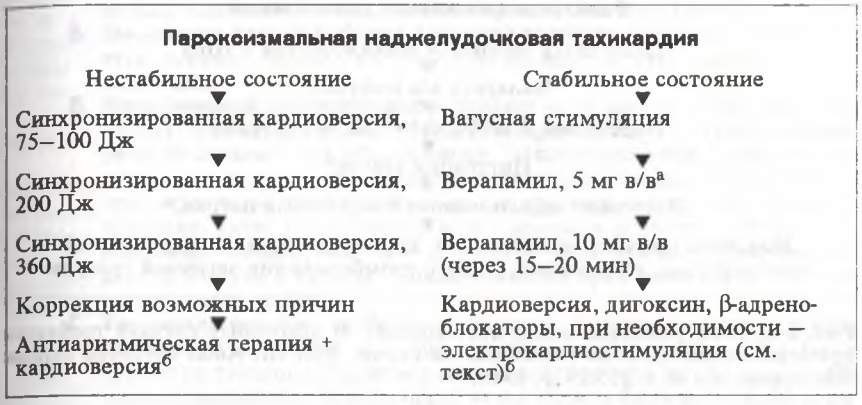


Рис. 8-5. Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия. В некоторых случаях требуется применение методов, не указанных на схеме, что вполне допустимо. Очередной этап выполняется при сохранении пароксизма (По: Part III, Adult advanced cardiac life support. *J.A.M.A.* 255:2933, 1986).

[а] Вместо верапамила можно использовать аденозин (6–12 мг в/в; если нет эффекта, повторить дважды с интервалом 2 мин).

[б] Если после кардиоверсии востанавливается синусовый ритм, но тахикардия рецидивирует, к повторной кардиоверсии не прибегают, пока не использованы антиаритмические препараты. Если позволяет время, кардиоверсию проводят после введения седативных средств.

В. Бессимптомным больным без нарушений гемодинамики лечение проводят только антиаритмическими препаратами, а при отсутствии эффекта используют синхронизированную кардиоверсию на фоне седативной терапии. Если во время лечения состояние больного ухудшается, появляются жалобы или гемодинамические нарушения, то немедленно следует выполнять действия, описанные в пп. **III.А,Б.** Следует помнить, что **тахикардия с широкими комплексами QRS, но неясного происхождения (либо ЖТ, либо НЖТ с аберрантными комплексами QRS) требует того же лечения, что и ЖТ**. При такой тахикардии противопоказано введение верапамила.

IV. Асистолия бывает причиной остановки кровообращения, как правило, при тяжелых заболеваниях сердца. Вероятность успеха реанимации при асистолии низка. Диагноз асистолии должен быть подтвержден на ЭКГ в двух отведениях, поскольку это состояние бывает трудно отличить от мелковолновой ФЖ. Если все же диагноз вызывает сомнения, следует предполагать ФЖ и выполнять дефибрилляцию (см. рис. 8-3). К числу патогенетических факторов асистолии относятся метаболические нарушения — гиперкалиемия и предшествующий тяжелый ацидоз; они поддаются коррекции введением бикарбоната натрия.

V. Ведение больных с брадикардией зависит от состояния гемодинамики и типа аритмии. Используют лекарственные препараты, увеличивающие ЧСС, либо прибегают к электрокардиостимуляции (см. рис. 8-4). Часто предпочтительным способом лечения оказывается наружная стимуляция сердца, значительно усовершенствованная за последнее время.

А. При синусовой брадикардии, АВ узловом ритме или АВ блокаде 2

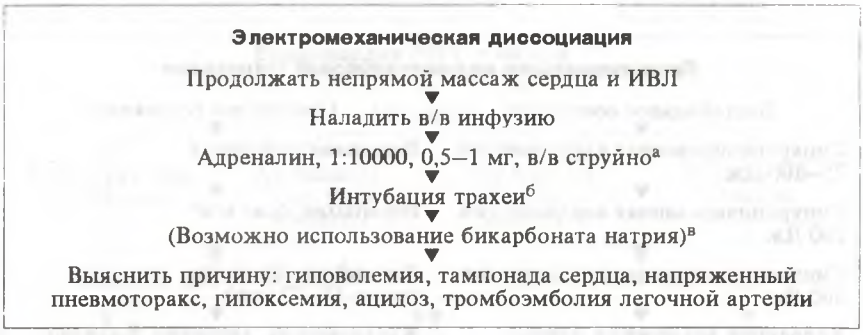


Рис. 8-6. Электромеханическая диссоциация. В некоторых случаях требуется применение методов, не указанных на схеме. (Part III, Adult advanced cardiac life support. *J.A.M.A.* 255:2933, 1986).

[а] Введение адреналина повторяют каждые 5 мин.

[б] Интубация должна проводиться одновременно с другими реанимационными мероприятиями в возможно более ранние сроки. Однако если ИВЛ удается проводить без интубации трахеи, на начальных этапах реанимации важнее введение адреналина.

[в] Введение бикарбоната натрия обычно не рекомендуется, так как его эффективность сомнительна. На данном этапе возможно его введение в дозе 1 мэкв/кг. Если решено прибегнуть к бикарбонату, можно вводить его каждые 10 мин в дозе, составляющей половину от начальной.

степени типа Мобитц I, не сопровождающихся гемодинамическими нарушениями, можно ограничиться наблюдением.

Б. При АВ блокаде 2 степени типа Мобитц II и при полной АВ блокаде даже в отсутствие симптомов СН необходима кардиостимуляция, так как эти формы нарушения проводимости могут перейти в асистолию или ФЖ. Больным с признаками СН, до того как будет налажена эндокардиальная кардиостимуляция, в/в вводят атропин, изопротеренол или проводят наружную стимуляцию.

VI. В основе **наджелудочковых тахикардий** с узкими комплексами QRS могут лежать разные патогенетические механизмы. Лечение зависит от вида аритмии и состояния гемодинамики. Если пароксизм сопровождается стенокардией, СН или артериальной гипотонией, показана немедленная **синхронизированная кардиоверсия** с начальной энергией разряда 100 Дж (рис. 8-5). У бессимптомных больных прибегают к вагусной стимуляции (например массаж каротидного синуса) с последующим в/в введением верапамила (5 мг в течение 5 мин) или пропранолола (1—3 мг в/в каждые 5 мин, общая доза не более 0,1 мг/кг). Быстрое в/в введение аденозина, хотя оно не упомянуто в рекомендациях Американской кардиологической ассоциации, тоже может быть весьма эффективным (аденозин вводится в дозе 6—12 мг в/в быстро, при неэффективности — повторяют дважды каждые 2 мин). Если перечисленные меры безуспешны, переходят к в/в введению прокаинамида или кардиоверсии.

VII. Электромеханическая диссоциация почти всегда приводит к смерти больного, кроме случаев, когда удается своевременно установить ее причину и начать соответствующее лечение. Ниже приводятся потенциально обратимые причины электромеханической диссоциации.

А. Гиповолемия, особенно вследствие кровопотери. Как только установ-

лен этот диагноз, необходимо быстро восстановить ОЦК. При травме можно использовать специальные противошоковые брюки.

Б. Массивная тромбоэмболия легочной артерии. В редких случаях удается удалить тромбы из легочной артерии в ходе длительной реанимации.

В. Напряженный пневмоторакс возникает чаще всего при заболеваниях легких, травмах грудной клетки или во время ИВЛ. Если на основании рентгенологического обследования (отклонение тени трахеи и др.) предполагается диагноз напряженного пневмоторакса, то в плевральную полость (во второе межреберье по срединно-ключичной линии по верхнему краю ребра) через иглу большого диаметра (14 F) устанавливают сосудистый катетер. Когда иглу удаляют, открывается доступ воздуха в катетер. Позже опытный врач заменяет катетер на специальную трубку.

Г. Тампонада сердца, особенно у больных с недавно перенесенным инфарктом миокарда или уремическим перикардитом. При подозрении на тампонаду производят пункцию полости перикарда (слепой перикардиоцентез). Вскоре после этого должна быть выполнена перикардиотомия или установлен дренажный катетер.

Д. Нарушение наполнения сердца из-за обструкции кровотока тромбом, миксомой или сломанным клапанным протезом требует немедленного хирургического вмешательства.

Постреанимационное лечение

Лечение реанимированных больных зависит от основного заболевания и направлено на поддержание стабильного сердечного ритма и гемодинамики. Реанимированного необходимо поместить в палату интенсивной терапии, где есть возможность постоянного мониторинга сердечной деятельности. Нужно тщательно исследовать и своевременно корректировать **электролитный состав и ОЦК, учитывая при этом предшествующее лечение** (например антиаритмическую терапию или электростимуляцию сердца). Специфические средства лечения при остановке сердца и в ранний постреанимационный период приведены ниже.

I. **Дофамин** — сильный вазопрессор с α- и β-адренергическим и дофаминергическим действием. В постреанимационном периоде (при восстановившемся кровообращении) его используют для лечения возникшей артериальной гипотонии. Однако прежде чем его назначить, несколько минут наблюдают за больным, так как АД может восстановиться и без вазопрессоров.

II. **Изопротеренол** специфически стимулирует β-адренорецепторы, в частности β_2-рецепторы сосудов и β_1-рецепторы сердца. Препарат следует использовать только для временного лечения гемодинамически значимой брадикардии, не реагирующей на атропин. Для лечения электромеханической диссоциации изопротеренол не применяется.

III. При остановке кровообращения **внутриаортальная баллонная контрпульсация** неэффективна и не может использоваться как основной вид лечения. Если на момент остановки кровообращения баллонный катетер уже находится в аорте, контрпульсатор следует настроить на асинхронный режим работы.

IV. **Тромболитическая терапия.** Внезапная смерть в результате острой ишемии миокарда составляет 20% случаев остановки сердца у негоспита-

лизированных больных. Приемы реанимации, особенно если они выполняются неправильно, могут приводить к травмам, а последние при тромболитической терапии могут быть источником кровотечения. Однако в условиях, когда реанимационная помощь занимала не более 10 мин и проводилась правильно, лечение тканевым активатором плазминогена не вызывало геморрагических осложнений (*J.A.M.A.* 12:24A, 1988).

V. Применение **барбитуратов** во время реанимации не предотвращает ишемического повреждения мозга.

VI. Рекомендуется проводить **электрофизиологическое исследование** успешно реанимированным больным, если остановка кровообращения не была вызвана острым инфарктом миокарда (*N. Engl. J. Med.* 318:19, 1988).

VII. Ответственность за решение о прекращении реанимационных мероприятий несет только врач. Никаких рекомендаций или правил, регламентирующих прекращение реанимации, нет. Ее успешный исход во многом зависит от состояния больного до остановки кровообращения (*Resuscitation* 17:S11, 1989). Чем дольше продолжается реанимация, тем меньше шансов на успех, но это положение не абсолютно. Нет ни одного неврологического признака (кроме возвращения сознания), наличие или отсутствие которого можно было бы с достоверностью расценивать как финал реанимации. Решение о ее прекращении должно приниматься индивидуально, основанием для него служит гемодинамическая неэффективность общепринятых методов поддержания жизни (*J.A.M.A.* 244:511, 1980).

9 Острая дыхательная недостаточность

Дж. Каплан

Сокращения:

ГАК	газы артериальной крови
ДЗЛА	давление заклинивания легочной артерии
ДО	дыхательный объем
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
МОД	минутный объем дыхания
ОДН	острая дыхательная недостаточность
ПДКВ	положительное давление в конце выдоха
ЧД	частота дыхания
$p_{(A-a)}O_2$	альвеоло-артериальная разница парциального давления кислорода
FiO_2	фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой смеси
Hb	гемоглобин
$paCO_2$	парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
paO_2	парциальное давление кислорода в артериальной крови
pvO_2	парциальное давление кислорода в смешанной венозной крови
saO_2	насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови
svO_2	насыщение гемоглобина кислородом в смешанной венозной крови
V_A/Q	вентиляционно-перфузионное отношение

Основные сведения

Основная функция органов дыхания — обеспечение адекватного газообмена: поглощение кислорода и выведение углекислого газа. **Дыхательная недостаточность** — это неспособность системы дыхания обеспечить поступление кислорода, необходимое для насыщения гемоглобина, и выведение углекислого газа, достаточное для поддержания нормальных значений pH артериальной крови (табл. 9-1). Нарушение газообменной функции легких вызывает гипоксемию при нормо- или гипокапнии, а гиповентиляция приводит к гиперкапнии и, в меньшей степени, к гипоксемии.

I. **Диагностика.** Определить момент развития ОДН бывает сложно. При появлении любых симптомов, свидетельствующих о дыхательной недостаточности, показан срочный анализ **ГАК.** Поступление кислорода в ткани значительно уменьшается при $saO_2 < 90\%$ (обычно соответствует $paO_2 < 60$ мм рт. ст.). О выраженном нарушении альвеолярной вентиляции свидетельствует внезапное повышение $paCO_2 > 45–50$ мм рт. ст. При длительной гиперкапнии развитию ацидоза препятствует бикарбонатный буфер, обеспечиваемый почками. Для оценки вентиляционной функции легких определяют pH артериальной крови. Значения $paCO_2$ менее существенны. Критерии дыхательной недостаточности включают: (1) снижение $paO_2 < 60$ мм рт. ст. при дыхании атмосферным воздухом; или (2) снижение pH < 7,35 и повышение $paCO_2 > 50$ мм рт. ст.

II. **Патогенез.** Дыхательная недостаточность включает две формы — гипоксемическую и вентиляционную. Хотя они могут сочетаться, имеет смысл рассмотреть их отдельно для лучшего понимания патогенеза и лечения.

А. Гипоксемическая дыхательная недостаточность. Снижение paO_2

Таблица 9-1. Компоненты системы дыхания и наиболее частые причины нарушения ее функции

Компоненты	Причины нарушения функции
Легкие	
Дыхательные пути	Ларингоспазм, бронхиальная астма, хронические обструктивные заболевания легких, инородные тела
Легочная ткань	Респираторный дистресс-синдром взрослых, пневмония, пневмосклероз, эмфизема
Сосуды	Тромбоэмболия легочной артерии, кардиогенный и некардиогенный отек легких
Аппарат вентиляции	
Центральная нервная система	Передозировка лекарственых средств, нарушение мозгового кровообращения, гипотиреоз, повреждение спинного мозга
Периферическая нервная система и дыхательные мышцы	Синдром Гийена-Барре, миастения, столбняк, усталость дыхательных мышц
Грудная клетка и живот	Травма, кифосколиоз, торакальные и абдоминальные операции

может быть вызвано: (1) несоответствием между вентиляцией легких и их перфузией, (2) внутрилегочным шунтированием крови справа налево, (3) уменьшением парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе или в смешанной венозной крови, (4) нарушением диффузии газов через альвеоло-капиллярную мембрану и (5) альвеолярной гиповентиляцией. Гипоксемию при ОДН чаще всего вызывают нарушение V_A/Q, внутрилегочное шунтирование крови справа налево и снижение pvO_2. Нарушения диффузии и гиповентиляция играют меньшую роль. Для определения парциального давления кислорода в альвеолярном газе (p_AO_2) используют упрощенное **уравнение альвеолярного газа:**

$$p_AO_2 = (p_B - pH_2O) \times (FiO_2) - \frac{(paCO_2)}{R}$$

где p_B — атмосферное давление (на уровне моря — 760 мм рт. ст.), pH_2O — парциальное давление водяного пара (47 мм. рт. ст.). R — дыхательный коэффициент, характеризующий отношение выделенного CO_2 к поглощенному O_2. В отсутствие стресса, при нормальном питании R = 0,8. R меняется при гемодиализе (особенно если используется ацетат), голодании, слишком калорийном питании (особенно при избытке углеводов) и сепсисе. Этот показатель можно определить путем сбора выдыхаемого воздуха, однако точность и практическая ценность метода вызывают сомнение. **Альвеоло-артериальная разница парциального давления кислорода** — это разница между рассчитанным p_AO_2 и измеренным paO_2; в норме $p_{(A-a)}O_2$ не превышает 10—15 мм рт. ст. Если paO_2 уменьшается вследствие альвеолярной гиповентиляции, низкой концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе или снижения R, то $p_{(A-a)}O_2$ остается в пределах нормы. Напротив, нарушение диффузии, снижение V_A/Q и внутрилегочное шунтирование приводят к повышению этого показателя.

1. **Вентиляционно-перфузионное отношение.** В норме V_A/Q приближается к 1,0. При ОДН, обусловленной заболеваниями дыхательных путей и легких, этот баланс нарушается, так как большие участки легких плохо вентилируются и V_A/Q в них снижено.
2. **Внутрилегочное шунтирование крови** справа налево возникает в кровоснабжаемых, но не вентилируемых участках легких. В них $V_A/Q = 0$. При отеке легких вследствие отека и спадения альвеол из газообмена выключаются большие участки легких, что приводит к значительному шунтированию. Гипоксемия, вызванная шунтированием крови, не устраняется повышением FiO_2, и обычно требуется создать положительное давление в дыхательных путях, чтобы ликвидировать ателектазы и обеспечить нормальное насыщение крови кислородом.
3. **Низкое парциальное давление кислорода** в смешанной венозной крови. В норме легкие полностью насыщают кислородом поступающую в них кровь, и pvO_2 не влияет на уровень paO_2. Однако при большом внутрилегочном шунте и нарушении V_A/Q снижение pvO_2 может привести к значительному уменьшению paO_2. Причины снижения pvO_2 обсуждаются в п. **II.В.**

Б. Вентиляционная (гиперкапническая) недостаточность характеризуется повышением $paCO_2$ и снижением pH < 7,35.

1. Вентиляционная недостаточность возникает при значительном снижении вентиляции или в случаях, когда повышенное образование CO_2 и увеличенный объем мертвого пространства не компенсируются дыханием.
   - **а. Повышенное образование CO_2, не компенсируемое возросшей альвеолярной вентиляцией,** отмечают при лихорадке, сепсисе, судорожных припадках и избытке углеводов при парентеральном питании.
   - **б. Дыхательное мертвое пространство увеличивается** (за счет альвеолярного мертвого пространства), когда участки легких вентилируются, но кровоснабжаются недостаточно.
   - **в. Минутный объем дыхания снижается** при поражении ЦНС, нервно-мышечных нарушениях и усталости дыхательных мышц.
2. **Усталость дыхательных мышц** наступает, когда мышцы, участвующие во вдохе, и в первую очередь диафрагма, не способны создать разрежение, необходимое для адекватной вентиляции. Ранние признаки усталости дыхательных мышц предвещают значительное снижение альвеолярной вентиляции и повышение $paCO_2$. Появление учащенного поверхностного дыхания, а затем некоординированных сокращений дыхательных мышц, с чередованием грудного и брюшного дыхания, и парадоксального втяжения брюшной стенки во время вдоха служит предвестником угрожающего респираторного ацидоза и остановки дыхания.

В. Поступление кислорода к тканям зависит от следующих факторов: (1) сохранности дыхательной системы, ее способности обеспечить насыщение Hb кислородом, (2) уровня Hb крови, (3) сердечного выброса и капиллярного кровотока в органах и (4) способности оксигемоглобина отдавать кислород тканям. Доставка кислорода тканям равна произведению сердечного выброса на суммарное содержание кислорода в артериальной крови (caO_2), т. е. кислорода, связанного с гемоглобином и растворенного в крови:

$$caO_2\ (\text{мг\%}) = 1{,}36 \times Hb\ (\text{г\%}) \times (saO_2) + 0{,}003 \times paO_2\ (\text{мм рт. ст.})$$

Доставка кислорода увеличивается, если повышаются saO_2, Hb или сердечный выброс; но наибольшее значение имеет коррекция уровня Hb в случае его снижения. Зависимость между saO_2 и paO_2 такова, что если paO_2 превышает 60 мм рт. ст., то при дальнейшем его увеличении содержание кислорода в крови возрастает незначительно. Если же paO_2 < 60 мм рт. ст., то даже небольшие его колебания приводят к существенным изменениям saO_2 и caO_2. **Потребление кислорода** зависит от метаболических потребностей и с трудом поддается коррекции, хотя его **можно уменьшить путем лечения лихорадки и снижения физической активности, в том числе работы дыхания.** Чтобы оценить соответствие потребности тканей в кислороде его поступлению, определяют **парциальное давление кислорода и насыщение гемоглобина кислородом в смешанной венозной крови.** Эти показатели можно определить путем забора крови катетером из легочной артерии или с помощью непрерывной спектрофотометрии. Нормальные значения $p\bar{v}O_2$ составляют 35–40 мм рт. ст. и соответствуют $s\bar{v}O_2$, равному 65–75%. К быстрому снижению $s\bar{v}O_2$ < 60% могут привести тканевая гипоксия и лактацидоз. Снижению $s\bar{v}O_2$ при ОДН способствуют анемия, гипоксемия, низкий сердечный выброс и повышенное потребление кислорода. Некоторые факторы повышают $s\bar{v}O_2$, несмотря на тканевую гипоксию. К ним относятся периферические артериовенозные шунты, перераспределение кровотока при сепсисе, ускорение кровотока и отравление клеточными ядами типа цианидов.

III. Принципы лечения. Основное заболевание требует специальной терапии, тогда как методы лечения ОДН практически универсальны.

A. Лечение кислородом направлено на устранение гипоксемии, угрожающей жизни больного. Хотя важны и клинические проявления, решающую роль в планировании и оценке эффективности лечения играет определение ГАК в динамике.

1. Способы подачи кислорода

а. Если не проведена интубация трахеи, подачу кислорода можно произвести иными способами (табл. 9–2). Носовые вилкообразные канюли и лицевые маски обеспечивают поступление кислорода с заданной скоростью, остальной вдыхаемый газ поступает из окружающей среды (атмосферный воздух). Если МОД повышен, больной вдыхает больше атмосферного воздуха, в результате чего снижается FiO_2. Начальную скорость потока кислорода регулируют так, чтобы достичь paO_2, превышающее 55–60 мм рт. ст.

б. Интубация трахеи дает возможность более точно дозировать кислород у больных с резко сниженным газообменом, так как манжетка эндотрахеальной трубки герметично перекрывает трахею и обеспечивает постоянную FiO_2. Кроме того, повышенное давление в дыхательных путях (особенно в режиме ПДКВ) способствует открытию терминальных бронхиол и уменьшению шунтирования крови.

2. Побочное действие и профилактика. Кислород необходимо точно дозировать, чтобы принести больному максимальную пользу с минимальным риском осложнений.

а. Увлажнение кислорода с помощью пузырьковых или аэрозольных увлажнителей позволяет предотвратить высыхание слизистой бронхов.

б. Ателектазы. Кислород в высокой концентрации вытесняет из альвеол азот, вызывая их спадение и ателектазы.

Таблица 9-2. Способы подачи кислорода

Способ подачи кислорода	Значения FiO_2	Примечания
Носовые канюли		
Стандартный со струйной подачей	неточные, зависят от скорости потока	Скорость потока должна быть < 5 л/мин
С подачей из мешка	неточные, зависят от скорости потока	Требуется значительно меньший поток, чем при стандартном способе
Микротрахеостома	в меньшей степени зависят от скорости потока	Обычная скорость потока 0,25–3,0 л/мин
Маска Вентури	24, 28, 31, 35, 40 и 50%	Менее удобна, но обеспечивает довольно точные значения FiO_2. При максимальной FiO_2 – плохое увлажнение
Маска с дополнительным увлажнением кислорода	28–100%	Для увеличения FiO_2 > 60% может потребоваться дополнительная подача O_2 Поток должен в 2–3 раза превышать МОД Обеспечивает хорошее увлажнение
Маски с подачей из дыхательного мешка		
Без возвратного дыхания	при плотно прилегающей маске около 90%	Во время выдоха мешок наполняется и создает дополнительный источник газа при вдохе, снижая поступление атмосферного воздуха
С частичным возвратным дыханием	60–80%	
Кислородная палатка	28–100%	Истинная концентрация O_2 непредсказуема, так как кислородный поток смешивается с атмосферным воздухом
Т-образная трубка	28–100%	Применяется для самостоятельного дыхания через эндотрахеальную или трахеостомическую трубку. Поток должен в 2–3 раза превышать МОД

в. Токсическое действие кислорода приводит к ухудшению оксигенации крови и образованию диффузных легочных инфильтратов (*Chest* 88:900, 1985). Это действие зависит от концентрации кислорода во вдыхаемой смеси, продолжительности ингаляции и сопутствующих заболеваний легких. Поэтому трудно определить точное значение FiO_2, при котором разовьется токсическое действие. Длительная (свыше 48 ч) ингаляция через эндотрахеальную трубку смеси, содержащей более 60% O_2, опасна. Если вдыхаемую смесь подают через маску, риск побочного действия кислорода меньше. Хотя теоретически многие маски позволяют обеспечить FiO_2 > 60%, за счет подсоса воздуха истин-

ное значение FiO_2 в трахее неизвестно, но оно всегда ниже номинального.

Б. Вспомогательную вентиляцию легких применяют при гиперкапнии, не поддающейся обычной терапии. Вентиляция с **перемежающимся положительным давлением** — временная мера, она улучшает альвеолярную вентиляцию и увеличивает функциональную остаточную емкость легких. Вдыхаемая смесь подается через ротовой воздуховод или маску. Больные дышат в этом режиме по 15–20 мин каждые 1–4 ч, ДО составляет 10–12 мл/кг, давление в дыхательных путях — не более 30–40 см вод. ст. Применение этого режима в первую очередь показано больным с хроническими нервно-мышечными заболеваниями и деформированной грудной клеткой. Вентиляция с постоянным положительным давлением через плотно прилегающую лицевую маску плохо переносится, если проводится длительно или если постоянное положительное давление превышает 7–10 см вод. ст.

В. Уход за дыхательными путями. Успех лечения ОДН во многом зависит от поддержания свободной проходимости дыхательных путей. Увлажнение вдыхаемой газовой смеси предохраняет трахею и бронхи от высыхания. Очищению дыхательных путей от мокроты помогает глубокое дыхание и кашель, отсасывание мокроты и физиотерапия (поколачивание грудной клетки, вибрационный массаж и постуральный дренаж). Физиотерапию следует проводить не чаще, чем каждые 4–6 ч, иначе может возникнуть болезненность грудной клетки, мешающая эффективному отделению мокроты при кашле. В большинстве случаев отсасывание мокроты с помощью бронхоскопа не имеет преимуществ перед консервативными методами. Бронхоскопию с аспирацией чаще всего проводят для удаления слизистых пробок из крупных бронхов и обнаружения причин обструкции, в том числе инородных тел.

1. **Эффективность применения кислорода** зависит от причины ОДН. Наиболее часто встречаются следующие три варианта.
   - **а. Гипоксемия, вызванная умеренным нарушением $\dot{V}_A/\dot{Q}$,** обычно поддается лечению кислородом. Этот вариант встречается при пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии и бронхиальной астме.
   - **б. Гипоксемия, вызванная резким нарушением $\dot{V}_A/\dot{Q}$ и внутрилегочным шунтированием крови,** хуже поддается лечению кислородом. Часто приходится использовать кислород в потенциально токсических концентрациях. Этот вариант встречается при отеке легких и респираторном дистресс-синдроме взрослых. ИВЛ в режиме ПДКВ способствует расправлению легких, «раскрытию» ателектазов и достаточной оксигенации при нетоксических значениях FiO_2 (см. разд. «Искусственная вентиляция легких», п. **IV.В**).
   - **в. Гипоксемия, вызванная умеренным нарушением $\dot{V}_A/\dot{Q}$ в сочетании с вентиляционной недостаточностью.** Этот вариант чаще всего встречается при обострении хронических обструктивных заболеваний легких. Для устранения гипоксемии применяют кислород в невысокой концентрации. Однако это лечение может вызвать увеличение $paCO_2$ и нарастающий респираторный ацидоз. Тем не менее кислород следует назначать, чтобы поддерживать $paCO_2$ на уровне не менее 55–60 мм. рт. ст. Лечение основного заболевания и применение низких концентраций кислорода может обеспечить выполнение этой задачи

без опасного повышения $paCO_2$. **Если гиперкапния и респираторный ацидоз неудержимо нарастают, показана интубация трахеи и перевод больного на ИВЛ.** Прерывание лечения кислородом с целью предупреждения нарастания гиперкапнии может привести к еще более резкой гипоксемии и поэтому противопоказано.

Интубация трахеи и трахеостомия

Интубацию трахеи чаще всего выполняют при ОДН для проведения ИВЛ. К интубации прибегают также при необходимости обеспечить свободную проходимость дыхательных путей, провести их санацию, устранить обструкцию верхних дыхательных путей, а также для предупреждения аспирации содержимого желудка.

I. **Интубация трахеи.** Интубация трахеи, выполняемая опытным специалистом, редко сопровождается осложнениями. В табл. 9-3 представлена последовательность действий во время интубации трахеи. Существуют следующие методы интубации: (1) назотрахеальная вслепую, (2) оротрахеальная под контролем ларингоскопии и (3) с помощью управляемого фибробронхоскопа. Если позволяет время, можно применить любой из методов; в сложных случаях целесообразно использовать фибробронхоскопию. Если необходима срочная интубация трахеи, предпочитают **оротрахеальный** путь под контролем ларингоскопии. Метод позволяет ввести эндотрахеальную трубку большого диаметра. Преимущество **назотрахеальной** интубации состоит в том, что ее можно проводить, когда больной сидит. При этом способе трубку устанавливают только на короткое время. Через 5–7 сут возникает угроза отита и синуситов, поэтому настоятельно рекомендуется переход на оротрахеальную интубацию.

II. **Интубационные трубки** нумеруют в соответствии с внутренним диаметром (например, внутренний диаметр трубки N 8 равен 8 мм). Так как сопротивление воздушному потоку обратно пропорционально четвертой степени радиуса трубки, предпочтительно использование трубки N 8 и большего диаметра, чтобы уменьшить сопротивление воздушному потоку и работу дыхания при ОДН. С помощью трубок большого диаметра легче аспирировать содержимое бронхов и проводить бронхоскопию.

III. **Трахеостомия.** Показания к наложению трахеостомы включают необходимость длительной ИВЛ и постоянного очищения дыхательных путей. С появлением современных трубок с низким давлением в манжетке длительность интубации не так строго ограничивается. Трахеостомию обычно производят спустя 2 нед от начала интубации, но ее можно выполнить и раньше, если предполагается длительная ИВЛ. Трахеостомия может быть отсрочена до 4 нед, если вскоре планируют прекратить ИВЛ. Нумерация трахеостомических трубок по размерам не стандартизована, но обычно указывают их внутренний диаметр. Трубки с манжетками классифицируют в зависимости от (1) типа манжетки — раздувная или губчатая, (2) механизма регуляции давления в манжетке и (3) наличия или отсутствия отверстия над манжеткой. Трубки с губчатыми манжетками не требуют контроля за давлением в манжетке, но в режиме ПДКВ они не всегда обеспечивают герметичность, что может привести к частой смене трубок. Контроль за давлением в манжетке описан в п. **IV**. Некоторые трубки с раздувными манжетками снабжены приспособлениями, которые препятствуют чрезмерному раздуванию. Трубки с отверстиями

Таблица 9-3. Схема проведения интубации и начала ИВЛ

1. Подготовить эндотрахеальную трубку, ларингоскоп и отсос.
2. Обеспечить проходимость дыхательных путей. Ввести воздуховод через рот или нос.
3. Начать вентиляцию дыхательным мешком через маску; проверить подачу в мешок высокого потока кислорода.
4. Выполнить интубацию трахеи через рот или нос. Если за 30 с интубация не проведена, прекратить попытки и продолжить вентиляцию дыхательным мешком через маску, затем выполнить интубацию.
5. Раздуть манжетку и проводить вентиляцию дыхательным мешком.
6. Провести аускультацию легких и желудка, чтобы убедиться в правильном положении трубки; для подтверждения выполнить рентгеноскопию грудной клетки.
7. Зафиксировать трубку и аспирировать мокроту, используя стерильный зонд.
8. Установить следующие начальные параметры:
   FiO_2: 90–100%
   дыхательный объем: 10–15 мл/кг
   частота дыхания: 8–14 $мин^{-1}$
   режим вентиляции: прерывистая принудительная или вспомогательная управляемая
9. Проверить сигнал тревоги и увлажнитель, установить границы давления.
10. Не отходить от больного. Отрегулировать режим и параметры вентиляции, отвечающие потребностям дыхания.
11. Исследовать ГАК через 10–20 мин; на основании результатов скорректировать режим и параметры вентиляции.

над манжеткой в основном предназначены для больных, не нуждающихся в постоянной ИВЛ; если из манжетки выпущен воздух, и она не полностью обтурирует просвет трахеи, то воздух поступает через гортань, и больной может разговаривать. Металлические трахеостомические трубки (без манжеток) используют у больных, которые дышат самостоятельно через сформировавшийся трахеостомический канал.

IV. Уход за манжеткой важен при использовании эндотрахеальных и трахеостомических трубок. Манжетки большого объема с низким давлением плотно закрывают просвет между трубкой и трахеей, оказывая минимальное давление на стенку трахеи. Таким образом удается избежать ишемии трахеи. Следует измерять манометром давление в манжетке каждые 8 ч и поддерживать его ниже, чем давление в капиллярах трахеи (< 25 мм рт. ст.). Периодическое удаление воздуха из манжетки, ранее считавшееся необходимым для профилактики ишемии трахеи, в настоящее время не рекомендуется.

V. Осложнения

A. Неправильное положение трубки. Интубация пищевода или правого главного бронха ведет к неадекватной вентиляции, гипоксемии или баротравме. Подозрение на интубацию пищевода подтверждается очень низким pCO_2 в конце выдоха или отсутствием повышения saO_2. При полном разгибании или сгибании шеи эндотрахеальная трубка может сместиться соответственно вверх или вниз на 2 см, поэтому важно закрепить трубку так, чтобы ее конец был приблизительно на 2 см выше бифуркации трахеи. Трубка может также смещаться во

время обычных манипуляций (например при ее повторной фиксации). Положение трубки контролируют рентгенологически.

Б. Самопроизвольное удаление эндотрахеальной трубки или разрыв манжетки следует заподозрить при внезапном снижении объема выдоха, сочетающимся с падением давления в дыхательных путях. В этом случае вводят новую эндотрахеальную трубку, следуя указаниям табл. 9-3. Ларингоскопический контроль облегчает замену трубки, так как позволяет визуализировать положение поврежденной трубки в открытой голосовой щели и в определенной мере следить за проходимостью дыхательных путей.

В. Самопроизвольное удаление трахеостомической трубки и повреждение манжетки более опасны, чем повреждение эндотрахеальной трубки. Формирование трахеостомического канала занимает по меньшей мере 72 ч. В течение этого периода попытки замены трахеостомической трубки вслепую могут привести к неправильной установке новой трубки вне трахеи, в частности, в претрахеальном пространстве. Последствия этого чрезвычайно опасны. Поэтому замену трахеостомической трубки в раннем периоде нужно проводить совместно с хирургом. Если трахея не видна, специальными крючками раздвигают мягкие ткани вокруг трахеостомы. Новую трубку можно установить по катетеру-проводнику (резиновому или другого типа), введенному в трахею через просвет поврежденной трубки. При замене трубки кашель подавляют орошением трахеи 5–10 мл 2% раствора лидокаина. **Если смена трахеостомической трубки небезопасна и нет уверенности в ее успешном проведении, необходимо произвести обычную оротрахеальную интубацию** (если нет обструкции дыхательных путей). За 72 ч между кожей и трахеей формируется трахеостомический канал, после чего такие меры предосторожности при смене трубок не нужны.

Г. Чрезмерное раздувание манжетки часто вызывает в отдаленном периоде развитие стриктуры трахеи или трахеомаляцию. Кроме того, оно может привести к сдавлению эндотрахеальной трубки и обструкции дыхательных путей. Следование рекомендациям по раздуванию манжетки (см. п. **IV**) помогает избежать этого осложнения.

Д. Формирование трахеопищеводного свища – редкое, но серьезное осложнение, требующее немедленного вмешательства. Этому осложнению способствуют злокачественные новообразования средостения, облучение средостения и введение назогастрального зонда большого диаметра.

Е. Эрозия безымянной артерии, сопровождающаяся кровотечением, – редкое, но крайне тяжелое осложнение. Она развивается при низкой трахеостомии (на уровне 5 трахеального кольца или ниже) и плохой фиксации трубки в трахее.

Искусственная вентиляция легких

ИВЛ проводят на фоне лечения основного заболевания для улучшения альвеолярной вентиляции, повышения насыщения крови кислородом и снижения энергетических затрат дыхательных мышц.

I. Показания. Решение о начале ИВЛ должно быть принято с учетом обратимости процесса, вызвавшего ОДН, и общего состояния больного. Проведение ИВЛ требуется в случаях (1) резкого нарушения газообмена,

(2) быстрого развития ОДН, (3) отсутствия ожидаемого эффекта от лечения, и (4) когда работа дыхания становится чрезмерной на фоне нарушенной функции других органов. В табл. 9-4 даны общие рекомендации, но в конечном счете необходимость начала ИВЛ определяют на основании клинических данных.

II. **Интубация трахеи и начало ИВЛ** должны соответствовать основным принципам, указанным в табл. 9-3 и разд. «Интубация трахеи и трахеостомия» (*J. Intensive Care Med.* 3:6, 1988).

III. **Режимы искусственной вентиляции легких**

А. **Обычные режимы**

1. В режиме **вспомогательной управляемой вентиляции** каждая попытка самостоятельного вдоха больного запускает подачу смеси, вдуваемой респиратором до заданного ДО. При урежении самостоятельного дыхания ниже определенной частоты, аппарат автоматически подает вдыхаемую смесь с заданной частотой. Поскольку каждый вдох дополняется или полностью обеспечивается респиратором, работа дыхания в этом режиме минимальна, хотя диафрагма и продолжает сокращаться (*Am. Rev. Respir. Dis.* 134:902, 1986). У больных с тахипноэ может развиться респираторный алкалоз. Если самостоятельное дыхание прекращается, устанавливают необходимую ЧД и переходят к другому режиму ИВЛ.
2. **Прерывистая принудительная вентиляция.** Ее проводят больным с самостоятельным дыханием, которое, однако, не обеспечивает адекватный газообмен. Через заданные интервалы времени респиратор включает дополнительную подачу газовой смеси вне зависимости от попытки больного сделать вдох. Теоретически преимущества этого режима включают: (1) снижение риска респираторного алкалоза, (2) уменьшение неблагоприятных воздействий ИВЛ на сердечно-сосудистую систему вследствие меньшего внутригрудного давления, (3) уменьшение потребности в седативных препаратах и миорелаксантах, (4) поддержание работоспособности дыхательных мышц, (5) сравнительно легкий переход на спонтанное дыхание. Однако эти преимущества не подтверждаются клиническими испытаниями. Недостатки этого режима следующие: (1) отсутствие «реакции» аппарата на повышение потребности в вентиляции, (2) сохранение работы дыхания, (3) возможное развитие усталости дыхательных мышц, (4) медленное отвыкание больного от аппарата после прекращения ИВЛ. Поступление вдыхаемой смеси для спонтанного дыхания осуществляется двумя способами. В старых респираторах вдыхаемая смесь подается непрерывно. Во многих современных аппаратах имеется клапан, через который при попытке самостоятельного вдоха из резервуара подается порция свежей смеси. Но для открытия этого клапана требуется дополнительная работа дыхательных мышц. Создание небольшого дополнительного давления на вдохе (4–8 см вод. ст.) способствует усилению самостоятельного дыхания и уменьшает работу по преодолению сопротивления клапана (см. п. **III.Б.1**).

Б. **Режимы вентиляции, применяемые реже**

1. **Режим поддержки давления** позволяет больным с самостоятельным дыханием самим определять время вдоха, ДО и ЧД. На вдохе создается небольшое поддерживающее давление. Режим уменьшает работу дыхательных мышц, так как помогает преодолеть сопротивление эндотрахеальной трубки и дыхательного контура аппарата. Нужно внимательно наблюдать за ДО, чтобы не допус-

Таблица 9-4. Показания к интубации трахеи и ИВЛ при ОДН

Заболевание	Показания	Параметры	Примечания
ОДН без хронического заболевания легких			
Нервно-мышечные заболевания (синдром Гийена–Барре, миастения)	Угрожающая остановка дыхания	Давление на вдохе < 25 мм вод. ст. жизненная емкость < 15 мл/кг ЧД > 30–40 мин $^{-1}$	Нарушения гозообмена возникают внезапно вслед за признаками слабости дыхательных мышц
Обструкция дыхательных путей центрального генеза	Стридорозное дыхание		Может потребоваться срочная трахеостомия
Заболевания легких и дыхательных путей (респираторный дистресс-синдром взрослых, отек легких, пневмония, бронхиальная астма)	Стойкая нарастающая гипоксемия Нарастающий респираторный ацидоз Чрезмерная работа дыхательных мышц	paO_2 < 60 мм рт. ст. при FiO_2 > 60% $paCO_2$ > 50 мм рт. ст. pH < 7,3 ЧД > 35–40 мин$^{-1}$	Гиперкапния – часто позднее проявление
Ступор и кома (в т. ч. при передозировке лекарственных средств)	Профилактика аспирации		Возможна внезапная остановка дыхания
Сердечная недостаточность (в т. ч. инфаркт миокарда, кардиогенный шок)	Нарушенный газообмен, повышенное потребление O_2	Те же, что при заболеваниях легких	Возможно критическое снижение насосной функции сердца
ОДН на фоне хронической дыхательной недостаточности (обострение хронических обструктивных заболеваний легких, хроническое нервно-мышечное заболевание)	Нарушения сознания, стойкая гипоксемия, нарастающий респираторный ацидоз	paO_2 < 35–45 мм рт. ст. на фоне ингаляции O_2 pH < 7,2–7,25 ЧД > 30–40 мин$^{-1}$	Возможно оглушение, вызванное гипоксией или гиперкапнией; развитие дыхательного ацидоза на фоне ингаляции O_2 служит показанием к ИВЛ

тить его резкого повышения и предотвратить баротравму легких (см. п. **VII.Ж** и **VII.З**). Режим предназначен для отвыкания больного от аппарата и используется самостоятельно или в сочетании с прерывистой принудительной вентиляцией или режимом ПДКВ.

2. **Раздельная вентиляция.** В этом режиме подсоединяют два независимых респиратора и используют двухпросветную эндотрахеальную трубку. При тяжелом заболевании только одного легкого применение этого режима снижает возможность баротравмы здорового легкого, в то время как при обычных режимах ИВЛ большая часть МОД и большее давление приходятся на здоровое легкое. В режиме раздельной легочной вентиляции ЧД, ДО, FiO_2 и ПДКВ устанавливают отдельно для каждого легкого; синхронизации респираторов при этом не требуется; обычно приходится назначать миорелаксанты и седативные средства.
3. **Вентиляция с измененным соотношением вдоха и выдоха.** При дыхании в этом режиме изменяется соотношение продолжительности вдоха и выдоха. Вместо стандартного соотношения 1:2 устанавливают соотношение 1:1 или даже 4:1, что приводит к раскрытию респираторных бронхиол и альвеолярных мешков и улучшению диффузии кислорода. Этот режим уменьшает пиковое давление в дыхательных путях, сохраняя адекватную альвеолярную вентиляцию и повышая оксигенацию крови. Он показан больным с диффузными заболеваниями легких и гипоксемией, сохраняющейся несмотря на высокое ПДКВ. Используют специальный респиратор. ДО, ЧД, FiO_2, ПДКВ и соотношение вдох/выдох регулируют на основании частого определения ГАК. Необходимы миорелаксанты и седативные средства. Основной побочный эффект — артериальная гипотония, вызванная снижением сердечного выброса из-за повышения внутригрудного давления. Некоторым больным показан инвазивный мониторинг гемодинамики. В контролируемых испытаниях пока не подтверждено, что этот режим снижает риск баротравмы и летальность.
4. **Высокочастотная вентиляция.** Вдыхаемая смесь подается с высокой частотой (60–3000 мин$^{-1}$) и с малым ДО (2–4 мл/кг). Из-за сложности работы с респиратором и недоказанной эффективности этот режим пока может быть рекомендован только в случаях травмы дыхательных путей или бронхоплеврального свища с рефрактерной гипоксемией, но не для широкого применения в блоках интенсивной терапии.

IV. Регулирование параметров респиратора

А. FIO_2. Гипоксемия более опасна, чем кратковременная подача газовой смеси с высокой FiO_2; поэтому значения FiO_2 в начале вентиляции следует установить в пределах 90–100%. После этого под контролем неинвазивной пульс-оксиметрии или ГАК значения FiO_2 снижают так, чтобы при FiO_2 < 60% поддерживать paO_2 > 60 мм рт. ст. (см. разд. «Мониторинг дыхания и кровообращения» п. **III.А**)

Б. Частота дыхания и дыхательный объем. МОД, обеспечиваемый респиратором, — произведение заданной ЧД на ДО. Первоначально устанавливают МОД, равный 100 мл/кг. Это достигается при ЧД, равной 8–14 мин$^{-1}$ и ДО – 10–15 мл/кг. Затем МОД подбирают так, чтобы добиться нормального pH крови; при этом не обязательно достигать нормального $paCO_2$. Например, у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких и постоянной гиперкапнией МОД должен быть подобран так, чтобы $paCO_2$ поддерживалось на привычном для

больного уровне. Желательно установить такой ДО, при котором пиковое давлением в дыхательных путях не превышало бы 40–50 см вод. ст. Чем меньше ДО, тем меньше пиковое давление в дыхательных путях. Если же необходимо увеличить альвеолярную вентиляцию, то целесообразнее повысить ДО, нежели ЧД, при условии, что не возникает превышения рекомендованного пикового давления в дыхательных путях.

B. Положительное давление на выдохе улучшает оксигенацию крови, предотвращая спадение бронхиол и альвеол и повышая альвеолярную вентиляцию. Добавление ПДКВ к обычному режиму ИВЛ позволяет уменьшить FiO_2, что снижает риск токсического действия кислорода. ПДКВ в пределах 3–5 см вод. ст. обеспечивает нужную оксигенацию при $FiO_2 < 60\%$. Хотя в целом режим ПДКВ улучшает работу легких, он может ухудшить поступление к тканям кислорода из-за снижения сердечного выброса. В результате суммарный эффект предсказать трудно. Поэтому при высоком ПДКВ необходим мониторинг сердечного выброса и pvO_2 или svO_2. Повышение пикового и среднего давления в дыхательных путях обычно сопровождается увеличением ПДКВ и соответственно возрастает риск баротравмы легких. Когда ПДКВ превышает 15 см вод. ст., нужно подготовить средства для лечения пневмоторакса (см. п. **VII.3**).

V. Седативные средства и миорелаксанты

A. Седативные средства часто необходимы для устранения чувства тревоги, обеспечения отдыха и сна и синхронизации дыхания с респиратором. Используют бензодиазепины, барбитураты или опиоиды; дозу подбирают так, чтобы достичь желаемого эффекта при минимальном угнетении гемодинамики и дыхания. Любое из этих средств оказывается весьма эффективным, если его сочетают с в/м или в/в введением галоперидола (см. гл. 1).

Б. Миорелаксанты. Если применения седативных препаратов для синхронизации дыхания с респиратором недостаточно, используют миорелаксанты. Сукцинилхолин, 1 мг/кг в/в, обеспечивает кратковременную (6–8 мин) миорелаксацию. Более продолжительную миорелаксацию вызывают панкуроний и векуроний. Начальная доза этих препаратов – 0,08 мг/кг в/в, поддерживающая – 0,01–0,04 мг/кг в/в, ее вводят по мере необходимости. Перед введением миорелаксантов и в период их действия применяют обычные дозы седативных препаратов (например диазепама). **В период действия миорелаксантов необходимо тщательно наблюдать за больным, так как нарушение работы респиратора быстро приводит к летальному исходу.**

VI. Питание имеет немаловажное значение при проведении ИВЛ, однако его положительное влияние на исход заболевания не доказано. О кормлении больного следует позаботиться, если ИВЛ планируют проводить длительно. Питательные вещества предпочитают вводить через зонд, введенный в тонкий кишечник, но часто используют и парентеральное питание (см. гл. 2). Если катетеризирована легочная артерия, подсчитывают энергетические затраты (ЭЗ) организма, исходя из уравнения Фика:

$$ЭЗ\ (ккал/сут) = СВ\ (л/мин) \times Hb\ (г\%) \times (saO_2 - svO_2) \times 95$$

где СВ – сердечный выброс (*Chest* 91:562, 1987). У большинства больных нехирургического профиля, находящихся на ИВЛ, энергетические затраты не превышают 2000 ккал/сут. На долю жиров должно приходиться 40–60% от общего количества калорий, обеспечиваемых небелковыми компонентами, если больной переносит такую диету. Назначение диеты

с повышенным содержанием углеводов повышает потребление кислорода и увеличивает образование CO_2, что может неблагоприятно отразиться на вентиляции легких.

VII. Осложнения и меры предосторожности

А. Нарушение свободной проходимости, повреждение дыхательных путей, неправильное положение трубки — см. разд. «Интубация трахеи и трахеостомия», п. **V.**

Б. Нарушения дыхания могут развиться внезапно и быть связаны с изменением состояния больного или с дефектом работы респиратора. В первую очередь необходимо обеспечить адекватную вентиляцию и оксигенацию и в это время выяснить причину нарушения.

1. **Быстро отреагировать на сигнал тревоги, определить давление в дыхательных путях и ДО.**
2. **Отключить больного от аппарата** и начать ручную вентиляцию дыхательным мешком, используя 100% O_2.
3. **Если проведение ручной вентиляции затруднено,** необходимо проверить проходимость дыхательных путей и аспирировать скопившуюся мокроту через интубационную трубку или трахеостому.
4. **Оценить функцию жизненно важных органов** и провести быстрое физикальное исследование, уделив особое внимание работе сердца и органов дыхания. Определить другие важные показатели, включая параметры гемодинамики и ЭКГ.
5. **Правильно лечить выявленные нарушения,** начать поддерживающую терапию и в это время собрать более полную объективную информацию (в частности, исследовать ГАК, выполнить рентгенографию грудной клетки).
6. **Перевести больного** на аппаратное дыхание только после проверки респиратора. После происшедшего эпизода увеличить объем искусственной вентиляции (например повысить ЧД при использовании режима прерывистой принудительной вентиляции, увеличить FiO_2) до стабилизации состояния и до получения дополнительной информации.

В. Высокое давление в дыхательных путях может быть следствием как повышения сопротивления дыхательных путей, так и снижения податливости легких. Резкое повышение давления может быть вызвано следующими факторами: (1) неправильным положением интубационной трубки (в одном из главных бронхов), (2) обтурацией трубки или крупных бронхов секретом, (3) бронхоспазмом, (4) пневмотораксом или (5) появлением нового или прогрессированием имеющегося заболевания легких.

Г. Уменьшение дыхательного объема. Разница между значениями установленного и получаемого больным ДО означает утечку газовой смеси в респираторе или в дыхательном контуре. Выявление разницы между ДО на вдохе и выдохе свидетельствует об утечке вдыхаемой смеси из-за нарушения герметичности между манжеткой и трахеей или вследствие смещения манжетки в подглоточное пространство.

Д. Асинхронное дыхание («борьба с респиратором») возникает, если самостоятельное дыхание не совпадает с аппаратным. Это свидетельствует о неправильно заданных параметрах ИВЛ. Тщательный подбор режима ИВЛ, ЧД, ДО и скорости потока может устранить это осложнение. Если эти меры не обеспечивают синхронизацию дыхания, следует использовать седативные препараты, а при их неэффективности — миорелаксанты (см. п. **V.Б**).

Е. Гемодинамическое действие ИВЛ с положительным давлением зак-

лючается в снижении венозного возврата. Вследствие этого может уменьшиться сердечный выброс и снизиться АД, особенно если у больного по тем или иным причинам уменьшен объем циркулирующей крови. Для его нормализации применяют физиологический раствор, плазмозаменители, такие как растворы альбумина, декстран и гетастарч (раствор амилопектина со средней массой 450 000), и переливание крови (если есть показания). Эти меры повышают венозный возврат и АД. Пока объем циркулирующей крови еще не восполнен, на короткое время может потребоваться дополнительное введение вазопрессорных средств.

Ж. Объем легких в конце выдоха, отражающий равновесие между эластической тягой легких и грудной клетки, может быть больше рассчитанной функциональной остаточной емкости легких в следующих случаях: (1) если сопротивление бронхов повышается и они закрываются во время выдоха и (2) если во время выдоха альвеолярное давление не успевает достичь равновесия со снижающимся давлением в бронхах. Такое повышенное в конце выдоха давление, называемое ауто-ПДКВ, часто возникает (1) при резком бронхоспазме, (2) при частичной обструкции дыхательных путей мокротой, (3) при форсированной вентиляции легких. Запись кривой дыхания позволяет заподозрить ауто-ПДКВ в случае, когда воздушный поток регистрируется после завершения выдоха. В период действия миорелаксантов ауто-ПДКВ диагностируют с помощью длительной регистрации кривой «поток-давление»; у больных с самостоятельным дыханием кратковременно перекрывают поток в конце выдоха, поместив при этом манометр респиратора так, чтобы определять давление в дыхательных путях. Ауто-ПДКВ может быть скрытой причиной усиленной работы дыхательных мышц, баротравм и нарушения венозного притока.

3. **Баротравма.** Высокое пиковое давление, создаваемое респиратором в дыхательных путях, и высокие значения ПДКВ могут явиться причиной эмфиземы, пневмомедиастинума и пневмоторакса. **Подкожная эмфизема** и **пневмомедиастинум** не оказывают существенного влияния на состояние больного и не требуют специального лечения, однако служат показанием к снижению ПДКВ или пикового давления в дыхательных путях. **Пневмоторакс** — опасное для жизни осложнение; его следует заподозрить, если давление в дыхательных путях возрастает, выслушивается ослабленное дыхание с одной стороны или внезапно падает АД. Тяжесть нарушений дыхания, вызванная пневмотораксом у больного, находящегося на ИВЛ, зависит от выраженности коллапса легкого и тяжести основного заболевания. При напряженном пневмотораксе воздух заполняет пораженную половину грудной клетки через поврежденную плевру, смещая сердце и прилежащую часть диафрагмы и сдавливая участки полых вен, находящиеся в грудной клетке. Эти явления могут вызывать глубокие дыхательные и гемодинамические нарушения. В большинстве случаев острый напряженный пневмоторакс требует срочного лечения — пункции или дренирования плевральной полости. Плевральную полость пунктируют на уровне мечевидного отростка по срединно-подмышечной линии. Пункция передней поверхности грудной клетки более опасна и обычно не применяется. Вслед за пункцией вводят дренажные трубки. Их обычно устанавливают и при обширном ненапряженном пневмотораксе. Небольшой пневмоторакс (< 15% объема плевральной полости) обычно самостоятельно рассасывается в течение нескольких суток и не вызывает значительных дыхательных нарушений.

И. Задержка жидкости и гипонатриемия часто развиваются у больных, находящихся на ИВЛ. Причины этих осложнений — использование ПДКВ, увлажнение вдыхаемого газа и высвобождение гормонов.

К. Нарушения ритма сердца, в особенности политопная предсердная тахикардия, нередко возникают при дыхательной недостаточности. Лечение — см. в гл. 7.

Л. Аспирация содержимого желудка — частое, несмотря на использование эндотрахеальной трубки с манжеткой, осложнение, особенно у больных, получающих энтеральное питание. Аспирацию подтверждает обнаружение в секрете трахеи глюкозы с помощью экспресс-теста или голубой цвет мокроты после энтерального введения метиленового синего.

М. Кровотечение из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта может развиться вторично вследствие гастрита или язвы (*J. Intensive Care Med.* 3:109, 1988). Частый прием антацидов, поддерживающих pH в желудке > 5, значительно снижает риск кровотечений. Парентерально вводят блокаторы H_2-рецепторов. Эти препараты, кроме того, уменьшают желудочную секрецию. Сравнительная эффективность различных схем лечения не установлена.

Н. Тромбоза глубоких вен, связанного с длительной неподвижностью и стазом крови в венах, можно избежать профилактическим введением гепарина, 5000 МЕ п/к каждые 8—12 ч, или бинтованием ног.

О. Риск внутрибольничной инфекции можно уменьшить путем строгого соблюдения правил стерильности при отсасывании содержимого трахеи, предупреждения передачи инфекции (особенно важно тщательно мыть руки) и частой сменой шлангов дыхательного аппарата и другого оборудования.

П. Нарушения кислотно-основного состояния часто встречаются у тяжелых больных (см. также гл. 3).

1. **Метаболический ацидоз с нормальным анионным интервалом** может затруднить отвыкание больного от аппарата, так как для нормализации pH крови требуется увеличение МОД.
2. **Метаболический алкалоз** может помешать отключению от ИВЛ вследствие угнетения самостоятельной регуляции дыхания, направленной на поддержание нормальных значений pH крови. При хронических расстройствах дыхания (например при эмфиземе легких) корректировать метаболический алкалоз не следует (могут потребоваться недостижимые параметры вентиляции, см. п. **IV.Б**).
3. **Респираторный алкалоз** может быстро развиться во время ИВЛ, особенно у больных с тахипноэ, дышащих в режиме вспомогательной управляемой вентиляции. Если он резко выражен, возможны нарушения ритма сердца, поражение ЦНС (включая судороги) и снижение сердечного выброса. Изменяя параметры (см. п. **IV**) или режим вентиляции (см. п. **III**), алкалоз обычно удается ликвидировать. У некоторых больных (с интерстициальными заболеваниями легких и бронхоспазмом) высокая ЧД обусловлена локальными стимулами из легких. В этих случаях попытка нормализовать pH резким уменьшением вспомогательной ИВЛ приводит к выраженной усталости дыхательных мышц. Таким больным в острой фазе нарушения дыхания назначают седативные препараты или миорелаксанты.

Р. Токсическое действие кислорода — см. разд. «Основные сведения», п. **III.А.2**).

VIII. Перевод на самостоятельное дыхание и экстубация

А. Перевод на самостоятельное дыхание производят постепенно (*J. Intensive Care Med.* 3:109, 1988). Успешное завершение этого периода зависит от общего состояния, функции сердца и легких. У больных, находившихся на ИВЛ недолго, ее прекращение обычно не опасно и метод отмены вспомогательной вентиляции не всегда важен. Но если имеются хронические заболевания легких, нарушена или неполностью восстановлена их функция, метод перевода больного на самостоятельное дыхание может сыграть решающую роль в исходе заболевания. Слишком быстрый отказ от ИВЛ может вызвать хроническую усталость дыхательных мышц. Существуют опасения (в основном неподтвержденные), что длительное бездействие дыхательных мышц приводит к их атрофии и может стать причиной зависимости от респиратора. Показано, что работа дыхательных мышц продолжается и во время ИВЛ. Поэтому разумно переводить больного на самостоятельное дыхание, ориентируясь на его общее состояние. В табл. 9-5 представлены критерии прекращения ИВЛ. Некоторых больных, в первую очередь с хроническим обструктивным заболеванием легких, допустимо переводить на самостоятельное дыхание, не соблюдая эти критерии. Основные причины медленного отвыкания от респиратора: (1) недолеченная легочная инфекция, (2) бронхоспазм, (3) повышенная секреция в бронхах, (4) сниженный сердечный выброс, (5) усталость дыхательных мышц и (6) недостаточный диаметр эндотрахеальной трубки.

1. **Гипоксемическая дыхательная недостаточность.** Для перевода на самостоятельное дыхание постепенно снижают положительное давление в дыхательных путях (в основном ПДКВ) и FiO_2. Параметры вспомогательной вентиляции уменьшают все одновременно, ориентируясь на ГАК и попытки самостоятельного дыхания. Когда paO_2 стабилизируются на уровне > 60 мм рт. ст. при FiO_2 < 50% и ПДКВ < 5 см вод. ст., перевод на спонтанное дыхание может быть осуществлен быстро. Экстубацию проводят через 30—60 мин наблюдения после прекращения вспомогательной вентиляции.
2. **Вентиляционная недостаточность.** Используют нескольких методов перевода на спонтанное дыхание. Главное внимание необходимо уделить ДО и ЧД.
   - **а. Прерывистая принудительная вентиляция.** Больного переводят на спонтанное дыхание, ступенчато уменьшая частоту аппаратного дыхания. Делать это надо достаточно быстро, в противном случае отвыкание от респиратора замедляется. Долгий период ИВЛ при низкой ЧД (< 6 $мин^{-1}$) может вызвать усталость дыхательных мышц из-за большой работы по преодолению высокого сопротивления дыхательного контура респиратора. Создание небольшого поддерживающего давления на вдохе (см. п. **III.Б.1**) предотвращает усталость дыхательных мышц, но, в свою очередь, тоже может замедлить перевод больного на самостоятельное дыхание, если поддерживающее давление недостаточно быстро снижают.
   - **б. Применение Т-образной трубки** позволяет чередовать периоды ИВЛ и самостоятельного дыхания. Т-образную трубку подсоединяют к эндотрахеальной, через одно отведение Т-образной трубки вдыхаемая смесь подается из респиратора, через другое больной дышит сам. Вначале периоды самостоятельного дыхания короткие (5—15 мин) и редкие (2—6 раз в дневное время), посте-

Таблица 9-5. Предпосылки для прекращения ИВЛ и перехода на самостоятельное дыхание

1. Ясное сознание
2. paO_2 > 60 мм рт. ст. при FiO_2 < 50%
3. ПДКВ < 5 см вод. ст
4. Приемлемые величины $paCO_2$ при нормальном значении pH крови
5. Жизненная емкость легких > 10–15 мл/кг
6. МОД < 10 л/мин; ЧД < 25 $мин^{-1}$
7. Максимальный объем вентиляции в 2 раза больше МОД
8. Максимальное давление на вдохе < –25 см вод. ст.
9. При самостоятельном дыхании через Т-образную трубку (с постоянным положительным давлением в дыхательных путях) в течение 1–4 ч ГАК – на приемлемом уровне, не происходит значительного повышения ЧД, ЧСС или изменений общего состояния

пенно количество сеансов и их продолжительность увеличивают. В периоды самостоятельного дыхания создают небольшое постоянное положительное давление (3–5 см вод. ст.), препятствующее спадению дыхательных путей и образованию микроателектазов. Одновременно на вдохе создают небольшое поддерживающее давление (4–8 см вод. ст.), тем самым уменьшая сопротивление вдоху, оказываемое дыхательным контуром респиратора и эндотрахеальной трубкой. Экстубацию можно производить, когда больной адаптирован к дыханию через Т-образную трубку в течение 30–90 мин. Более продолжительное дыхание через Т-образную трубку вызывает усталость дыхательной мускулатуры, особенно при малом диаметре эндотрахеальной трубки.

в. Вспомогательная вентиляция с поддерживающим давлением на вдохе (см. п. **III.Б.1**). Этот режим применяют, если переводу на самостоятельное дыхание препятствует слабость дыхательных мышц. Только современные респираторы позволяют выполнить эту методику. Поддерживающее давление на вдохе, видимо, уменьшает работу по преодолению сопротивления дыхательного контура респиратора и эндотрахеальной трубки, хотя эта гипотеза пока не подтверждена (*Chest* 89:677, 1986). Больной начинает вдох при небольшом отрицательном давлении. Основные параметры вентиляции (ЧД, ДО, время вдоха и скорость потока вдыхаемой смеси) регулирует больной. Врач устанавливает поддерживающее давление (обычно 15–25 см вод. ст.), необходимое для увеличения ДО до 7–15 мл/кг. По мере улучшения функции дыхательных мышц давление постепенно снижают до минимального уровня, при котором поддерживается адекватный МОД. Сопротивление эндотрахеальной трубки и дыхательного контура преодолевается при давлении, равном 5–8 см вод. ст. У большинства больных минимальное поддерживающее давление на вдохе оставляют вплоть до экстубации. Но при повышенной податливости легких (например при эмфиземе) даже минималь-

Таблица 9-6. Процедура экстубации

1. Желательно проводить экстубацию в утренние часы
2. Рассказать больному о процедуре
3. Приподнять изголовье кровати на 20–90°
4. Проверить основные показатели жизнедеятельности и ГАК
5. Подготовить подачу высокого потока хорошо увлажненного кислорода (с FiO_2 выше, чем в смеси, получаемой больным)
6. Иметь под рукой необходимое оборудование на случай повторной интубации
7. Тщательно аспирировать мокроту из дыхательных путей и содержимое ротоглотки над манжеткой
8. Полностью удалить из манжетки воздух, извлечь эндотрахеальную трубку, провести ингаляцию хорошо увлажненным кислородом
9. Попросить больного энергично откашляться; если необходимо, отсосать содержимое верхних дыхательных путей и трахеи
10. Проверить основные показатели жизнедеятельности и ГАК; помнить о возможности ларингоспазма: наблюдать за больным (проводить аускультацию для обнаружения инспираторного стридора)
11. При нарастающей гипоксемии, гиперкапнии, ацидозе или ларингоспазме, не поддающихся лечению, выполнить повторную интубацию трахеи

ное поддерживающее давление на вдохе оказывает существенное влияние.

Б. Экстубацию выполняют, когда перевод больного на самостоятельное дыхание завершен, дыхательные пути свободно проходимы и нет угрозы аспирации. Методика экстубации приведена в табл. 9–6.

В. Основные причины неудачной экстубации

1. **Избыток мокроты в дыхательных путях** повышает их сопротивление и ухудшает V_A/Q; в результате увеличивается работа дыхательных мышц и нарушается газообмен. К скоплению мокроты приводят: (1) ее повышенное образование, обычно при недолеченной легочной инфекции, и (2) недостаточное выведение вследствие неэффективного кашля, нарушенного мукоцилиарного клиренса, или неполного удаления мокроты перед экстубацией. Наряду с мерами по восстановлению проходимости дыхательных путей (см. разд. «Основные сведения», п. **III.В**) следует назначить антибиотики.
2. **Обструкция верхних дыхательных путей.** В течение 24 ч после экстубации отек голосовых складок и подскладочного пространства может вызвать стридор. Если состояние больного позволяет, назначают ингаляцию 2,5% раствора адреналина (0,5 мл в 3 мл физиологического раствора) с помощью ингалятора. Если лечение успешно, ингаляции повторяют каждые 20–30 мин (1–2 раза). При отсутствии быстрого эффекта может потребоваться повторная интубация. В этом случае повторную экстубацию проводят не ранее чем через 48–72 ч, то есть после уменьшения отека. Стероиды не оказывают быстрого лечебного действия и не применяются для

устранения стридора. Иногда их используют для уменьшения воспаления, которое может помешать экстубации. При тяжелой и рецидивирующей обструкции верхних дыхательных путей и подскладочном стенозе может потребоваться трахеостомия.

3. **Усталость дыхательных мышц** (см. разд. «Основные сведения», п. **II.Б.2**) может стать причиной неудачной экстубации. К усталости дыхательных мышц приводят: (1) их усиленная работа при прогрессирующих недолеченных заболеваниях легких, (2) нарушение их функции, обусловленное ИВЛ, (3) недостаточное питание, (4) гипоксемия, (5) снижение сердечного выброса, (6) неправильная методика перевода на самостоятельное дыхание и (7) метаболические нарушения (в первую очередь, резкая гипофосфатемия, гипокалиемия и гипомагниемия).
4. **Новые осложнения,** возникшие после экстубации, требуют повторной интубации, если сохраняются нарушения функции дыхания.

Мониторинг дыхания и кровообращения

При лечении ОДН широко используют мониторинг деятельности сердца и легких. Только тщательно собранные и корректно интерпретированные данные помогают принимать правильные решения.

I. **Катетеризация легочной артерии.** Катетер с плавающим баллончиком позволяет измерить: (1) давление в правом предсердии, правом желудочке, легочной артерии и ДЗЛА, (2) сердечный выброс методом термодилюции, (3) $pv\overline{O}_2$ и $sv\overline{O}_2$. Катетеризацию легочной артерии проводят, если нужно (1) дифференцировать кардиогенный и некардиогенный отек легких, (2) оценить объем циркулирующей крови и состояние сердечно-сосудистой системы в случаях, когда эмпирическое лечение неэффективно или сопряжено с повышенным риском, (3) корректировать величины ПДКВ, объем и скорость инфузии жидкости, дозы препаратов, воздействующих на сердечно-сосудистую систему. Кончик катетера должен находиться в участках, где давление в легочной артерии и легочное венозное давление превышают альвеолярное давление, иначе вместо внутрисосудистого давления будет измерено альвеолярное. Чтобы этого не случилось, кончик катетера следует помещать на уровень левого предсердия или ниже. Осложнения при катетеризации легочной артерии включают случайную пункцию периферической артерии вместо вены, пневмоторакс, тромбоз вен и флебиты, воздушную эмболию, инфицирование, нарушения ритма сердца и блокады ветвей пучка Гиса, инфаркт легкого и разрыв легочной артерии. Представление внутрисосудистого давления в числовом и графическом виде довольно сложно; неисправность аппаратуры или ошибки оператора могут привести к искажению результатов. Измерения, результаты которых не соответствуют клиническим показателям, нужно повторить после перекалибровки аппаратуры.

А. Давление заклинивания легочной артерии — важный ориентир для инфузионной терапии при ОДН (*Am. Rev. Respir. Dis.* 128:319, 1983). **Динамика ДЗЛА — часто более ценный показатель,** чем абсолютная величина, полученная при одиночном измерении; воспроизводимость ДЗЛА находится в пределах 10%. Если ДЗЛА < 10 мм рт. ст., следует проводить терапию, направленную на возмещение объема циркулирующей крови, чтобы устранить артериальную гипотонию. Если при отеке легких ДЗЛА > 20 мм рт. ст., а артериальная гипотония не

выражена, то, как правило, назначают диуретики. Если ДЗЛА находится в пределах 10–20 мм рт. ст., пробно назначают инфузионную терапию, диуретики, препараты с положительным инотропным действием или вазопрессоры и оценивают результаты по изменению ДЗЛА и сердечного выброса. Ниже изложены факторы, которые часто затрудняют интерпретацию кривой ДЗЛА.

1. **Трансмуральное давление** — разница между внутри- и внесосудистым давлением — истинная детерминанта гемодинамики. Но ДЗЛА — показатель внутрисосудистого, а не трансмурального давления. При спокойном самостоятельном дыхании давление в плевральной полости незначительно ниже атмосферного и мало зависит от фаз дыхательного цикла. Поэтому большого расхождения между трансмуральным давлением и ДЗЛА нет. Напротив, при проведении ИВЛ в режиме ПДКВ плевральное давление становится значительно выше атмосферного и сильно зависит от фазы дыхания. Когда плевральное давление положительно (т. е. выше атмосферного), ДЗЛА, измеряемое по отношению к атмосферному давлению, может увеличиться, в то время как трансмуральное давление снижается. Представим себе больного с исходным ДЗЛА равным, 12 мм рт. ст., которому проводят ИВЛ с ПДКВ 10 мм рт. ст.; в этих условиях ДЗЛА может повыситься до 18 мм рт. ст., но трансмуральное давление составит 8 мм рт. ст. (18 – 10 = 8), если считать, что давление в плевральной полости полностью передается полости перикарда. При ПДКВ < 10 мм рт. ст. большой разницы между ДЗЛА и трансмуральным давлением нет; при ПДКВ > 10 мм рт. ст. разница между ДЗЛА и трансмуральным давлением непредсказуема. К прерыванию режима ПДКВ для измерения ДЗЛА прибегают редко, так как это представляет опасность. Благоприятное воздействие режима ПДКВ исчезает быстро, а восстанавливается медленно, поэтому в результате временного прекращения ПДКВ может развиться выраженная гипоксемия. Поэтому ДЗЛА лучше измерять, не прекращая режима ПДКВ, и сверять результаты с другими показателями, например с $sv\bar{O}_2$ и сердечным выбросом.
2. **Влияние фаз дыхания может затруднить достоверность измерения ДЗЛА.** Измерение ДЗЛА нужно производить в конце выдоха непосредственно по записи кривой ДЗЛА. Положившись исключительно на числовые показатели, можно значительно переоценить или недооценить истинное значение ДЗЛА. Бывают случаи, когда неровность дыхания вносит полную неопределенность в интерпретацию кривой ДЗЛА. Если это происходит у больного, находящегося под действием седативных препаратов (или в бессознательном состоянии) и на ИВЛ, введение миорелаксанта (сукцинилхолин 40–60 мг в/в) позволяет на короткий период отключить самостоятельное дыхание (см. разд. «Искусственная вентиляция легких», п. **V.Б**) и получить качественную запись кривой ДЗЛА. Во время миорелаксации устанавливают такую ЧД, которая обеспечивает адекватную вентиляцию легких.
3. **ДЗЛА соответствует диастолическому давлению в левом предсердии, но в клинической практике по ДЗЛА оценивают преднагрузку на левый желудочек.** Настоящая мера преднагрузки — это конечно-диастолический объем левого желудочка, поэтому **ДЗЛА может давать искаженное представление о преднагрузке.** При ОДН податливость левого желудочка (отношение конечно-диастолического объема к конечно-диастолическому давлению) может

снижаться и зависеть от уровня ПДКВ, тяжести основного заболевания и других факторов. Поэтому для правильной оценки преднагрузки нужно сопоставлять ДЗЛА с одновременно измеренным ударным объемом левого желудочка.

Б. Диастолическое давление в легочной артерии используют для оценки ДЗЛА в случаях, когда катетер не удается продвинуть до положения заклинивания. Если легочное сосудистое сопротивление и ЧСС находятся в пределах нормы, то ДЗЛА тесно связано с диастолическим давлением в легочной артерии. Однако сопутствующие ОДН тахикардия и легочная гипертензия часто нарушают эту связь; поэтому можно получить завышенное ДЗЛА, если полагаться на диастолическое давление в легочной артерии.

В. Метод термодилюции весьма точно измеряет сердечный выброс в пределах его нормальных значений. Но при очень низких значениях часто возникают ошибки; при наличии внутрисосудистого шунта или трикуспидальной недостаточности термодилюция непригодна. Значения сердечного выброса, измеренного методом термодилюции, зависят от фаз дыхания; ИВЛ в режиме ПДКВ усиливает этот эффект. Лучше всего измерять сердечный выброс в конце выдоха, но во время ИВЛ это практически невозможно, поэтому рассчитывают среднее значение трех последовательных измерений.

Г. Насыщение кислородом смешанной венозной крови позволяет оценить адекватность оксигенации тканей при отсутствии сепсиса или значительного артериовенозного шунтирования (см. разд. «Основные сведения», п. **II.В**). Величину pvO_2 следует поддерживать на уровне выше 35 мм рт. ст., а svO_2 — выше 65%. Забор смешанной венозной крови производят через дистальное отверстие катетера, находящегося в легочной артерии не в положении заклинивания. В случае быстрой кровопотери, тяжелой митральной недостаточности или внутрисердечного шунтирования крови слева направо результаты анализов недостоверны. Катетер в легочной артерии, с помощью которого мониторируют svO_2, позволяет избежать частого забора крови и может использоваться при подборе терапии вазоактивными средствами.

II. Катетеризация лучевой, плечевой или бедренной артерии позволяет проводить инвазивный мониторинг АД. Катетеризация артерии показана при артериальной гипотонии (когда непрямое измерение АД затруднено) или неустойчивой гемодинамике во время введения вазодилататоров или вазопрессоров. Осложнения катетеризации включают разрыв артерий, кровотечение, тромбоз, инфицирование и ишемию дистальных отделов конечности.

III. Газообмен может оцениваться по показателям ГАК или неинвазивными методами.

А. Пульс-оксиметрия обеспечивает количественную оценку saO_2; в большинстве случаев результаты хорошо коррелируют с показателями ГАК. Этот метод менее достоверен при резкой периферической гипоперфузии, отравлении угарным газом, выраженной пигментации кожи или $saO_2 < 70\%$.

Б. Масс-спектрометрия и капнография позволяют быстро измерить парциальное давление углекислого газа в выдыхаемом воздухе (pCO_2выд); pCO_2выд и $paCO_2$ примерно одинаковы при нормальной функции легких, но при заболеваниях различаются. Тем не менее после исходного сопоставления с $paCO_2$ полагаются на отклонения pCO_2выд. Подъем pCO_2выд отражает подъем $paCO_2$ и свидетельствует о снижении вентиляции или повышении образования CO_2, как это бывает при

переедании, сепсисе, лихорадке, физической нагрузке или резком повышении сердечного выброса. Падение pCO_2выд указывает на повышение вентиляции или увеличение объема мертвого пространства, как это бывает при массивной тромбоэмболии легочной артерии, воздушной эмболии, обструкции эндотрахеальной трубки, утечке газа в респираторе или падении сердечного выброса. При значительных изменениях pCO_2выд исследуют ГАК и перепроверяют $paCO_2$.

IV. Измерение механики дыхания

A. ЧД, ДО, жизненная емкость легких, МОД, максимальный объем вентиляция легких и пиковое отрицательное давление на вдохе измеряют непосредственно у постели больного с помощью спирометра Райта и манометра. Эти измерения в основном используют, решая вопрос о необходимости продолжения ИВЛ (см. разд. «Искусственная вентиляция легких», п. **VIII**). МОД, обеспечивающий заданный уровень $paCO_2$, лучше всего отражает дыхательные потребности и служит основным показателем эффективности работы легких. Пиковое отрицательное давление на вдохе отражает силу дыхательных мышц, а максимальный объем самостоятельного дыхания — их выносливость.

B. Пиковое давление в дыхательных путях, изменяющееся более чем на 10 см вод. ст. во время ИВЛ с неизменным ДО и установленным ПДКВ, обычно свидетельствует о нарушениях податливости легких, грудной клетки или брюшной стенки. Податливость легких — это степень изменения их объема при изменении давления в дыхательных путях. Существует возможность измерить как статическую, так и динамическую податливость легких, но обычно этого не делают.

V. Объем внесосудистой жидкости в легких можно измерить методом двойной индикации — разведения красителя (индоцианина зеленого) и термодилюции, используя стандартное оборудование (*Crit. Care Clin.* 2:511, 1986). Роль этого метода при отеке легких окончательно не установлена.

10 Болезни органов дыхания

Дж. Хэнсброу
С. Шапиро

Сокращения:

БАЛ	бронхоальвеолярный лаваж
ГАК	газы артериальной крови
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИФА	идиопатический фиброзирующий альвеолит
$ОФВ_1$	объем форсированного выдоха за первую секунду
РДСВ	респираторный дистресс-синдром взрослых
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ФБС	фибробронхоскопия
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ХОЗЛ	хронические обструктивные заболевания легких
$p_{(A-a)}O_2$	альвеоло-артериальная разница парциального давления кислорода
$paCO_2$	парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
paO_2	парциальное давление кислорода в артериальной крови
V_A/Q	вентиляционно-перфузионное отношение

Бронхиальная астма

Бронхиальная астма обусловлена обструкцией дыхательных путей вследствие повышенной чувствительности трахеи и бронхов к различным раздражителям. Нарушение проходимости бронхов связано с сокращением гладкой мускулатуры (бронхоспазмом), отеком слизистой, воспалительной инфильтрацией слизистой и подслизистой бронхов и закупоркой мелких бронхов секретом. Бронхиальную астму могут имитировать различные патологические состояния, которые приводят к обструкции дыхательных путей (отек легких, обострение ХОЗЛ, бронхоэктазы, опухоль или инородное тело).

I. **Диагностика**

А. **Клиническая картина.** Больные жалуются на свистящее дыхание, кашель, нехватку воздуха и ощущение сдавления грудной клетки. Клиническая картина астмы разнообразна: от редких слабо выраженных проявлений, не требующих лечения, до длительных, тяжелых приступов, возникающих даже на фоне активной терапии.

Б. **Исследование функции внешнего дыхания.** В период ремиссии показатели функции внешнего дыхания часто не изменены. Во время приступа астмы, а иногда и вне приступа, уменьшается $ОФВ_1$ и в меньшей степени — ФЖЕЛ, так что отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ снижается (< 0,75). Характерно увеличение остаточного объема и функциональной остаточной емкости вследствие чрезмерного растяжения легких. Иногда для постановки диагноза при атипичном течении астмы используют провокационные тесты, например с метахолином.

II. **Оценка тяжести приступа бронхиальной астмы** — это основа правильного лечения.

А. **Анамнез.** Больные, длительно страдающие астмой, сами могут оценить тяжесть вновь возникшего приступа в сравнении с предыдущими.

Если течение астмы требует применения кортикостероидов и сопряжено с частыми госпитализациями, проведением в прошлом ИВЛ или недавним обращением за неотложной помощью, то велика вероятность развития тяжелого, устойчивого к лечению приступа, требующего госпитализации.

Б. Физикальное исследование. Тяжелый приступ проявляется нехваткой воздуха в покое. Больному трудно говорить, у него усилено потоотделение, а в акте дыхания участвуют вспомогательные мышцы. О крайне тяжелом приступе свидетельствует тахипноэ с частотой дыхания более 30 мин$^{-1}$, ЧСС > 120 мин$^{-1}$ и разница систолического АД на вдохе и выдохе > 18 мм рт. ст. (*N. Engl. J. Med.* 305:783, 1981). Выраженность хрипов — ненадежный показатель. Подкожная эмфизема может быть признаком пневмоторакса или пневмомедиастинума.

В. Инструментальные исследования

1. **Спирометрия.** Для определения тяжести приступа и оценки эффективности лечения измеряют скоростные показатели воздушного потока. Если $ОФВ_1$ до лечения < 30% нормального значения или не повышается менее чем на 40% через 1 ч активного лечения, больного следует госпитализировать (*Am. J. Med.* 72:416, 1982). При отсутствии спирографа применяют более простую методику: с помощью спирометра Райта определяют пиковую скорость воздушного потока на выдохе. Госпитализация показана, если этот показатель < 60 л/мин или не превышает 50% нормальной величины через 1 ч после начала лечения.
2. **Газы артериальной крови.** Из-за обструкции бронхов в некоторые кровоснабжаемые участки легких кислород не поступает, в результате снижается $\dot{V}_A/\dot{Q}$ и повышается $p_{(A\text{-}a)}O_2$ (см. гл. 9). Чем тяжелее приступ, тем большая поверхность легких выключена из вентиляции и выше $p_{(A\text{-}a)}O_2$. Признаком тяжелого приступа или присоединившихся осложнений является также снижение paO_2 < 60 мм рт. ст. Почти у всех больных нетяжелый приступ астмы сопровождается гипервентиляцией, вследствие чего $paCO_2$ становится ниже 35 мм рт. ст. Во время тяжелого или длительного приступа $paCO_2$ часто повышается, что связано с выраженной бронхиальной обструкцией, вентиляцией мертвого пространства и усталостью дыхательных мышц. «Нормальное» или повышенное $paCO_2$ может быть предвестником дыхательной недостаточности. Больных с тяжелым приступом и стойким повышением $paCO_2$ > 40 мм рт. ст. госпитализируют в блок интенсивной терапии, где постоянно следят, не появятся ли показания к интубации трахеи и ИВЛ.
3. **Рентгенография грудной клетки** показана при всех приступах астмы, кроме незначительно выраженных. Метод помогает диагностировать пневмонию, исключить пневмоторакс, пневмомедиастинум и выявить другие заболевания, имитирующие астму.

III. Лечение приступов астмы. Главная задача неотложного лечения — обеспечить адекватный газообмен и уменьшить обструкцию бронхов.

А. Кислород подают через носовые канюли со скоростью 2—3 л/мин.

Б. Интубация трахеи и искусственная вентиляция легких. ИВЛ применяют редко, но она необходима при тяжелой дыхательной недостаточности, нарушениях сознания, усталости дыхательных мышц или нарастании $paCO_2$ (см. п. **II.В.2**). Выполнять интубацию трахеи больным бронхиальной астмой сложно. Если показаны седативные средства, их вводят только тогда, когда специалист полностью готов к интубации трахеи, или после начала ИВЛ. Чтобы добиться адекватной

вентиляции, создают высокое давление на вдохе или применяют миорелаксанты в сочетании с седативными препаратами (см. гл. 9). У отдельных больных для предупреждения осложнений, связанных с высоким давлением в дыхательных путях на вдохе, используют режим гиповентиляции (*Am. Rev. Respir. Dis.* 129:385, 1984; *Am. J. Med.* 89:42, 1990).

В. Бета-адреномиметики применяют в первую очередь. Селективные β_2-адреномиметики дают меньше побочных эффектов на сердце, чем неселективные средства, но и они могут вызвать небольшие побочные реакции, в том числе тремор, возбуждение и тахикардию. Бета$_2$-адреномиметики назначают в аэрозолях, парентерально и внутрь. Они наиболее эффективны в ингаляциях, поэтому их нецелесообразно вводить п/к, если можно применить соответствующую дозу препарата в ингаляциях. Для лечения приступа астмы эти препараты внутрь не применяют.

1. **Дозированные аэрозоли** — оптимальная лекарственная форма для лечения астмы во время приступа и вне обострения. Эффективность применения емкостей для дозированной ингаляции аэрозолей и распылителей ингаляционных растворов примерно одинакова (*Chest* 98:822, 1987). Применяют β_2-селективные адреномиметики длительного действия, такие как альбутерол, тербуталин и метапротеренол. Их оптимальные дозы и частота приемов во время приступа не установлены. В период тяжелых приступов β-адреномиметики применяют гораздо чаще и в значительно больших дозах, чем обычно (*N. Engl. J. Med.* 315:870, 1986). После первых 2—4 вдохов аэрозоля можно рекомендовать 1—2 вдоха каждые 10—20 мин до улучшения состояния или появления побочных явлений — выраженного тремора, тахикардии или нарушений ритма сердца. После этого аэрозоли назначают по 2 вдоха каждые 4 ч до стабилизации состояния. Чтобы терапия была эффективной, больного следует обучить правильному пользованию ингалятором и в начале лечения применять ингалятор под наблюдением медицинского персонала.
2. **Ингаляционные растворы.** Альбутерол (2,5 мг/мл) или метапротеренол (50 мг/мл) выпускают в растворе для ингаляций; 0,25—0,5 мл одного из них растворяют в 3 мл физиологического раствора. Ингаляцию проводят с помощью специальных ингаляторов в течение 5—15 мин. Обычно минимальный интервал между ингаляциями — не менее 4 ч. В начале приступа это лечение проводят более активно (см. п. **III.В.1**).
3. **Парентеральное введение.** Вводить β_2-адреномиметики парентерально вовсе не обязательно, если их можно быстро применить в ингаляциях. В редких случаях, когда показано парентеральное введение, применяют адреналин (0,3 мл 1:1000 п/к каждые 15—20 мин, но не более 3 раз) при непрерывном мониторинге ЭКГ. Ишемическая болезнь сердца — относительное противопоказание для лечения адреналином.

Г. Кортикостероиды при системном применении оказывают противовоспалительное действие и уменьшают обструкцию бронхов. В первые 4—6 ч улучшения не происходит. Кортикостероиды назначают, если интенсивное лечение бронходилататорами в течение 1 ч не дало эффекта. При легких приступах стероиды не применяют. Назначают метилпреднизолон, 0,5—1,0 мг/кг в/в каждые 4 ч. Большие дозы препарата (125 мг в/в каждые 6 ч) ускоряют прекращение приступа, но не улучшают прогноз (*Arch. Intern. Med.* 143:1324, 1983).

Д. Теофиллин, производное ксантина и блокатор аденозиновых рецепторов, оказывает слабое бронходилатирующее действие; иногда он предотвращает усталость дыхательных мышц и дыхательную недостаточность. Если приступ астмы лечат адекватными дозами β_2-адреномиметиков, дополнительно назначать теофиллин, по-видимому, нецелесообразно (*Chest* 98:44,1990). Тем не менее препарат продолжают широко использовать во время приступов и для постоянного лечения астмы (см. п. **IV.Д**).

1. **Способы применения.** Во время приступа астмы теофиллин обычно вводят в/в, чтобы быстро достичь и поддерживать необходимую концентрацию в крови, но можно его назначать и внутрь.
2. **Дозы.** Для в/в введения применяют водорастворимую соль теофиллина — аминофиллин, содержащую 80% теофиллина. Насыщающая доза аминофиллина составляет 6 мг/кг в расчете на идеальный вес. Ее вводят в/в в течение 20 мин. Если больной недавно принимал теофиллин, насыщающую дозу следует уменьшить или не вводить вообще. Поддерживающую дозу вводят в виде длительной в/в инфузии со скоростью 0,5—0,6 мг/кг/ч. При сердечной недостаточности, нарушении функции печени и у пожилых скорость инфузии уменьшают до 0,2—0,4 мг/кг/ч. Циметидин и эритромицин (см. прилож. Б) снижают клиренс теофиллина, что может потребовать уменьшения скорости инфузии. У подростков, курильщиков и больных, принимающих фенитоин, метаболизм теофиллина ускорен, и скорость инфузии следует увеличить до 0,7—0,9 мг/кг/ч.
3. **Концентрацию теофиллина в сыворотке** следует определять многократно. Дозу препарата подбирают так, чтобы его уровень составлял 10—20 мг/л. Если уровень превышает 12 мг/л, часто возникает тошнота, рвота, диарея и наджелудочковые аритмии, хотя у отдельных больных при этой концентрации препарат более эффективен. При уровне теофиллина до 30—40 мг/мл более опасные побочные эффекты, такие как судороги и желудочковые аритмии, как правило, не возникают. Но иногда и при меньшей концентрации препарата неожиданно развиваются серьезные побочные эффекты.

Е. Инфузия жидкости показана только для коррекции дегидратации, которая бывает значительной из-за диуретического действия теофиллина и скрытых потерь жидкости вследствие гипервентиляции. Нет данных о том, что массивная гидратация снижает вязкость мокроты.

Ж. Физиотерапия (см. разд. «Хронические обструктивные заболевания легких») в лечении бронхиальной астмы не применяется, поскольку может усилить бронхоспазм (*Chest* 88:436, 1985).

IV. Постоянное лечение. Все больные бронхиальной астмой, за исключением тех, у кого приступы возникают редко и протекают легко, нуждаются в постоянном приеме подобранных препаратов, даже если в межприступном периоде они не предъявляют жалоб. В последнее время в качестве препаратов первого ряда применяют кромолин в ингаляциях и ингаляционные кортикостероиды в сочетании с ингаляционными β-адреномиметиками. Теофиллин используют как препарат второго или третьего ряда при комбинированном лечении астмы или в особых случаях (например, вечерний прием теофиллина для предупреждения ночного приступа).

А. К факторам, провоцирующим бронхоспазм, относятся аллергены, холодная погода, физическая нагрузка, химические раздражители, вирусные инфекции и лекарственные средства, такие как аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты, β-адреноблокаторы

и холинергические препараты (включая глазные капли). Этих факторов нужно избегать.

Б. Ингаляционные β-адреномиметики. После обучения применению ингалятора больные с тяжелой астмой должны регулярно пользоваться дозированными аэрозолями. Обычная схема применения альбутерола, тербуталина или метапротеренола — 2 вдоха каждые 4—6 ч. Таблетированные адреномиметики используют редко, лишь по необходимости или как вспомогательное средство в лечении ингаляционными бронходилататорами.

В. Ингаляционные кортикостероиды. Для профилактики частых приступов бронхиальной астмы применяют беклометазон, триамцинолон или флунизолид в виде дозированных аэрозолей. Они уменьшают или полностью устраняют потребность в системном назначении стероидов. Обычная разовая доза — 2 вдоха 4 раза в сутки (флунизолид — 2 раза в сутки) через 5—10 мин после ингаляции бронходилататора. Для уменьшения риска кандидоза после ингаляции полость рта и глотку необходимо прополоскать водой. Некоторые больные нуждаются в больших дозах препаратов (в 4 раза превышающих начальную дозу). Ингаляционные формы кортикостероидов не дают серьезных системных побочных эффектов.

Г. Кромолин-натрий (2 вдоха 4 раза в сутки в виде дозированного аэрозоля) эффективен как средство поддерживающего длительного лечения, особенно когда астму провоцирует физическая нагрузка (*Am. Rev. Respir. Dis.* 139:694, 1989). Так как далеко не все взрослые поддаются терапии кромолином, в течение первых 4—6 нед необходимо наблюдать за больным, чтобы оценить эффективность лечения.

Д. Теофиллин. Препараты теофиллина добавляют к лечению, если с помощью ингаляционных средств не удается достичь заметного улучшения. Обычно прием препаратов теофиллина пролонгированного действия по 200—400 мг внутрь 2 раза в сутки обеспечивает терапевтический, нетоксический уровень препарата в сыворотке, однако его все же нужно определять (см. п. **III.Д**). После устранения приступа астмы аминофиллином в/в, препараты теофиллина назначают внутрь в дозе, равной 80% общей суточной дозы аминофиллина (в миллиграммах). Дозу делят на 2—3 приема и назначают каждые 12 или 8 ч, используя препараты пролонгированного действия. Необходимо наблюдать за уровнем геофиллина в крови.

Е. Холинолитики (см. разд. «Хронические обструктивные заболевания легких»). Ипратропиум бромид в виде дозированного аэрозоля, 2 вдоха 4 раза в сутки, можно использовать при рефрактерной астме или выраженных побочных эффектах других препаратов.

Ж. Кортикостероиды для приема внутрь. Как только при лечении приступа астмы улучшаются проходимость дыхательных путей и самочувствие, вместо парентеральных стероидов назначают преднизон, 40—60 мг внутрь 1 раз в сутки. Дозу постепенно уменьшают, заменяя на ингаляционные кортикостероиды (см. п. **IV.В**). Длительное системное лечение кортикостероидами показано в **редких случаях**, когда частые и тяжелые приступы астмы сохраняются на фоне максимального объема терапии. Следует назначать минимальные эффективные дозы, причем предпочтение отдается приему их через день (альтернирующая схема).

З. Метотрексат. Показано, что при лечении стероидозависимой астмы небольшие дозы метотрексата способствуют стабилизации состояния и уменьшению доз стероидов (*Ann. Intern. Med.* 112:577, 1990; *Lancet*

336:137, 1990). Метотрексат назначают только в тех случаях, когда неэффективна терапия умеренными дозами кортикостероидов или на фоне их постоянного приема развиваются серьезные побочные реакции. Перед назначением метотрексата необходимо использовать все другие способы терапии. Лечение метотрексатом должен проводить врач, имеющий опыт ведения больных с тяжелой, рефрактерной астмой. Следует обратить внимание на факторы, которые могут усилить токсическое действие метотрексата, – угнетение кроветворения, нарушения функции печени или почек, инсулинозависимый сахарный диабет, ожирение, употребление алкоголя. Препараты, содержащие серу, слабые органические кислоты (включая салицилаты, пенициллин) и блокаторы секреции почечных канальцев (пробенецид) могут усилить токсичность препарата. Проявления побочного действия метотрексата: (1) повышение активности печеночных аминотрансфераз в крови с угрозой стойкого повреждения печени; (2) желудочно-кишечные нарушения, включая анорексию, рвоту и понос; (3) дерматит; (4) стоматит; (5) угнетение кроветворения; (6) **тератогенное действие;** (7) алопеция; (8) острый лекарственный пневмонит.

Хронические обструктивные заболевания легких

Хроническое обструктивное заболевание легких – это клинический синдром, включающий хроническую одышку и обструктивные нарушения выдоха вследствие хронического бронхита и эмфиземы легких. **Хронический бронхит** – клинический синдром, который проявляется продуктивным кашлем, не связанным с другим заболеванием. Хотя **эмфизему** легких диагностируют клинически, это – патоморфологический диагноз. Эмфизема легких характеризуется увеличением воздушности легочной ткани дистальнее терминальных бронхиол и разрушением альвеолярных перегородок. Хронический бронхит и эмфизема легких в большинстве случаев сосуществуют. Обструктивные нарушения выдоха вызваны, главным образом, утратой эластического каркаса мелких бронхов и, в меньшей степени, снижением эластической тяги легкого. Обструктивные изменения выдоха могут усиливаться за счет бронхоспазма, утолщения стенки бронхов и слизистых пробок в мелких бронхах.

I. Диагностика и оценка тяжести

A. Анамнез и физикальное исследование. Как правило, больные жалуются на хронический продуктивный кашель в течение многих лет, постепенно нарастает одышка, снижается толерантность к физической нагрузке. В большинстве случаев ХОЗЛ развивается у курильщиков с длительным стажем. У некурящих и больных моложе 50 лет с эмфиземой легких следует предположить дефицит α_1-антитрипсина. При осмотре выявляют тахипноэ, «пыхтящее» дыхание с участием вспомогательных дыхательных мышц. При перкуссии грудной клетки выявляют звук с коробочным оттенком, при аускультации – ослабленное дыхание, низкотональные сухие хрипы и среднепузырчатые влажные хрипы на вдохе. Утолщение пальцев («барабанные палочки») не всегда вызвано ХОЗЛ и может быть признаком другого заболевания. При тяжелом или длительном течении возможно формирование легочного сердца.

Б. Рентгенологическое исследование грудной клетки: часто определяют низкое стояние и уплощение куполов диафрагмы. У больных с выраженной эмфиземой выявляют повышенную прозрачность легочных полей в сочетании с обедненным легочным рисунком и буллами. В верхних отделах легких изменения выражены сильнее, за исключением случаев дефицита α_1-антитрипсина, когда преимущественно поражаются базальные отделы. Рентгенография грудной клетки имеет особую ценность в период обострении болезни, так как позволяет исключить такие осложнения, как пневмония и пневмоторакс.

В. Показатели функции внешнего дыхания. $ОФВ_1$ и другие показатели выдоха снижены. Общая емкость, функциональная остаточная емкость и остаточный объем легких могут быть повышены. Диффузионная способность легких при эмфиземе уменьшается.

Г. Газы артериальной крови

1. Стабильное течение. Характер нарушений газообмена зависит от типа и выраженности изменений V_A/Q. Перфузия плохо вентилируемых отделов легких (с низким V_A/Q) приводит к повышению $p_{(A\text{-}a)}O_2$ и гипоксемии. Вентиляция плохо перфузируемых отделов (с высоким V_A/Q) увеличивает мертвое пространство, вследствие чего для поддержания нормального уровня $paCO_2$ необходимо повышение минутной вентиляции. У некоторых больных с выраженной бронхиальной обструкцией уровень $paCO_2$ постоянно повышен, но компенсаторное повышение уровня бикарбоната в крови удерживает pH артериальной крови в пределах нормы.

2. Острая дыхательная недостаточность. При обострении ХОЗЛ ухудшается проходимость бронхов, повышается вентиляция мертвого пространства и нарастает усталость дыхательных мышц. Эти факторы могут вызвать быстрый подъем $paCO_2$ с последующим развитием острого респираторного ацидоза (см. гл. 9).

Д. Уровень α_1-антитрипсина в сыворотке крови. Дефицит α_1-антитрипсина может быть обнаружен по отсутствию пика α-глобулинов на денситограмме при электрофорезе белков сыворотки (уровень α-глобулинов неинформативен). При необходимости (см. п. **I.А**) уровень α_1-антитрипсина можно определить количественно.

II. Лечение обострения. Различные факторы могут провоцировать бронхоспазм или вызывать повышенную секрецию мокроты с образованием пробок, закупоривающих бронхи. Вследствие нарастания бронхиальной обструкции усиливается одышка, появляется усталость и иногда развивается дыхательная недостаточность. Чаще всего обострение ХОЗЛ вызывают инфекции верхних дыхательных путей. Кроме того, к ухудшению газообмена и нарастанию одышки у больных ХОЗЛ могут привести пневмония (особенно вызванная *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*), ТЭЛА, отек легких и пневмоторакс. Эти и другие причины усиления одышки должны быть учтены при обострении ХОЗЛ.

А. Обеспечение нормального газообмена

1. Кислород назначают для устранения гипоксемии. Критерий успешного лечения — достижение и поддержание paO_2 на уровне 55—60 мм рт. ст. (насыщение гемоглобина кислородом 88—90%). Эффективность лечения кислородом оценивают повторными измерениями ГАК. Почти всегда достаточно использовать малый поток кислорода (1—3 л/мин) через носовые канюли или подавать 24—35% кислород через маску Вентури. Необходимость в более высоких дозах кислорода возникает редко. Они могут повысить $paCO_2$, что ведет к нарушениям сознания, гиповентиляции и дальнейшему

ухудшению газообмена. Однако подача кислорода должна продолжаться даже при нарастании гиперкапнии (см. гл. 9). Потребность в более высоких концентрациях кислорода указывает на возникновение осложнений.

2. **Искусственная вентиляция легких.** Показания к ИВЛ у больных с острой дыхательной недостаточностью — см. гл. 9.

Б. Ингаляционные β_2-адреномиметики. Как и при астме, ингаляционные препараты лучше всего применять в виде дозированных аэрозолей. Необходимо обучить больного технике применения аэрозоля. Ингаляционные β_2-адреномиметики, такие как метапротеренол, тербуталин или альбутерол (2—4 вдоха при первом приеме, затем 2 вдоха каждые 4 ч) — препараты первого ряда в лечении обострений ХОЗЛ.

В. Холинолитики — см. п. **III.В.1.** Ипратропиум бромид способен уменьшать степень бронхиальной обструкции, однако сведения о роли препаратов этой группы в лечении обострения ХОЗЛ ограничены.

Г. Кортикостероиды. В период обострения ХОЗЛ назначают метилпреднизолон, 0,5 мг/кг в/в каждые 6 ч в течение 3 сут. У некоторых больных бронхиальная проходимость значительно улучшается. Таблетированный преднизон, 40—60 мг 1 раз в сутки, обычно назначают спустя несколько суток. Гормональные препараты отменяют по такой же схеме, как и при бронхиальной астме (см. разд. «Бронхиальная астма», п. **IV.Ж**).

Д. Теофиллин назначают при неэффективности ингаляционных бронходилататоров. Однако, как и при астме, положительный эффект от добавления теофиллина к правильно подобранной дозе ингаляционных бронходилататоров сомнителен (*Ann. Intern. Med.* 107:305, 1987). Дозы и пути введения те же, что при астме (см. разд. «Бронхиальная астма», п. **III.Д**).

Е. Антимикробная терапия. Пневмонию лечат антимикробными препаратами, используя в/в путь введения (см. гл. 12 и 13). Некоторым больным во время обострения ХОЗЛ и без сопутствующей пневмонии показано лечение таблетированными антибактериальными средствами в течение 7—10 сут: назначают амоксициллин, 250 мг 3 раза в сутки, или триметоприм/сульфаметоксазол, 160 мг/800 мг 2 раза в сутки (*Ann. Intern. Med.* 106:196, 1987).

Ж. Физиотерапия применяется для улучшения мукоцилиарного клиренса при повышенной секреции мокроты (> 50 мл/сут). Если гиперсекреции нет, назначение физиотерапии бесполезно.

III. Длительное лечение проводится с целью: (1) улучшения самочувствия больного, (2) снижения частоты и тяжести обострений, (3) лечения гипоксемии и ее осложнений.

А. Прекращение курения. Решающая предпосылка для прекращения курения — желание самого больного. Но необходимо и участие врача. Он должен: (1) советовать бросить курить, (2) поощрять повторные попытки бросить курить, даже если предыдущие были безуспешными, и (3) рекомендовать прием препаратов, помогающих бросить курить. Содержащая никотин (2 мг) жевательная резинка (медленно жевать в течение 20—30 мин, допустимая суточная доза никотина — до 60 мг) снижает никотиновую зависимость и способствует отвыканию от курения. Лечение жевательной резинкой наиболее эффективно, когда применяется в виде короткого курса и сочетается с программой борьбы с курением.

Б. Обучение. Для того, чтобы бросить курить, больные должны знать о вреде курения. Их необходимо обучить, какие препараты следует

принимать, в какой дозе и как применять ту или иную лекарственную форму. Больные и члены их семьи должны уметь распознавать ранние симптомы обострения ХОЗЛ, включая такие неспецифические проявления, как повышенная сонливость и возбуждение.

В. Бронходилататоры. Оптимальной схемы применения бронходилататоров для длительного лечения ХОЗЛ не существует. В период вне обострения применяют **ингаляционные холинолитики** и β-адреномиметики. Данные о сравнительной эффективности этих лекарственных средств, назначаемых в виде монотерапии или в сочетании с другими препаратами, противоречивы.

1. **Холинолитики.** Ипратропиум бромид — неабсорбируемый холинолитик, снижающий парасимпатическую активность, — средство выбора для лечения ХОЗЛ вне обострения. Препарат применяют в виде дозированного аэрозоля и обычно назначают по 2 вдоха каждые 4—6 ч, хотя можно использовать и более высокие дозы. Как правило, больные хорошо переносят препарат; возможны небольшие побочные эффекты в виде кашля и сухости во рту.
2. **Бета-адреномиметики,** такие как альбутерол, тербуталин или метапротеренол, обычно применяют в дозе 2 вдоха каждые 4—6 ч.
3. **Препараты теофиллина для приема внутрь** используют в тех же дозах, что и при постоянном лечении астмы (см. разд. «Бронхиальная астма», п. **IV.Д**).

Г. Кортикостероиды. Если несмотря на оптимальную терапию бронходилататорами сохраняется обструкция дыхательных путей, то назначают пробный двухнедельный курс метилпреднизолона в дозе 32 мг или преднизона 40 мг в сутки внутрь. Лишь небольшая часть больных чувствительна к гормонотерапии (*Ann. Intern. Med.* 96:17, 1982). Дальнейшее лечение этими препаратами назначают только в том случае, если при повторном обследовании через 3 нед выявлено значительное улучшение функции внешнего дыхания: увеличение $ОФВ_1$ не менее чем на 15% и увеличение ФЖЕЛ на 20%. Используют наименьшие эффективные дозы, предпочтение отдают альтернирующей схеме приема. Системные кортикостероиды по возможности заменяют ингаляционными формами. Но лишь у небольшого числа больных удается достичь положительного эффекта применением только ингаляционных препаратов (*Am. J. Med.* 78:655, 1985).

Д. Кислород. Показано, что у больных ХОЗЛ с хронической гипоксемией, лечение кислородом увеличивает продолжительность жизни и улучшает ее качество. Наилучшие результаты дает длительное применение кислорода (*Ann. Intern. Med.* 93:391, 1980). Задача оксигенотерапии — поддерживать $раO_2$ на уровне 60 мм рт. ст. Увеличение поступления кислорода может потребоваться при нагрузке и во время сна. Длительную терапию кислородом назначают, если несмотря на проводимое лечение (1) раО2 постоянно ниже 55 мм рт. ст. или насыщение гемоглобина кислородом < 88% по данным пульс-оксиметрии; (2) $раO_2$ поддерживается на уровне 55—59 мм рт. ст., но имеется легочное сердце или вторичная полицитемия (гематокрит > 55%). У больных с гипоксемией при физической нагрузке применение кислорода во время нагрузки может повысить толерантность к ней. При подтвержденной гипоксемии во время сна лечение кислородом снижает риск аритмий и отдаляет сроки формирования легочного сердца.

Е. Программа реабилитации, включающая систему физических упражнений и правильное питание, способствует повышению толерантности

к физической нагрузке и улучшению самочувствия больных даже при отсутствии улучшения показателей функции внешнего дыхания.

Ж. Противогриппозная и пневмококковая вакцина применяются при ХОЗЛ (см. прилож. Д).

З. Седативных препаратов и транквилизаторов следует избегать, так как они ухудшают мукоцилиарный клиренс и подавляют кашель. Кроме того, нервозность и раздражительность, для устранения которых назначаются эти препараты, могут быть ранними признаками обострения ХОЗЛ.

И. Ингибитор α_1-протеиназы назначают больным с подтвержденным дефицитом α_1-антитрипсина и эмфиземой легких, но лечение этим препаратом обходится дорого, а отдаленные результаты неизвестны.

Тромбоэмболия легочной артерии

Тромбоэмболия легочной артерии — распространенное, особенно среди госпитализированных больных, заболевание, с высокой летальностью. Самая частая причина ТЭЛА — тромбоз глубоких вен подвздошно-бедренного сегмента. Другой источник ТЭЛА — тромбоз венозных сплетений таза, возникающий как осложнение операций или гинекологических заболеваний. К провоцирующим факторам относятся болезни вен нижних конечностей, злокачественные новообразования, сердечная недостаточность, недавние хирургические операции на тазовых органах или нижних отделах брюшной полости, длительная неподвижность, беременность и применение эстрогенов. Проявления острой ТЭЛА могут быть неспецифическими и варьируют от неопределенных жалоб до артериальной гипотонии и внезапной смерти. Самые частые жалобы — одышка, плевральные боли, страх и кашель. При обследовании выявляют тахипноэ, тахикардию, акцент второго тона над легочной артерией и крепитирующие хрипы в легких (*Am. Heart J.* 103:239, 1982) (табл. 10-1). Плевральные боли и кровохарканье указывают на инфаркт легкого.

I. Диагностика ТЭЛА основывается на клинической картине, результатах лабораторных и других специальных методов обследования.

А. Общие диагностические исследования включают измерение ГАК, которое может выявить повышение $p_{(A-a)}O_2$ (см. гл. 9). У большинства больных в отсутствие сопутствующих заболеваний сердца и легких обнаруживают артериальную гипоксемию с $paO_2 < 80$ мм рт. ст. (*Chest* 81:495, 1982). Гипоксемия обычно сопровождается гипокапнией. На ЭКГ часто регистрируют синусовую тахикардию и признаки перегрузки правых отделов сердца; реже встречаются нарушения ритма, такие как мерцательная аритмия и трепетание предсердий. На рентгенограммах грудной клетки изменений обычно нет, иногда отмечаются субсегментарные ателектазы. В 30—50% случаев обнаруживают небольшой плевральный выпот и изредка — субплевральные инфильтраты, преимущественно в нижних долях легких. Вследствие гиповолемии в легких могут появляться области повышенной прозрачности.

Б. Специальные диагностические исследования проводят при подозрении на эмболию легочной артерии. Объем и порядок обследования определяют на основании оценки состояния больного и полученных ранее данных.

1. Сопоставление вентиляционной и перфузионной сцинтиграмм легких (V_A/Q сканирование). Всем больным, у которых предпола-

Таблица 10-1. Частота жалоб и объективных симптомов ТЭЛА

Жалобы	%	Симптомы	%
Боль в грудной клетке		Тахипноэ (≥ 20 мин$^{-1}$)	85
плевральная	74	Тахикардия (100 мин$^{-1}$)	58
неплевральная	14	Акцент II тона над легочной артерией	57
Одышка	84	Хрипы	56
Чувство страха	63	Лихорадка ($\geq 38{,}5$°C)	50
Кашель	50	Флебит	32
Кровохарканье	28	Цианоз	19
Обмороки	13	Шум трения плевры	18

По: W. R. Bell и T. L. Simon. Current status of pulmonary thromboembolic disease: Pathophysiology, diagnosis, prevention and treatment. *Am. Heart J.* 103:239, 1982.

гают эмболию легочной артерии, проводят $\dot{V}_A/\dot{Q}$ сканирование легких. Вероятность ТЭЛА велика, если нарушена перфузия в одном или более легочных сегментах без соответствующих вентиляционных изменений. Отсутствие изменений на сцинтиграммах легких почти во всех случаях позволяет исключить ТЭЛА. На основании соотношения размеров дефектов перфузии и вентиляции и изменений на рентгенограмме вероятность ТЭЛА может быть также оценена как низкая, средняя или неопределенная. Дальнейшая диагностика показана при неопределенной вероятности, либо при низкой вероятности ТЭЛА, если клинические данные убедительно свидетельствуют в пользу этого диагноза (*Ann. Intern. Med.* 98:891, 1983; *J.A.M.A.* 263:2753, 1990).

2. **Диагностику тромбоза глубоких вен** проводят для подтверждения ТЭЛА, если результаты $\dot{V}_A/\dot{Q}$ сканирования оказались малоинформативными. Для выявления тромбоза глубоких вен бедра наиболее чувствительными неинвазивными методами являются импедансная плетизмография и ультразвуковое допплеровское исследование. Дуплексное сканирование вен, включающее ультразвуковое изображение и допплеровское исследование кровотока, — более точный метод диагностики тромбоза, чем каждый из этих методов в отдельности. Изотопное исследование с использованием фибриногена, меченного ^{125}I, проводят преимущественно для выявления тромбоза вен голеней, хотя вероятность эмболии из вен, расположенных ниже коленного сустава, невелика. Эти неинвазивные методы могут быть использованы самостоятельно или вместе, в зависимости от оснащенности лаборатории и квалификации врача, интерпретирующего результаты исследования. В некоторых случаях для установления диагноза необходимо проведение венографии.
3. **Ангиопульмонография.** Во всех случаях, когда клинические данные и результаты неинвазивных методов диагностики сомнительны или противоречивы, выполняют ангиопульмонографию. Если на основании клинических данных предполагают ТЭЛА, показано проведение этого исследования, так как опаснее оставить больного без лечения или, наоборот, назначить ему антикоагулянты без подтвержденного диагноза (*Am. J. Med.* 70:17, 1981). Ангиопульмонография

показана также при подозрении на ТЭЛА по данным $\dot{V}_A/Q$ сканирования легких, в случаях высокого риска осложнений антикоагулянтной терапии или когда планируется тромболизис. Ангиопульмонографию выполняют без предварительных более простых исследований, если клинические признаки с высокой вероятностью указывают на ТЭЛА и имеются нарушения гемодинамики.

II. Лечение

А. Меры по поддержанию основных жизненных функций показаны больным с массивной ТЭЛА или с сопутствующими заболеваниями сердца и легких. Для коррекции гипоксемии назначают кислород. Больным с низким сердечным выбросом и артериальной гипотонией, если в/в введение солевых растворов неэффективно, назначают вазопрессорные средства и решают вопрос о тромболитической терапии или хирургическом вмешательстве (см. п. **II.В**).

Б. Профилактика повторных эмболий. В большинстве случаев лечение сводится к предупреждению повторных ТЭЛА.

1. **Антикоагулянты** (см. гл. 17). В течение первых 7–10 сут в/в вводят гепарин. Если доза подобрана правильно, его можно также вводить п/к. Варфарин внутрь следует назначить за несколько суток до отмены гепарина. Варфарин применяют в качестве монотерапии в течение 3 мес или неопределенно долго, если сохраняются факторы риска ТЭЛА или она рецидивирует.
2. **Оперативные вмешательства для предупреждения эмболий из системы нижней полой вены** показаны при высоком риске смертельной ТЭЛА, т. е. при повторении эмболии уже в начале терапии, массивном кровотечении, связанном с применением антикоагулянтов, противопоказаниях к введению антикоагулянтов (см. гл. 17), а также при повторных ТЭЛА на фоне полноценной антикоагулянтной терапии. Перед проведением вмешательства необходимо подтвердить диагноз ТЭЛА с помощью ангиопульмонографии. Также выполняют венокавографию, чтобы исключить аномалии развития нижней полой вены, определить уровень тромбоза и выбрать оптимальное положение и размер кавафильтра. Кавафильтры применяют наиболее часто. Лапаротомию с перевязкой нижней полой вены проводят только при септической эмболии из поддиафрагмальной области или в тех редких случаях, когда поставить кавафильтр нельзя (аномалии развития нижней полой вены).

В. Патогенетическая терапия

1. **Системная тромболитическая терапия** с использованием стрептокиназы, урокиназы или активатора плазминогена тканевого типа ускоряет растворение тромба и более эффективна, чем терапия гепарином. Тромболитическая терапия снижает летальность при артериальной гипотонии, обусловленной массивной и субмассивной ТЭЛА (*Chest* 89:426, 1986). В других случаях целесообразность тромболитической терапии не доказана. Подробности применения и противопоказания к назначению препаратов обсуждаются в гл. 5.
2. **Эмболэктомия из легочных артерий** выполняется редко и только больным с ангиографически доказанной ТЭЛА, если: (1) их не удается вывести из состояния шока несмотря на проведение тромболитической терапии и поддерживающего лечения; и (2) если тромболитическая терапия противопоказана.

Респираторный дистресс-синдром взрослых

Респираторный дистресс-синдром взрослых – острое повреждение легких, вызванное различными причинами. Основной фактор риска РДСВ – сепсис, в первую очередь обусловленный инфекцией органов брюшной полости (*Am. Rev. Respir. Dis.* 132:485, 1985). Другие факторы риска – обширные травмы, аспирация содержимого желудка, передозировка лекарственных препаратов (в частности, барбитуратов, метадона и героина). Под воздействием этих факторов повреждается альвеоло-капиллярная мембрана, повышается сосудистая проницаемость для высокомолекулярных белков и развивается некардиогенный отек легких.

I. **Диагностика.** Необходимо исключить все другие возможные причины отека легких. У больных РДСВ даже при ингаляции смеси с высокой концентрацией кислорода сохраняется выраженная дыхательная недостаточность с резкой гипоксемией. На рентгенограммах выявляют диффузные инфильтративные изменения без кардиомегалии и усиления сосудистого рисунка. Значительный плевральный выпот появляется только вследствие осложнений.

II. **Лечение** направлено на обеспечение тканей кислородом, но не следует забывать об осложнениях, связанных с длительным воздействием высокой концентрации кислорода (> 50%) во вдыхаемой смеси (см. гл. 9). Необходимо выявлять и лечить основное заболевание и предупреждать осложнения. До исключения инфекционной природы болезни проводят эмпирическую антимикробную терапию.

А. **Оксигенация.** ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха позволяет поддерживать адекватный уровень paO_2 при минимальной концентрации кислорода во вдыхаемой смеси (см. гл. 9). Чтобы предотвратить гемодинамические нарушения, вызванные ИВЛ с высоким давлением в конце выдоха (> 10 см вод. ст.), проводят инвазивный мониторинг гемодинамических показателей (см. п. **II.Б**). За больными необходимо тщательно наблюдать для предупреждения других осложнений ИВЛ, в первую очередь баротравмы легких (см. гл. 9).

Б. **Инвазивный мониторинг** гемодинамики проводят с помощью катетера, установленного в легочной артерии. Метод применяют для контроля эффективности лечения, направленного на (1) поддержание адекватного сердечного выброса и обеспечение нормального парциального давления кислорода в смешанной венозной крови при ИВЛ с высоким давлением в конце выдоха, (2) снижение давления заклинивания легочной артерии до минимальных значений, достаточных для поддержания адекватного сердечного выброса.

В. **Объем циркулирующей крови.** Отек легких можно уменьшить, если поддерживать минимальный объем циркулирующей крови, достаточный для адекватного кровоснабжения органов. Уровень гемоглобина крови должен оставаться выше 100 г/л, чтобы обеспечить требуемую доставку кислорода к тканям.

Г. **Осложнения.** Летальность при РДСВ крайне высока и составляет в среднем 60%, а при сепсисе – 90%. Если больным удается выжить в остром периоде РДСВ, наиболее частой причиной смерти становится вторичная легочная инфекция (*Am. Rev. Respir. Dis.* 134:12, 1986). У больных с диффузными легочными инфильтратами трудно диагнос-

тировать присоединившуюся пневмонию. Поэтому, если клинические и рентгенологические данные позволяют предположить пневмонию, показана активная антимикробная терапия.

Пневмония, аспирационные синдромы и абсцессы легких

I. Пневмония

А. Диагностика и лечение пневмонии у больных с **неизмененным иммунитетом** обсуждаются в гл. 13.

Б. Инфильтративные поражения легких у больных с нарушениями иммунитета. Нарушения иммунитета проявляются значительным снижением числа лимфоцитов и гранулоцитов или нарушением их функции. Защитные механизмы значительно снижены у больных СПИДом (см. п. **I.В** и гл. 13), при злокачественных заболеваниях крови и после иммуносупрессивной терапии, проведенной по поводу злокачественного новообразования или трансплантации органов.

1. **Причины инфильтративных поражений легких** у больных с нарушениями иммунитета разнообразны. Сужению диагностического поиска помогает идентификация иммунологического дефекта, клиническое течение болезни и характер рентгенологических изменений (*Mayo Clin. Proc.* 60:610, 1985). К неинфекционным причинам инфильтратов относятся диссеминация злокачественных новообразований, цитотоксические лекарственные реакции, лучевой пневмонит, легочное кровотечение, отек легких и ТЭЛА. В большинстве же случаев инфильтраты обусловлены инфекцией, причем летальность достигает 50%. Если пневмония развивается в первый месяц **после трансплантации органов,** то самой частой ее причиной является бактериальная инфекция; в течение следующих нескольких месяцев, когда иммуносупрессия максимальна, присоединяется условно-патогенная микрофлора — *Nocardia* spp., грибы (например *Aspergillus* spp.), вирусы (в первую очередь цитомегаловирус) и *Pneumocystis carinii*. Риск инфекции, вызванной этими микроорганизмами (в основном *Pseudomonas aeruginosa* и *Aspergillus* spp.), значительно повышен и у больных с **тяжелой нейтропенией** (число гранулоцитов < 500 в 1 мкл). Проблема поражения легких у больных **СПИДом** обсуждается в п. **I.В.**
2. **Диагностические исследования.** После быстрого клинического обследования и взятия материала на посев начинают эмпирическую антимикробную терапию. Если клиническое улучшение в течение 1–3 сут не наступает, показаны инвазивные исследования. Целесообразность их применения продиктована широким спектром возможных заболеваний, необходимостью эффективной антимикробной терапии и потенциальной опасностью побочного действия ошибочно назначенных лекарств.
   а. Фибробронхоскопия в сочетании с БАЛ и трансбронхиальной биопсией легких в 90% случаев позволяет определить возбудителя, особенно при диффузных поражениях легких (*Am. Rev. Respir. Dis.* 131:880, 1985). В смывы могут попадать бактерии, атипичные микобактерии и грибы из верхних дыхательных

путей. Для выявления возбудителя полученные биоптаты окрашивают специальными методами. ФБС не столь информативна в диагностике неинфекционных инфильтратов. Относительные противопоказания для трансбронхиальной биопсии — геморрагический диатез, резкая гипоксемия и ИВЛ.

б. **Открытая биопсия легких.** Для проведения открытой биопсии легких требуется торакотомия, однако в сравнении с трансбронхиальной биопсией этот метод реже приводит к кровотечению и пневмотораксу. Открытая биопсия легких имеет большие диагностические возможности, чем ФБС, особенно при неинфекционных заболеваниях. Исследование проводят, если болезнь быстро прогрессирует, трансбронхиальная биопсия противопоказана или ее результаты неинформативны.

3. **Лечение пневмонии у больных с нарушенным иммунитетом** включает меры по поддержанию жизненно важных функций, назначение кислорода, антибиотиков. При развитии дыхательной недостаточности больного переводят на ИВЛ. Эмпирически назначаемые антибиотики широкого спектра действия должны быть активны в отношении *P. aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* (см. гл. 13). Если начальная антимикробная терапия оказалась неэффективной и особенно если есть основания подозревать грибковое поражение кожи и слизистых, к лечению добавляют амфотерицин; но необходимо морфологическое подтверждение грибкового поражения тканей (*Am. J. Med.* 72:101, 1982). После получения результатов посева лечение корректируют. Исход пневмонии зависит от эффективности лечения как самой пневмонии, так и основного заболевания, вызвавшего иммунодефицит.

В. Инфильтративные поражения легких у больных СПИДом. Почти в 50% случаев СПИД осложняется поражением легких, вызванным в основном условно-патогенной микрофлорой (*Am. Rev. Respir. Dis.* 135: 504, 1987). Наиболее частый возбудитель пневмонии при СПИДе — *Pneumocystis carinii*. Профилактическое лечение снижает частоту пневмоцистных пневмоний (см. гл. 13).

1. **Клинические проявления пневмонии, вызванной *P. carinii*.** Заболевание начинается остро или постепенно. Появляются сухой кашель и одышка. В легких аускультативных изменений не выявляют или выслушивают рассеянные крепитирующие хрипы. На рентгенограммах часто обнаруживают диффузные интерстициальные или паренхиматозные инфильтративные тени, иногда — одиночные инфильтраты, или же рентгенологическая картина остается нормальной. У больных, профилактически получавших пентамидин в аэрозолях, пневмония может локализоваться в верхних долях легких. Обычно нарушен газообмен.

2. **Дифференциальная диагностика**

а. **Условно-патогенные микроорганизмы** — наиболее частая причина пневмонии у больных СПИДом. Основной возбудитель — *P. carinii* (*J. Infect. Dis.* 157:1115, 1988). *Mycobacterium avium-intracellulare* и цитомегаловирусы тоже часто бывают причиной инфильтративного поражения легких, в том числе в комплексе с *P. carinii*. *Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Toxoplasma gondii, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitides* и вирусы простого герпеса вызывают пневмонию реже.

б. **К патогенным микроорганизмам, вызывающим пневмонию у ВИЧ-инфицированных больных,** относятся пиогенные бактерии

(чаще всего *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*) и *Mycobacterium tuberculosis*. Туберкулез часто проявляется атипичными инфильтратами без формирования полостей и увеличением прикорневых лимфоузлов и лимфоузлов средостения.

в. **Новообразования.** Течение СПИДа часто осложняют саркома Капоши и неходжкинские лимфомы с поражением легких.

г. **Лимфоцитарные и идиопатические интерстициальные пневмониты** могут быть обнаружены при биопсии, но их значение не совсем ясно.

3. **Подробное обследование** ВИЧ-инфицированных больных с признаками поражения легких следует проводить, если на рентгенограмме обнаружены инфильтративные тени или нарушен газообмен (например, повышена $p_{(A\text{-}a)}O_2$ в покое или при нагрузке, либо снижена диффузионная способность легких). У наркоманов, использующих в/в способ введения наркотиков, пневмония часто развивается и без сопутствующей ВИЧ-инфекции; кроме того, поражение легких у них может возникнуть как реакция на примеси и частицы вводимых веществ. Изотопная сцинтиграфия легких с галлием — чувствительный, но неспецифичный метод диагностики пневмонии — применяется в первую очередь при отсутствии изменений на рентгенограмме. Метод, по-видимому, не имеет преимуществ перед определением диффузионной способности легких или анализом газообмена во время нагрузки (*Am. Rev. Respir. Dis.* 139: 1324, 1989). Проводят также исследования, направленные на идентификацию возбудителя инфекции.

а. **Исследование мокроты** включает **цитологическую идентификацию** *P. carinii* и определение антигена *P. carinii*. Надежность этих методов зависит от методики сбора мокроты и интерпретации результатов. Также проводят **бактериоскопию мазков и посев мокроты** на микобактерии, грибы и бактерии.

б. **Чувствительность ФБС** в сочетании с БАЛ и трансбронхиальной биопсией в диагностике пневмонии при СПИДе составляет 90%. Это самый точный метод выявления пневмоцистной пневмонии. ФБС позволяет заподозрить саркому Капоши (характерные слегка возвышающиеся образования вишнево-красного цвета).

в. **Открытая биопсия легкого** показана для диагностики неинфекционных поражений легких. В настоящее время, однако, практическая польза от выявления этих заболеваний у больных СПИДом невелика. Поэтому открытую биопсию проводят только в тех случаях, когда выполнение трансбронхиальной биопсии представляет опасность или результаты БАЛ неинформативны.

4. **Лечение.** Эмпирическую терапию, активную в отношении *P. carinii*, проводят только до получения результатов исследования мокроты и ФБС, поскольку у больных СПИДом антимикробные средства часто дают побочные эффекты. Если пневмония средней тяжести или тяжелая (paO_2 < 70 мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом), показаны кортикостероиды. Специфическую антимикробную терапию назначают после выделения возбудителя — *P. carinii*, грибов, бактерий или *M. tuberculosis* (см. гл. 13). Заболевания, вызванные *Mycobacterium avium-intracellulare*, устойчивы к терапии, хотя клиническое значение этой инфекции не ясно. Новообразования вызывают обструкцию дыхательных путей и кровохарканье, основной метод лечения — лучевая терапия.

II. Аспирационные синдромы наиболее часто возникают у больных с нару-

шениями сознания, заболеваниями пищевода, сопровождающимися рефлюксом, и при нарушенном мукоцилиарном клиренсе.

А. Аспирация содержимого желудка может привести к разнообразным осложнениям.

1. **Аспирационный пневмонит** — это химическое повреждение ткани легкого, которое возникает в течение нескольких часов после аспирации и проявляется лихорадкой, повышением $p(A\text{-}a)O_2$ и легочными инфильтратами. При массивной аспирации может развиться РДСВ.
2. **Аспирационная пневмония** возникает в большинстве случаев через 2–5 сут после аспирации и обычно вызывается полимикробной флорой. Определенные трудности представляет дифференциальный диагноз между бактериальной пневмонией и пневмонитом. Профилактически антибиотики не применяют; их назначают, если пневмонит сохраняется или состояние больного ухудшается. Обычно эффективен пенициллин G или клиндамицин, но при внутрибольничной инфекции назначают также антибиотики, активные в отношении грамотрицательных палочек и *Staph. aureus* (см. гл. 13).
3. **Аспирация инородных тел** может вызвать обструкцию бронха и ателектаз. Обструкцию дыхательных путей кусочками пищи всегда следует иметь в виду, если после аспирации содержимого желудка на рентгенограмме выявляют очаговые тени. Для уточнения диагноза нередко показана срочная бронхоскопия, особенно если есть признаки уменьшения легочной ткани и ателектазы.

Б. Аспирация содержимого ротоглотки может привести к пневмонии, вызванной анаэробными микроорганизмами, и абсцессу легкого (см. п. **III**).

III. Абсцессы легкого чаще всего возникают после аспирации содержимого ротоглотки с большим количеством анаэробных бактерий. Росту анаэробной флоры способствуют болезни зубов и десен. Заболевание может развиваться постепенно и проявляться жалобами общего характера, лихорадкой и снижением веса. Признак анаэробной инфекции — зловонная мокрота.

А. Дифференциальный диагноз. К образованию полостей в легких приводят и другие заболевания, такие как туберкулез, грибковая инфекция, острая деструктивная пневмония (вызванная грамотрицательными бациллами и *Staph. aureus*), рак, васкулиты, септическая эмболия и ТЭЛА, осложненная инфарктом легкого. Больным с абсцессом легких проводят посев мокроты на микобактерии и грибы, а также туберкулиновую пробу. ФБС показана, если подозревают обструкцию бронха опухолью или инородным телом.

Б. Лечение. Обязательно проводят постуральный дренаж пораженного сегмента. Назначают пенициллин G, 1,5–2,0 млн МЕ в/в каждые 4 ч, или клиндамицин (*Ann. Intern. Med.* 98:486, 1983). Если лечение эффективно, переходят на прием пенициллина VK, 500 мг внутрь каждые 6 ч. Прием следует продолжить до закрытия полости. Даже на фоне адекватного лечения лихорадка может сохраняться до 3 нед, полость — до 10–12 нед и инфильтрат — до 18–20 нед. Резекцию легкого или трансторакальное дренирование абсцесса выполняют редко и только в тех случаях, когда на фоне длительной антибиотикотерапии абсцесс сохраняется и остаются симптомы заболевания, а также при развитии бронхо-плеврального свища или эмпиемы плевры и частом кровохарканьи.

Интерстициальные заболевания легких

К поражению соединительной ткани легких приводят различные заболевания, характеризующиеся сходными морфологическими изменениями. При гистологическом исследовании выявляют воспалительные изменения альвеолярных перегородок, экссудацию в просвет альвеол, диффузные микроателектазы, а также изменения клеточных и межклеточных элементов соединительной ткани легкого. Эти нарушения могут привести к прогрессирующему необратимому пневмосклерозу. Дифференциально-диагностический поиск включает большое количество заболеваний (см. табл. 10-2).

I. Клинические проявления

А. Общие признаки. Больные жалуются на одышку и сухой кашель. Данные физикального исследования, рентгенологические изменения, показатели функциональных методов исследования дыхания и ГАК зависят от этиологии заболевания.

Б. Проявления идиопатического фиброзирующего альвеолита. ИФА (болезнь Хаммана–Рича) – наиболее часто встречающееся интерстициальное заболевание легких. При физикальном исследовании выслушиваются крепитирующие хрипы над нижними отделами обоих легких; могут быть утолщены дистальные фаланги пальцев. При рентгенографии обычно выявляют диффузные интерстициальные изменения; очень редко рентгенологическая картина остается нормальной. Рано наступающие нарушения газообмена включают снижение диффузионной способности легких и уменьшение насыщения гемоглобина кислородом при нагрузке. При анализе ГАК выявляют гипоксемию в покое различной степени и хронический респираторный алкалоз; при более тяжелом течении болезни может нарастать $paCO_2$, и развивается ацидоз. При исследовании внешнего дыхания регистрируют рестриктивные нарушения со снижением легочных объемов (в первую очередь общей емкости легких); обструктивные нарушения не характерны (ОФВ1/ФЖЕЛ > 0,75).

II. Начальное обследование. Необходимо собрать подробный анамнез, пытаясь выявить устранимые причины поражения легких. Особое внимание следует уделить воздействию пыли, дыма и лекарственных средств, оказывающих токсическое действие на легкие. Выяснение сроков появления жалоб, темпов нарастания симптомов и, что особенно важно, изучение предыдущих рентгенограмм легких помогают определить длительность заболевания. Эти данные дают возможность сузить диагностический поиск и определить объем исследований. Хотя иногда этиологию заболевания можно установить на основании тщательно собранного анамнеза, обычно требуется морфологическое подтверждение диагноза. Гистологическое исследование показано в большинстве случаев. Его не проводят, если этиология известна или состояние больного улучшается. Биопсию легкого выполняют до лечения стероидами и иммуносупрессивными препаратами. Метод биопсии зависит от предполагаемого диагноза.

А. ФБС с трансбронхиальной биопсией легкого позволяет получить небольшие образцы легочной ткани. Поэтому метод применяют при диффузных поражениях легких с характерными однородными морфологическими признаками. Это исследование выполняют в первую очередь, если предполагают инфекционное поражение, рак, саркоидоз

Таблица 10-2. Причины интерстициальных заболеваний легких

Известной этиологии
Застой в легких
Инфекции
Лекарственные средства
Противоопухолевые средства (блеомицин)
Иммунологические и другие механизмы (препараты золота)
Облучение
Профессиональные факторы и факторы окружающей среды
Пыль (органическая, неорганическая), газы, испарения
Новообразования
Раковый лимфангит
Альвеолярно-клеточный рак, лимфома
Неизвестной этиологии
Саркоидоз и другие гранулематозные заболевания
Идиопатический фиброзирующий альвеолит
Пневмосклероз при коллагенозах

и ряд других заболеваний легких. БАЛ позволяет установить диагноз пневмоцистной пневмонии, цитомегаловирусной инфекции и некоторых редких заболеваний. Так, обнаружение в смыве из бронхов белково-липидных масс указывает на альвеолярный легочный протеиноз, телец Х — на эозинофильную гранулему, а сидерофагов — на гемосидероз. БАЛ не помогает в диагностике ИФА, хотя цитологическое исследование и изучение жидкой части смыва дает некоторую информацию для определения прогноза.

Б. Открытая биопсия легкого. Этот метод требует проведения торакотомии, но позволяет взять для исследования относительно большие образцы легочной ткани. Его проводят в тех случаях, когда трансбронхиальная биопсия легких оказалась неинформативной или противопоказана (см. разд. «Пневмония, аспирационные синдромы и абсцессы легких»), а также когда подозревают ИФА и другие заболевания с разнообразными и очаговыми гистологическими проявлениями. Большой образец ткани легкого позволяет более тщательно оценить соотношение активного воспаления и фиброза.

В. Контроль за течением заболевания. Чтобы определить, как быстро прогрессирует заболевание, наблюдают за частотой дыхания, сравнивают рентгенологические изменения, показатели внешнего дыхания и ГАК в динамике. Эти сведения позволяют определить необходимость лечения, его длительность и возможность прекращения. Целесообразность повторной сцинтиграфии легких с радиоактивным галлием и БАЛ для изучения динамики болезни сомнительна. Ценность этих методов для определении активности воспалительного процесса неясна, и для рутинного наблюдения за течением ИФА применять их не рекомендуют.

III. Лечение

А. Меры общего характера. Следует избегать неблагоприятного воздействия лекарственных средств, профессиональных вредностей и факторов окружающей среды. Если известны причины интерстициальных заболеваний легких (сердечная недостаточность, инфекции и др.), проводят их коррекцию.

Б. Ингаляция кислорода. В покое и при физической нагрузке опреде-

ляют paO_2 и насыщение гемоглобина кислородом. Если есть признаки гипоксемии, дополнительно назначают кислород, во время физической нагрузки его подачу увеличивают.

В. Лечение отдельных интерстициальных заболеваний легких

1. **Саркоидоз** — гранулематозное заболевание неизвестной этиологии. Клинические проявления саркоидоза многообразны, естественное течение непредсказуемо. Почти у двух третей больных саркоидозом в течение нескольких лет наступает выздоровление, улучшение или обратное развитие рентгенологических изменений. Хроническая форма саркоидоза встречается у меньшей части больных. Из-за вариабельности течения и отсутствия контролируемых исследований трудно понять, действительно ли кортикостероиды улучшают прогноз заболевания. Гормональная терапия показана, если саркоидоз поражает глаза или вызывает выраженные нарушения функции легких, сердца, почек, нервной или эндокринной (гиперкальциемия) системы. Показаниями к лечению стероидами служат уменьшение жизненной емкости легких, ухудшение газообмена или снижение диффузионной способности. У больных с бессимптомным инфильтративным поражением легких и умеренными рестриктивными нарушениями вопрос о лечении следует решать индивидуально. Если больному не назначают гормонотерапию, за ним необходимо внимательно наблюдать. Если лечение стероидами показано, то назначают преднизон, 30—40 мг внутрь 1 раз в сутки. Через 4—8 нед оценивают эффективность лечения. Если терапия безуспешна, гормоны постепенно отменяют. Если лечение эффективно, дозу преднизона снижают до минимальной поддерживающей (обычно > 15 мг через день). Эту терапию продолжают около года, затем стероиды пытаются полностью отменить. Эффективность лечения сначала оценивают каждые 2 мес, постепенно увеличивая интервалы до 4—5 месяцев. После отмены гормонов за больным тщательно наблюдают на протяжении не менее 2 лет. При лечении саркоидоза легких пользы от приема иммуносупрессивных препаратов и ингаляционных стероидов не отмечено. Однако при лечении тяжелого кожно-легочного саркоидоза успешно применяют хлорохин, гидроксихлорохин и метотрексат.
2. **Идиопатический фиброзирующий альвеолит** отличается разнообразным, но неуклонно прогрессирующим течением. Средняя продолжительность жизни — около 5 лет от начала заболевания. Сравнительно благоприятными прогностическими факторами являются молодой возраст, недавнее начало болезни, сравнительно небольшая одышка, наличие легочных инфильтратов, преобладание в гистологическом препарате клеточной пролиферации над фиброзом и быстрый эффект стероидов (*Thorax* 35:171, 1980). Показано, что при ИФА динамика клинических и рентгенологических данных и показателей внешнего дыхания позволяет предсказать характер морфологических изменений и выявить больных с наиболее тяжелым прогнозом (*Am. Rev. Respir. Dis.* 133:97, 1986).
   а. **Кортикостероиды.** На ранних стадиях болезни назначают преднизон, 40—60 мг внутрь 1 раз в сутки. Оценку эффективности лечения проводят в те же сроки, что и у больных саркоидозом (см. п. **III.В.1**). Если лечение эффективно, его продолжают 3—6 мес, а затем отменяют или уменьшают дозу до минимальной. У 50% больных отмечается субъективное, а у 25% — объективное улучшение (*Thorax* 38:349, 1983).

б. **Циклофосфамид,** 100–120 мг внутрь 1 раз в сутки (доза подбирается так, чтобы число лейкоцитов поддерживалось на уровне > 3000 в 1 мкл), назначают в виде монотерапии или в сочетании с малыми дозами стероидов. Иногда, если монотерапия стероидами неэффективна, такое сочетание оказывает благоприятное действие.

в. **Трансплантация легких.** Пересадка одного легкого – средство выбора у молодых больных в терминальной стадии заболевания без сопутствующей инфекции. У больных, получающих даже небольшие дозы гормонов в предоперационном периоде, увеличивается риск инфекционных осложнений, или после трансплантации плохо срастаются бронхиальные анастомозы.

3. **Лучевой пневмонит** – подострый воспалительный пневмонит, возникающий в ответ на облучение легких, чаще всего при лечении злокачественных заболеваний. Симптомы болезни неспецифичны – кашель, одышка и субфебрильная температура. На рентгенограмме выявляют легочный инфильтрат, соответствующий зоне облучения. Развитие заболевания, его тяжесть и сроки появления симптомов зависят от нескольких факторов, наиболее важными из которых являются общая доза облучения, дробность режима облучения и объем облученной легочной ткани. Обычно жалобы появляются через 6–12 нед после курса лучевой терапии, но могут возникнуть и через 4–6 мес. В первую очередь необходимо исключить другие причины легочных инфильтратов, особенно инфекции, рецидив опухоли и раковый лимфангит. При легком течении достаточно назначить противокашлевые и жаропонижающие препараты и покой. Больным с более тяжелыми проявлениями и нарушенным газообменом показаны кортикостероиды. Преднизон назначают по 60–100 мг/сут. После улучшения состояния и показателей газообмена (обычно через 3–5 сут) дозу препарата снижают до 20–40 мг/сут. Через 4 нед пытаются постепенно отменить преднизон. Кортикостероиды эффективны лишь у половины больных с лучевым пневмонитом.

Легочная гипертензия

Причинами легочной гипертензии служат многие заболевания, в том числе гипертензия в системе легочных вен (например при митральном стенозе), хроническая гипоксемия (например при ХОЗЛ), шунтирование крови слева направо (например при дефекте межпредсердной перегородки) или поражение сосудов легких (например при ТЭЛА). Первичная легочная гипертензия – редкое заболевание неизвестной этиологии, проявляется одышкой, утомляемостью и повторными обмороками. Этот диагноз ставят методом исключения. Наиболее часто первичная легочная гипертензия встречается у молодых женщин. Продолжительность жизни составляет несколько лет с момента установления диагноза. Для уточнения диагноза и оценки тяжести заболевания проводят рентгенографию органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания, эхокардиографию, $\dot{V}_A/\dot{Q}$ сканирование легких и катетеризацию легочной артерии. Отдельным больным показаны ангиопульмонография и открытая биопсия легких. В случае вторичной легочной гипертензии лечение должно быть направлено на коррекцию вызвавшего ее заболевания.

I. **Ингаляция кислорода** показана всем больным с гипоксией.

II. **Вазодилатирующие средства** применяют в основном при первичной легочной гипертензии, поскольку при вторичной форме заболевания они редко оказывают лечебное действие. Подобрать препарат для длительного лечения довольно сложно. Универсального вазодилататора, оказывающего благоприятное действие на всех больных первичной легочной гипертензией, не существует. При длительном применении часто развивается устойчивость. Вазодилататоры могут вызвать гемодинамические нарушения (артериальную гипотонию, уменьшение насыщения гемоглобина кислородом, усиление легочной гипертензии), **поэтому лечение начинают только под контролем инвазивного мониторинга гемодинамики.** Используют только те препараты, которые в острой медикаментозной пробе оказали благоприятное гемодинамическое действие (т. е. снизили отношение легочного сосудистого сопротивления к общему периферическому сосудистому сопротивлению) (*Ann. Intern. Med.* 103:258, 1985).

III. **Антикоагулянты** применяют для лечения ТЭЛА, но их эффективность при первичной легочной гипертензии не доказана. По-видимому, хронический тромбоз измененного микрососудистого русла легких играет роль в патогенезе первичной легочной гипертензии (*Circulation* 82:841, 1990; *Circulation* 70:580, 1984). Поэтому лечение этого заболевания антикоагулянтами широко применяется во многих клиниках.

IV. **Трансплантация легких или комплекса сердце-легкие** показана отдельным больным.

Кровохарканье

Кровохарканье – неспецифический симптом многих заболеваний легких, в том числе болезней инфекционной природы (таких как бронхит, абсцесс легкого, туберкулез, пневмония), новообразований (рак легкого, аденома бронха), заболеваний сердца и сосудов (митральный стеноз, ТЭЛА, пороки развития сосудов легких) и аутоиммунных нарушений (гранулематоз Вегенера, синдром Гудпасчера). Во многих случаях причину кровохарканья установить не удается.

I. **Диагностика**

А. **Анамнез и физикальное исследование.** Необходимо удостовериться в том, что источник кровотечения находится именно в дыхательных путях, а не в носоглотке или желудочно-кишечном тракте (см. гл. 14). Следует попытаться определить количество выделенной крови, хотя такие подсчеты часто затруднены. Основное внимание нужно сконцентрировать на выяснении причины кровохарканья.

Б. **Лабораторные исследования** включают рентгенографию грудной клетки, микроскопию, бактериоскопию и посев мокроты, анализ ГАК, изучение показателей гемостаза и анализ мочи с определением содержания эритроцитов и эритроцитарных цилиндров, которые встречаются при гранулематозе Вегенера и синдроме Гудпасчера.

В. **Бронхоскопия** показана всем больным с кровохарканьем и подозрением на рак, даже при незначительном кровохарканьи и отсутствии изменений на рентгенограммах. Вероятность рака легких повышается (1) у больных старше 40 лет, (2) у заядлых курильщиков, (3) если кровохарканье продолжается больше 1 нед, 4) если на рентгенограммах грудной клетки обнаружены непонятные изменения (*Chest* 87:142, 1985). Во время интенсивного легочного кровотечения исследование проводят жестким бронхоскопом.

II. **Лечение** зависит от интенсивности кровотечения и результатов бронхоскопии.

А. **Небольшое кровохарканье.** При небольшом кровохарканьи или появлении прожилок крови в мокроте необходимо выявить и лечить основное заболевание.

Б. **Массивное кровохарканье** — это выделение более 600 мл крови в течение 48 ч или такого количества крови, которое вызывает нарушение газообмена. Основной целью лечения является обеспечение нормальной деятельности сердца и легких и предотвращение асфиксии — главной причины смерти.

1. **Поддерживающие меры.** До консультации хирурга больному следует лежать на больном боку для предотвращения попадания крови в другое легкое. Показаны седативные препараты, однако в больших дозах они снижают защитные рефлексы и маскируют нарастающую дыхательную недостаточность. Рекомендуется постельный режим и слабые противокашлевые препараты.
2. **Радикальное лечение.** Средством выбора является срочная резекция кровоточащей части легкого. В первую очередь проводят бронхоскопию жестким бронхоскопом, чтобы по возможности выявить источник кровотечения, а также изолировать непораженное легкое и обеспечить его вентиляцию. Противопоказания к резекции легкого включают неоперабельный рак и ожидаемое тяжелое нарушение функции внешнего дыхания (если, например, $ОФВ_1$ после операции составит менее 800 мл). В таких случаях проводят тампонаду кровоточащего участка бронха баллонным катетером, лаваж холодным физиологическим раствором или раствором фибриногена и тромбина, в/в вводят вазопрессин и выполняют эмболизацию бронхиальной артерии, кровоснабжающей кровоточащий сегмент. Все большее внимание привлекает метод ангиографии с селективной эмболизацией бронхиальной артерии при массивном и субмассивном кровохарканьи, особенно у больных с хроническими заболеваниями легких, у которых важно сохранить как можно больше легочной ткани.

Плевральный выпот

В норме плевральная жидкость движется от париетальной плевры (системный кровоток) через плевральную полость к висцеральной плевре (легочный кровоток), не накапливаясь в плевральной полости. Движение происходит в соответствии с разницей гидростатического и коллоидно-осмотического давления в малом и большом круге кровообращения. Накопление транссудата вызвано нарушениями гидростатического или онкотического давления, например, если повышается среднее давление в капиллярах париетальной плевры (правожелудочковая недостаточность) или висцеральной плевры (левожелудочковая недостаточность), либо снижается онкотическое давление (при циррозе печени или нефротическом синдроме). Накопление экссудата связано с повреждением или разрушением плеврального листка или сосудов, что приводит к повышению проницаемости капилляров или снижению лимфатического дренажа (опухоли плевры, инфекции, воспалительные процессы или травмы).

I. **Диагностика.** У большинства больных выявление плеврального выпота требует дальнейшего обследования для выяснения его причины, кроме

тех случаев, когда диагноз ясен (например сердечная недостаточность) и выпот легко поддается лечению.

А. Пункция плевральной полости. Если нет нарушений гемостаза (см. гл. 17), и толщина слоя жидкости на рентгенограмме, выполненной в положении лежа на боку, превышает 10 мм, пункция плевральной полости безопасна. Осумкованный выпот выявляют с помощью УЗИ и КТ. Правильное выполнение методики сводит к минимуму риск пневмоторакса и других осложнений.

1. **Внешний вид выпота.** Гнойный экссудат свидетельствует об эмпиеме плевры (см. п. **II.Б**), однако его можно спутать с хилезным выпотом. Причины геморрагического экссудата — травма, опухоль или инфаркт легкого. Следует помнить, что при пункции кровь может попадать в плевральную жидкость и уже в минимальных количествах придавать ей характерную окраску.
2. **Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и концентрацию белка** в плевральном выпоте определяют, чтобы дифференцировать экссудат от транссудата. Для экссудата характерно: (1) отношение содержания белка в плевральной жидкости и в сыворотке выше 0,5; (2) отношение активности ЛДГ в плевральной жидкости и в сыворотке выше 0,6; (3) активность ЛДГ в плевральной жидкости выше 200 МЕ/л. Для транссудата эти признаки не характерны. В большинстве случаев транссудаты вызваны сердечной недостаточностью, циррозом печени или нефротическим синдромом, и необходимости в дальнейшем исследовании плевральной полости нет. Экссудаты возникают при многих заболеваниях, в том числе инфекциях, злокачественных новообразованиях, коллагенозах, инфаркте легкого и вследствие побочного действия лекарственных средств.
3. **Другие лабораторные исследования** экссудата проводят с диагностической целью.
   - **а.** При опухолевых экссудатах **цитологическое исследование** выявляет клетки опухоли примерно в 60% случаев (*Mayo Clin. Proc.* 60:158, 1985). Для диагностики необходимо получить не менее 100 мл плевральной жидкости.
   - **б. Бактериоскопию окрашенных мазков и посев плевральной жидкости** проводят для обнаружения аэробных и анаэробных бактерий, микобактерий туберкулеза и грибов.
   - **в. Подсчет форменных элементов.** Ценность данного анализа невелика. Подсчет эритроцитов может ввести в заблуждение (см. п. **I.А.1**). Преобладание лимфоцитов (более 50% всех клеток) повышает вероятность лимфомы или туберкулеза, но может быть проявлением хронического воспаления.
   - **г. Амилаза.** Активность амилазы в плевральной жидкости, превышающая ее активность в крови, свидетельствует в пользу панкреатита или разрыва пищевода.
   - **д.** Уровень **триглицеридов** > 110 мг% характерен для хилезного выпота, причиной которого может быть разрыв грудного лимфатического протока вследствие травмы, хирургической операции или злокачественного новообразования (обычно лимфомы).
   - **е. Глюкоза.** Содержание глюкозы в плевральной жидкости менее 60 мг% характерно для пневмонии, ревматоидного артрита и туберкулеза.
   - **ж. pH** плевральной жидкости < 7,3 может наблюдаться при пневмонии, злокачественных новообразованиях, туберкулезе, коллагенозах, разрыве пищевода и системном ацидозе.

Б. Пункционная биопсия плевры. Если при пункции плевральной полости причину экссудата определить не удается, выполняют биопсию плевры. При туберкулезе только у 20–25% больных в посеве плевральной жидкости обнаруживают *M. tuberculosis.* В биоптатах плевры выявляют туберкулезные гранулемы или микобактерии. Совместное применение этих методов позволяет установить диагноз у 90% больных с экссудатами туберкулезной этиологии (*Arch. Intern. Med.* 144:325, 1984). При опухолевом экссудате исследование низкочувствительно, но высокоспецифично.

В. Другие диагностические методы. В 25 % случаев, когда этиологию не удается выяснить после двух пункционных биопсий плевры и цитологических исследований жидкости, причиной выпота оказывается опухоль. При подозрении на злокачественное новообразование проводят биопсию других пораженных участков (например опухолей легких или средостения). Открытая биопсия плевры — диагностически ценный метод у больных с метастатическим поражением плевры и мезотелиомой. Если причину плеврального выпота установить не удается, следует вспомнить о ТЭЛА.

II. Лечение

А. Симптоматический плевральный выпот, нарушающий вентиляцию легких, может потребовать удаления большого количества плевральной жидкости посредством плевральной пункции. Быстрое удаление более чем 1 л в отдельных случаях приводит к отеку прилежащего легкого после его расправления.

Б. Парапневмонический выпот вызывается бактериальной пневмонией. Для идентификации возбудителя и выбора соответствующей терапии проводят пункцию плевральной полости.

1. **Осложненный плевральный выпот (эмпиема плевры).** Диагноз эмпиемы устанавливают, если при исследовании выпота выявляется хотя бы один из следующих признаков: грамположительные бактерии при бактериоскопии, рост пиогенных бактерий в посеве, уровень глюкозы < 40 мг%, pH < 7,0, или pH 7,0–7,2 на фоне активности ЛДГ > 1000 МЕ/л. Основной метод лечения — дренирование плевральной полости с помощью дренажной трубки (*Am. J. Med.* 69:507, 1980). При дренировании хронических эмпием дренажные трубки часто закупориваются, в этих случаях показана торакотомия и декортикация легкого. Декортикацию обычно проводят у молодых больных без сопутствующих заболеваний либо в случаях неэффективности дренирования плевральной полости через свободно проходимые дренажи. Иногда дренирование улучшается после введения в плевральную полость стрептокиназы. Целесообразность пункций плевральной полости не доказана.
2. **Неосложненный парапневмонический выпот (экссудативный плеврит).** На фоне антибактериального лечения пневмонии выпот, как правило, исчезает. Если же количество жидкости в плевральной полости не уменьшается, исследуют выпот.

В. Опухолевый выпот обусловлен первичным или метастатическим поражением плевры или средостения. У онкологических больных плевральный выпот часто возникает вследствие пневмонии, ТЭЛА, хилоторакса, побочного действия препаратов или облучения. Если опухолевая природа выпота подтверждена биопсией плевры или цитологическим исследованием плевральной жидкости, или у больного с опухолью исключены все другие причины выпота, возможны несколько вариантов лечения.

1. **Лечебная пункция плевральной полости** с эвакуацией жидкости часто улучшает самочувствие и уменьшает одышку. После торакоцентеза оценивают состояние больного и скорость накопления жидкости. Если жидкость накапливается медленно, и больной чувствует облегчение после манипуляции, пункцию повторяют.
2. **Введение дренажей** и склерозирующая терапия применяются у больных с рецидивирующим опухолевым выпотом. После полного удаления жидкости в плевральную полость вводят склерозирующие средства, такие как доксициклин (500 мг в 50 мл физиологического раствора) или миноциклин, (300 мг в 50 мл физиологического раствора). Если спустя 48 ч через дренажи продолжает поступать более 100 мл жидкости в сутки, вводят повторную дозу склерозирующего вещества. Сравнительная эффективность указанных двух препаратов и результаты повторного склерозирования в настоящее время изучаются. Блеомицин тоже применяют как склерозирующее средство, но он стоит дорого. Добавление лидокаина в раствор склерозирующего средства (3 мг/кг, максимально 150 мг) уменьшает болевые ощущения.
3. **Декортикация легких** требует торакотомии, поэтому применяется у больных с хорошим прогнозом, в случаях, когда склерозирующая терапия оказалась неэффективной.
4. **Химиотерапия и облучение средостения** могут уменьшить выпот, вызванный лимфомой или мелкоклеточным бронхогенным раком, но редко бывают эффективны при метастатическом поражении плевры (см. гл. 19).
5. **Наблюдение.** Если состояние больного тяжелое, имеются другие серьезные осложнения основного заболевания, а плевральный выпот не вызывает клинически значимых нарушений, можно ограничиться наблюдением.

Трансплантация легких

За последние годы результаты трансплантации легких значительно улучшились, и она стала средством выбора при лечении больных в терминальной стадии легочных заболеваний (*Clin. Chest Med.* 11:347, 1990). Трансплантацию легких успешно применяли при ИФА, ХОЗЛ, муковисцидозе и первичной легочной гипертензии. Выполняют пересадку одного легкого, обоих легких и комплекса сердце-легкие. Критерии отбора больных: (1) угрожающие жизни заболевания легких; (2) отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний; (3) психосоциальная адаптированность, (4) хороший эмоциональный настрой. Относительные противопоказания: возраст > 45–60 лет и перенесенные торакальные операции, после которых могут оставаться спайки. У больных, получающих системные кортикостероиды, бронхиальные анастомозы после трансплантации одного или обоих легких срастаются хуже. Поэтому перед операцией эти препараты отменяют или уменьшают их дозу. Желательно как можно раньше начинать подготовку к трансплантации.

11 Болезни почек

С. Миллер

Сокращения:
АМК азот мочевины крови
БМК базальная мембрана клубочков
ОПН острая почечная недостаточность
ОЦК объем циркулирующей крови
СКФ скорость клубочковой фильтрации
ХПН хроническая почечная недостаточность

Методы обследования

Диагноз почечного заболевания часто удается поставить на основании тщательно собранного анамнеза и физикального исследования. При обследовании больного очень важно выявить устранимые причины нарушения функции почек.

I. **Первичное исследование** должно включать **анализ свежесобранной мочи** для выявления протеинурии, гематурии и пиурии, а также для определения pH. Грязно-коричневый осадок, содержащий эпителиальные клетки и гранулярные цилиндры, характерен для ишемического повреждения канальцев; лейкоцитарные цилиндры – для пиелонефрита, а эритроцитарные – для гломерулонефрита. Биохимическое исследование крови включает определение электролитов, креатинина, АМК, кальция, магния, фосфатов, мочевой кислоты и белка. Если уровень сывороточного креатинина стабилен, СКФ можно оценить по эмпирической формуле:

$$\text{СКФ (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{вес (кг)}}{72 \times \text{креатинин сыворотки (мг\%)}} \times (0{,}85 \text{ для женщин})$$

Эта формула дает лишь грубую оценку СКФ, и не может заменить определения по концентрации креатинина в суточной моче. При расчете используют идеальный вес.

II. **Дополнительные исследования** проводят для уточнения функционального состояния почек и выявления возможных нарушений.

A. При исследовании мочи, собранной за 24 ч, определяют ее **объем, концентрацию креатинина и белка.** СКФ можно определить следующим образом:

$$\text{СКФ (мл/мин)} = \frac{\text{креатинин мочи (мг\%)} \times \text{объем мочи (мл)}}{\text{креатинин плазмы (мг\%)} \times \text{время (мин)}}$$

Этот показатель позволяет оценить функциональное состояние почек, определить сроки начала диализа и дозы лекарственных средств при почечной недостаточности. При значительном снижении СКФ расчет нередко дает завышенные значения. Если суточная экскреция креатинина меньше, чем 15–20 мг/кг веса, неполный сбор мочи может приводить к занижению значений СКФ. Исследование суточной про-

Таблица 11-1. Причины острой почечной недостаточности

I. Преренальная (ишемическая) почечная недостаточность
   А. Уменьшение ОЦК
   Б. Артериальная гипотония
   В. Сердечная недостаточность (тяжелая)
   Г. Печеночная недостаточность (?)
II. Ренальная (паренхиматозная) почечная недостаточность
   А. Острый тубулярный некроз (длительная ишемия, воздействие нефротоксических веществ, например солей тяжелых металлов, аминогликозидов, рентгеноконтрастных веществ)
   Б. Поражение артериол
      1. Злокачественная артериальная гипертония
      2. Васкулиты
      3. Микроангиопатии (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром)
   В. Гломерулонефрит
   Г. Острый интерстициальный нефрит (лекарственный)
   Д. Внутрипочечные отложения (гиперурикемия, миеломная болезнь)
III. Постренальная почечная недостаточность
   А. Обструкция мочеточников (тромб, камень, опухоль, отторгающиеся сосочки, внешнее сдавление мочеточников)
   Б. Обструкция нижнего отдела мочевыводящего тракта (нейрогенный мочевой пузырь, аденома предстательной железы, карцинома, камень, тромб, стриктура уретры)

Таблица 11-2. Лабораторное исследование при олигурической форме ОПН

Диагноз	Кр М/Кр П	Na М	ЭФ Na(%)	Осм М
Преренальная азотемия	> 40	< 20	< 1	> 500
Олигурическая ОПН	< 20	> 40	> 1	< 350

Кр — креатинин; М — моча; П — плазма; Осм — осмоляльность; ЭФ Na — экскретируемая фракция натрия = 100 × (Na М/Na П)/(Кр М/Кр П).

теинурии необходимс для диагностики нефротического синдрома и полезно для оценки эффективности лечения при некоторых видах поражений клубочков. Некоторым больным с почечнокаменной болезнью показано определение **кальция, фосфатов, оксалатов и мочевой кислоты в суточной моче** для уточнения состава камней.

Б. Дополнительные исследования крови. Лабораторной оценке поражений клубочков нередко способствует определение скорости оседания эритроцитов, титра антинуклеарных антител, антител к БМК, антител к цитоплазме нейтрофилов, активности ангиотензин-превращающего фермента и комплемента, криоглобулинов, серологических показателей гепатита В, титра антистрептококковых антител. Отдельным больным с протеинурией для исключения миеломной болезни необходимо провести электрофорез белков крови.

В. Ультразвуковое исследование почек позволяет определить их размеры и оценить изменения чашечно-лоханочной системы. Малые

размеры почек характерны для ХПН, хотя при некоторых заболеваниях, таких как сахарный диабет, амилоидоз и миеломная болезнь, почки не уменьшаются даже в терминальной стадии ХПН. УЗИ используют и в диагностике ОПН: например, выявление гидронефроза позволяет предположить, что причиной ОПН служит обструктивная нефропатия.

Г. **Изотопная сцинтиграфия** с использованием гиппурана, меченного радиоактивным йодом, позволяет исследовать почечный плазматок, а с использованием технеция — определять СКФ. Сцинтиграфию почек применяют и для определения участия каждой почки в их общей функции. Это очень важно, если планируют одностороннюю нефрэктомию. Сцинтиграфия позволяет также выявить нарушения почечного кровотока. Отсутствие перфузии одной из почек требует исследований почечных сосудов. Изотопные исследования применяют и для динамического наблюдения за функцией трансплантированной почки: они способствует распознаванию реакции отторжения.

Д. **Биопсия почки** показана больным с протеинурией (или нефротическим синдромом), гематурией или цилиндрурией, позволяющими предполагать повреждение клубочков. Биопсия помогает выбрать метод терапии при ряде гломерулярных поражений (например при системной красной волчанке) и часто обеспечивает получение прогностической информации. Наконец, биопсию производят больным с почечной недостаточностью, если почки у них не уменьшены и все другие методы исследования не позволяют установить диагноз. Перед биопсией необходимо убедиться в наличии у больного обеих почек и стерильности мочи, а также провести лечение, направленное на нормализацию АД и устранение нарушений гемостаза. К моменту проведения биопсии следует иметь наготове эритроцитарную массу. До и сразу после биопсии больной не должен принимать лекарственных средств, угнетающих агрегацию тромбоцитов (таких как аспирин). Если больной находится на диализе и необходима биопсия почки, сеансы диализа планируют таким образом, чтобы избежать введения гепарина сразу после биопсии.

Острая почечная недостаточность

Причины ОПН разнообразны (табл. 11-1). В любом случае ОПН проявляется внезапным снижением способности почек поддерживать гомеостаз: нарушается выведение шлаков, возникают электролитные, кислотно-основные и волемические расстройства. Один из главных симптомов ОПН — олигурия (суточный диурез < 500 мл), хотя возможен неолигурический вариант. Выработать тактику лечения проще, если разделить ОПН на преренальную, ренальную (паренхиматозную) и постренальную (обструктивную) формы. В табл. 11-2 приведены лабораторные тесты, которые помогают отличить олигурическую преренальную азотемию (раннее обратимое повреждение) от олигурической паренхиматозной ОПН. Получать сыворотку и собирать мочу нужно одновременно, до начала введения жидкости и диуретиков. Необходимо исследовать свежую мочу, так как при задержке в мочевом пузыре состав мочи меняется. Чтобы исключить влияние обструкции нижнего отдела мочевыводящего тракта, рекомендуют получать мочу катетером, который удаляют после устранения обструкции.

I. **Преренальная азотемия** — функциональное расстройство, возникающее в результате нарушения кровоснабжения почек. Нередко, если перфузию почек удалось быстро восстановить путем введения жидкости, нормализации АД или лечения сердечной недостаточности, ОПН регрессирует, однако длительное снижение перфузии вызывает необратимые изменения в почках. Почки больных с преренальной формой ОПН сохраняют способность реабсорбировать натрий, поэтому экскретируемая фракция натрия обычно не превышает 1%. Паренхиматозная ОПН с повреждением канальцев проявляется потерей натрия, и его экскреция превышает 1%. Эти критерии не имеют диагностического значения у престарелых больных, при приеме диуретиков, при развитии ОПН на фоне некоторых поражений почек (острого гломерулонефрита, васкулита, изменений, вызванных введением контрастного вещества) и при циррозе печени.

А. **Мониторинг гемодинамики** проводят для определения ОЦК некоторым больным, в первую очередь с сердечной недостаточностью. Больным с олигурией опасно вводить большое количество жидкости, а у больных с преренальной азотемией существует угроза ее недостаточного введения. Если на основании физикального исследования и пробной водной нагрузки точно определить ОЦК не удается, показан инвазивный мониторинг гемодинамики (определяют центральное венозное давление или давление заклинивания легочной артерии с помощью катетера Свана–Ганса).

Б. **Водную нагрузку** применяют при олигурии, если у больного нет выраженной гиперволемии. Количество вводимой жидкости определяют индивидуально; обычно вводят 500–1000 мл физиологического раствора в течение 30–60 мин. При этом нужно следить за функцией дыхания и кровообращения. Под влиянием водной нагрузки у больных с преренальной азотемией диурез обычно увеличивается, однако аналогичный эффект наблюдается и при паренхиматозных поражениях почек. Поэтому интерпретировать результат пробы надо осторожно. Если диуретический эффект отсутствует, после инфузии жидкости вводят в/в 100–400 мг фуросемида, чтобы в какой-то мере увеличить выделение мочи. Иногда дополнительно назначают метолазон, 5–10 мг внутрь, что ускоряет наступление диуретического эффекта, индуцированного введением жидкости и фуросемида. В случае успеха больным с восстановленным ОЦК лучше всего продолжать применение фуросемида в минимальной эффективной дозе, тщательно следя, чтобы не наступило обезвоживание. Диуретики иногда позволяют перевести олигурическую форму ОПН в неолигурическую, что упрощает лечение и улучшает прогноз. Однако фуросемид при длительном в/в введении в высокой дозе может вызвать потерю слуха, особенно при нарушении функции почек.

II. **Обструктивная нефропатия.** Острая почечная недостаточность иногда развивается вследствие обструкции верхнего или нижнего отделов мочевыводящих путей. Чтобы предупредить стойкое нарушение функции почек, необходимы ранняя диагностика и устранение причины обструкции. Обструкцию нижнего отдела мочевыводящих путей проще всего выявить (и устранить) с помощью катетеризации мочевого пузыря; распознаванию обструкции верхнего отдела мочевыводящего тракта помогает УЗИ. Обычно после устранения обструкции отток мочи резко усиливается. Этот феномен чаще всего носит физиологический характер и способствует удалению из организма избытка жидкости, мочевины и натрия, накопившихся во время обструкции, однако иногда потеря жидкости и электролитов бывает чрезмерной. Если постобструктивный диу-

рез слишком высок, необходимо возмещать потери жидкости и электролитов, ориентируясь на вес, диурез, ортостатические изменения АД и содержание электролитов в сыворотке и моче. Возмещение жидкости начинают с введения 0,45% хлорида натрия.

III. **Паренхиматозная почечная недостаточность** развивается в результате различных повреждений почечных сосудов, клубочков, канальцев или интерстиция (см. табл. 11-1). Эти повреждения бывают токсическими, иммунными или идиопатическими; они могут быть ятрогенными, возникать как проявление системного заболевания или как первичное поражение почек. Ниже обсуждаются отдельные синдромы, развитие которых может быть предотвращено и которые поддаются лечению.

А. Рентгеноконтрастные вещества чаще всего вызывают ОПН у больных с ХПН или длительно страдающих сахарным диабетом. К факторам риска относятся также уменьшение ОЦК, миеломная болезнь, сердечная недостаточность и возраст > 65 лет. При рентгеноконтрастной нефропатии ОПН носит олигурический характер, и уровень креатинина достигает пика в первые 72 ч развития ОПН. Функция почек обычно восстанавливается в течение 7–14 сут. Предупредительные меры могут уменьшить риск рентгеноконтрастной нефропатии. Если у больного, которому предстоит рентгеноконтрастное исследование, выявлены факторы, предрасполагающие к развитию нефропатии, ему проводят адекватную гидратацию, предпочтительно за 24 ч до исследования. Больным без сердечной недостаточности обычно вводят маннитол (25 мг в 100 мл 0,45% хлорида натрия в/в в течение 30 мин за 1 ч до исследования и 25 г маннитола в 500 мл того же раствора со скоростью 150–200 мл/ч во время и в течение 2 ч после исследования). В дальнейшем потери жидкости компенсируют инфузией 0,45% хлорида натрия в течение 24 ч. Следует часто проверять содержание электролитов в сыворотке.

Б. Аминогликозиды нередко вызывают токсическое поражение почек с развитием ОПН. Эта форма ОПН обычно носит неолигурический характер и возникает в результате прямого токсического воздействия на проксимальные канальцы. К факторам риска относятся длительное применение аминогликозидов, пожилой возраст, уменьшение ОЦК, заболевания печени и почек. ОПН, вызванная применением аминогликозидов, чаще всего возникает у больных, получающих эти средства не менее 5 сут. Риск поражения почек можно уменьшить, регулярно измеряя концентрацию лекарственного вещества в крови и корректируя дозу так, чтобы поддерживать эту концентрацию в терапевтическом диапазоне.

В. Повреждение почек, обусловленное воздействием пигментов, возникает при **гемолизе** или **остром некрозе скелетных мышц (рабдомиолизе).** При рабдомиолизе необходимо как можно быстрее ввести большой объем жидкости для восполнения потерь, связанных с ее поглощением некротизированными мышцами. Для уменьшения реабсорбции пигмента в канальцах стимулируют диурез, назначая маннитол, 25 г в/в. Если достигнут достаточный диурез, целесообразно вводить в/в бикарбонат натрия (2–3 ампулы разводят в 1 л 5% глюкозы), что позволяет поддерживать pH мочи выше 6,5 и предупредить распад миоглобина и гемоглобина на токсичные вещества.

Г. Острая мочекислая нефропатия иногда развивается во время курса цитостатической терапии гемобластозов и является следствием гиперурикемии, вызываемой лизисом клеток. Непосредственная причина почечной недостаточности в подобных случаях – осаждение кри-

сталлов мочевой кислоты в просвете канальцев. Чтобы уменьшить образование мочевой кислоты, до начала терапии цитостатиками назначают аллопуринол (начальная доза — 600 мг внутрь, поддерживающая — 100–300 мг/сут). Предупреждению преципитации мочевой кислоты способствует форсированный щелочной диурез, который проводят, чтобы поддерживать pH мочи на уровне 6,5–7,0. Можно также назначить ацетазоламид (250 мг внутрь 4 раза в сутки) или бикарбонат натрия (2–3 ампулы на 1 л 5% глюкозы, в/в). Если лизис опухоли вызывает гиперфосфатемию, ощелачивания мочи следует избегать из-за риска осаждения фосфата кальция.

Д. Аллергический интерстициальный нефрит, вызванный приемом лекарственных средств, часто не удается распознать до появления классических признаков (лихорадка, кожная сыпь и ОПН). Предположительный диагноз ставится на основании эозинофилии и эозинофилурии, а также повышенного уровня иммуноглобулина E (IgE) в крови. Риск интерстициального нефрита повышен при приеме пенициллина, сульфаниламидов и нестероидных противовоспалительных средств. Как правило, функция почек восстанавливается после отмены препарата, однако при выраженных или длительных нарушениях иногда приходится проводить недельный курс лечения преднизоном (60 мг/сут внутрь) (*Ann. Intern. Med.* 93:735, 980).

Е. Быстро прогрессирующие гломерулярные заболевания могут приводить к ОПН. При биопсии выявляют многочисленные полулуния, хотя аналогичная морфологическая картина встречается при многих болезнях почек (см. разд. «Гломерулонефропатии»).

IV. Лечение ОПН часто ограничивается консервативными мероприятиями. Показания к диализу определяют, ориентируясь на тяжесть поражения почек, наличие осложнений и сопутствующих заболеваний.

А. Если проводят консервативное лечение ОПН, необходимо ежедневно взвешивать больного, точно измерять количества выпитой, введенной и выделенной жидкости и часто (минимум 3 раза в неделю) определять содержание электролитов сыворотки, АМК, креатинина, кальция и фосфата.

1. **Количество жидкости** для инфузии определяют на основе клинической оценки ОЦК. Его снижение усугубляет ОПН за счет ухудшения перфузии почек, поэтому ОЦК необходимо корректировать, иногда — под контролем инвазивного мониторинга гемодинамики (см. п. **I.А**). После устранения дефицита ОЦК важно тщательно регулировать водно-натриевый баланс, чтобы избежать гипергидратации. Жидкость вводится в объеме, соответствующем скрытым потерям (около 500 мл/сут у больных с нормальной температурой) плюс количество жидкости, выделенной с мочой и другими путями. Прием натрия хлорида (поваренной соли) ограничивают 2–4 г/сут. У больных с неолигурической ОПН больший диурез и более выраженное действие диуретиков позволяют не так строго контролировать количество вводимой и потребляемой жидкости, что облегчает ведение этих больных. Однако при неолигурической ОПН больные могут терять значительное количество жидкости и электролитов с мочой; чтобы предотвратить эти потери, необходимо тщательно следить за ОЦК и содержанием электролитов в сыворотке. Гипонатриемия у больных с ОПН обычно возникает вследствие увеличения объема жидкости в сосудистом русле (внеклеточная гипергидратация), а гипернатриемия — из-за чрезмер-

ного диуреза, не компенсируемого введением свободной воды (внеклеточная дегидратация).

2. **Диета.** Потребление белка ограничивают примерно до 0,5 г/кг/сут, что позволяет уменьшить образование азотистых шлаков. Чтобы предотвратить увеличение катаболизма, общая калорийность пищи должна составлять 35–50 ккал/кг/сут. При высокой интенсивности катаболических процессов (например в послеоперационном периоде, при ожогах) или истощенным больным показана диета с более высоким содержанием белка, а диализ начинают в более ранние сроки (см. п. **IV.Б**). Ограничение поваренной соли в диете до 2–4 г/сут способствует уменьшению задержки жидкости. Потребление **калия** не должно превышать 40 мэкв/сут, а фосфора – 800 мг/сут. Следует избегать продуктов, содержащих **магний.**
3. **Артериальное давление.** Необходимо быстро распознавать артериальную **гипотонию** и устранять ее, вводя жидкость или вазопрессорные средства (ориентируясь на ОЦК). **Артериальная гипертония** требует активного лечения. Часто одной из ее причин служит перегрузка объемом. Предпочитают назначать гипотензивные средства, не снижающие почечный кровоток (например клонидин, празозин) или вазодилататоры. Тяжелые гипертонические кризы практически всегда поддаются лечению нитропруссидом натрия (см. гл. 4), однако в организме больных с почечной недостаточностью накапливается тиоцианат – токсический метаболит нитропруссида, экскретируемый почками. Поэтому во время инфузии нитропруссида необходим мониторинг содержания тиоцианата в сыворотке. Вместо нитропруссида с успехом применяют лабеталол, вводимый в/в, тем самым избегая проблемы токсичности тиоцианата (*N. Engl. J. Med.* 323:1177, 1990).
4. **Фосфат и кальций.** Несмотря на ограничения в диете, содержание фосфата в сыворотке иногда остается повышенным. Уменьшению кишечного всасывания фосфата способствуют антацидные средства, содержащие гидроокись алюминия, по 15–30 мл внутрь 3 раза в сутки во время еды. При повышении уровня фосфата часто наблюдается гипокальциемия, которая, как правило, не требует специального лечения. Произведение концентрации кальция на концентрацию фосфора не должно превышать 60, чтобы не произошло эктопической кальцификации.
5. **Мочевая кислота.** Небольшая гиперурикемия часто встречается при ОПН, но она не оказывает явного повреждающего воздействия на почки. Вместе с тем при некоторых формах ОПН (например в результате рабдомиолиза) уровень мочевой кислоты может повышаться более значительно (> 20 мг%), что требует лечения аллопуринолом, 100 мг внутрь 1 раз в сутки.
6. **Гиперкалиемия** – типичное проявление ОПН. Если уровень калия в крови повышен умеренно (< 6 мэкв/л), его удается уменьшить с помощью диеты и смол, связывающих калий. Более значительная гиперкалиемия или гиперкалиемия, сопровождаемая изменениями ЭКГ или нервно-мышечными расстройствами, требуют срочного лечения (см. гл. 3). Гиперкалиемия, рефрактерная к медикаментозному лечению, служит прямым показанием к проведению диализа.
7. **Метаболический ацидоз.** Умеренный ацидоз (уровень бикарбоната в сыворотке ≥ 16 мэкв/л) не требует лечения. Более выраженный ацидоз необходимо корректировать с помощью бикарбоната натрия, 325–650 мг внутрь 3 раза в сутки. Выраженный декомпенсиро-

ванный ацидоз (pH сыворотки < 7,2) требует срочного в/в введения бикарбоната (см. гл. 3). При этом необходимо соблюдать осторожность, так как введение дополнительного натрия ведет к увеличению ОЦК. К тому же избыток оснований уменьшает концентрацию ионизированного кальция, что может вызвать тетанию. Необходимо выявить и устранить обратимые причины метаболического ацидоза. Ацидоз, не поддающийся лекарственной терапии, требует проведения диализа.

8. **Дозы препаратов,** выводимых почками, нужно регулировать в зависимости от функционального состояния почек (см. прилож. Г).
9. **Инфекционные осложнения** развиваются часто и являются одной из основных причин смерти при ОПН. Выбор антимикробной терапии зависит от характера инфекционного заболевания. В некоторых случаях могут быть использованы даже нефротоксические антибиотики. Дозы большинства препаратов следует корректировать в зависимости от выраженности почечной недостаточности.
10. **Желудочно-кишечное кровотечение** при ОПН чаще всего возникает вследствие обусловленных уремией поражения слизистой и нарушения функции тромбоцитов. Выявление источника кровотечения требует тщательного обследования (лечение – см. гл. 14).
11. **Анемия** бывает часто, обычно она вызвана угнетением кроветворения и кровопотерей. Нередко гематокрит ниже 30%. При выраженном кровотечении или симптомах, характерных для тяжелой анемии, показана гемотрансфузия (см. гл. 18).

Б. Диализ показан больным с **тяжелой гиперкалиемией, ацидозом** или **значительной перегрузкой объемом,** если медикаментозное лечение неэффективно. К числу других показаний относятся **уремический перикардит, энцефалопатия** или нарушения диеты, способные вызвать задержку жидкости или усугубить уремию. Диализ в начальных стадиях ОПН нужен далеко не всегда, однако следует ежедневно контролировать состояние больного, чтобы не упустить момент, когда применение гемодиализа станет необходимым. Технические аспекты диализа обсуждаются ниже (см. разд. «Диализ и трансплантация почки»).

1. **Клинические признаки уремии** становятся заметными при значительном повышении содержания АМК и креатинина крови. Частота уремии и летальность уменьшаются, если уровень АМК удается поддерживать ниже 100 мг%; как только содержание АМК приближается к этому уровню, обычно начинают диализ. Уремия нередко вызывает неврологические расстройства (например сонливость, эпилептиформные припадки, клонические судороги, хлопающий тремор, полиневриты), которые служат показанием к проведению диализа. Уремический перикардит часто проявляется только шумом трения перикарда; единственный способ лечения этого осложнения – диализ, причем дозы гепарина в подобных случаях стараются свести к минимуму (см. разд. «Диализ и трансплантация почки», п. **I.В**). Если перикардит не поддается лечению диализом или развивается тампонада сердца, необходимо дренировать полость перикарда.
2. **Лечебное питание.** Дополнительное питание показано больным со значительно повышенным катаболизмом или как средство, ускоряющее заживление ран. Диализ больным, нуждающимся в усиленном питании, проводят тогда, когда нельзя ограничить прием

жидкости или питательных веществ, как того требует консервативное лечение.

V. **Ведение больных с ОПН в фазе восстановления диуреза.** Необходим тщательный мониторинг электролитов сыворотки, ОЦК, диуреза и потерь электролитов с мочой. Как и при обструктивной нефропатии, в фазе восстановления может наблюдаться полиурия, часто физиологическая. Проводят те же лечебные мероприятия, что и при постобструктивной полиурии (см. п. II). После восстановления диуреза функция почек улучшается постепенно — от нескольких недель до нескольких месяцев.

Гломерулонефропатии

Поражения почечных клубочков могут быть **первичными** или **вторичными** (обусловленные системными заболеваниями). Проявления этих поражений различны. **Острый гломерулонефрит** характеризуется гематурией, протеинурией, наличием в моче эритроцитарных цилиндров и клинически проявляется артериальной гипертонией, отеками и нарушением функции почек. Для других гломерулонефропатий характерны прежде всего выраженная протеинурия, незначительные изменения мочевого осадка и нормальная или лишь умеренно измененная СКФ. Необходимую диагностическую, лечебную и прогностическую информацию при клубочковых поражениях обеспечивает биопсия почки. Лечение обычно включает кортикостероиды. Некоторые типы гломерулонефрита требуют цитостатической терапии, назначать которую должен нефролог. Ниже приводятся начальные дозы цитостатических средств, однако дозы препаратов обычно приходится регулировать, чтобы число лейкоцитов крови было не менее 3000–3500 в 1 мкл. При проведении цитостатической терапии необходим еженедельный подсчет числа лейкоцитов крови — это позволяет не допустить выраженной иммуносупрессии и инфекционных осложнений.

I. **Болезнь минимальных изменений** проявляется нефротическим синдромом (см. разд. «Нефротический синдром»). Морфологические критерии диагноза — отсутствие изменений по данным световой микроскопии, отсутствие иммунофлуоресценции и слияние ножек подоцитов, выявляемое при электронной микроскопии. Преднизон, 1 мг/кг/сут внутрь, эффективен у 80% взрослых больных: он вызывает снижение протеинурии до менее чем 3 г/сут либо полную ремиссию нефротического синдрома. У больных, хорошо реагирующих на лечение преднизоном, отмену препарата производят только после медленного, в течение 3 мес, снижения дозы. Отсутствие эффекта может быть связано с ошибочным диагнозом; чаще всего за болезнь минимальных изменений принимают фокальный сегментарный гломерулосклероз на ранней стадии. При снижении дозы глюкокортикоидов необходимо тщательное динамическое наблюдение за протеинурией. В случае рецидива возобновляют терапию преднизоном. Терапия цитостатиками показана при частых рецидивах, а также в случаях, когда преднизон неэффективен, или не удается снизить его высокие дозы. Обычно назначают циклофосфамид, 2 мг/кг/сут внутрь в течение 8 нед, или хлорамбуцил, 0,2 мг/кг/сут внутрь в течение 8–12 нед. ХПН развивается редко. Нужно учитывать, что болезнь минимальных изменений может развиться при некоторых злокачественных новообразованиях, таких как лимфогранулематоз и другие лимфомы.

II. **Фокально-сегментарный гломерулосклероз** — идиопатическое заболевание клубочков, обычно характеризующееся артериальной гипертонией,

почечной недостаточностью и нефротическим синдромом. При гистологическом исследовании обнаруживают слияние ножек подоцитов и сегментарный склероз клубочков. Болезнь постепенно, в течение 5—10 лет с момента установления диагноза, приводит к ХПН. Достоверно эффективной терапии не найдено, хотя показано, что прием преднизона, 60 мг внутрь 1 раз в сутки в течение как минимум 1 мес, уменьшает протеинурию и замедляет развитие ХПН (*Medicine,* 65:304, 1986). Эффективность циклоспорина изучается.

III. **Мембранозная гломерулонефропатия,** как правило, проявляется нефротическим синдромом, хотя у некоторых больных отмечается только протеинурия. СКФ не изменена или почти не изменена; исследование осадка мочи часто также не выявляет изменений. Биопсия выявляет утолщение стенок капилляров клубочков в результате отложения в субэпителиальном слое IgG и C3 фракции комплемента. В некоторых случаях нефропатия носит первичный характер, в других — осложняет течение системных заболеваний (злокачественных новообразований, системной красной волчанки) или развивается вследствие введения лекарственных средств (например пеницилламина, препаратов золота). Течение болезни характеризуется спонтанными ремиссиями и обострениями, что затрудняет оценку эффективности терапии. Примерно у 20% больных заболевание прогрессирует, приводя к ХПН, в то время как у остальных наступает ремиссия разной степени выраженности. Оптимальная терапия мембранозной нефропатии не разработана. Применяют высокие дозы глюкокортикоидов (прием через день) (*N. Engl. J. Med.* 320:210, 1989), и сочетания цитостатиков (например хлорамбуцила) с глюкокортикоидами (*N. Engl. J. Med.* 320:8, 1989). Иногда мембранозная гломерулонефропатия осложняется **тромбозом почечных вен,** что может привести к периферическим тромбоэмболическим осложнениям. Если СКФ внезапно снижается, следует исключить тромбоз почечных вен с помощью допплеровского исследования или МРТ; в некоторых случаях показана венография.

IV. **Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит** может проявляться острым гломерулонефритом, нефротическим синдромом (см. разд. «Нефротический синдром»), а также бессимптомными гематурией и протеинурией. Предположительный диагноз ставят на основе сочетания клинических симптомов с низким уровнем комплемента. Гистологическое исследование выявляет пролиферацию мезангиальных клеток сосудов и повреждение БМК с субэндотелиальными отложениями (тип I) или отложениями внутри мембраны капилляров (тип II). Эффективность предлагавшихся разными авторами методов лечения, в том числе терапии дипиридамолом и аспирином, не доказана (*Am. J. Kidney Dis.* 15:445, 1989).

V. **Идиопатический быстропрогрессирующий гломерулонефрит** проявляется стремительно развивающимся нарушением функции почек, протеинурией (иногда массивной, ведущей к нефротическому синдрому) и изменениями в мочевом осадке (гематурия и эритроцитарные цилиндры). Нередко наблюдается олигурия. Многие больные отмечают, что нефриту предшествовали болезни, сходные с вирусной инфекцией. Более чем у 75% больных эффективны глюкокортикоиды в высоких дозах, назначаемые по схеме пульс-терапии, например метилпреднизолон, 30 мг/кг (до 3 г) в/в через день, всего — 3 инъекции, далее — преднизон, 2 мг/кг внутрь через день в течение 2 мес с последующей постепенной отменой препарата в течение 4 мес (*Am. J. Nephrol.* 2:57, 1982). Если подострый гломерулонефрит сопровождается внепочечными проявлениями васкулита или носит некротизирующий характер (по данным биопсии), добав-

ление к терапии циклофосфамида, 2 мг/кг внутрь 1 раз в сутки, повышает ее эффективность.

VI. **Болезнь анти-БМК антител** проявляется поражениями легких и почек (синдром Гудпасчера) или только почек. Диагностика основывается на выявлении в сыворотке антител к БМК, либо линейного отложения антител вдоль БМК, выявляемого при исследовании биоптата. Болезнь быстро прогрессирует, что требует срочного подтверждения диагноза и начала терапии. Лечение не всегда эффективно при олигурии, у больных, которым проводят диализ, а также при уровне креатинина в сыворотке более 6,5 мг%. Общепринятая тактика лечения направлена на выведение антител к БМК с одновременным подавлением выработки новых антител. Эффективно ежедневное проведение плазмафереза с полным замещением плазмы в течение 2 нед в сочетании с приемом циклофосфамида, 2 мг/кг внутрь 1 раз в сутки в течение 8 нед, и преднизона, 60 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 8 нед с последующей постепенной отменой препарата. Эффективность лечения оценивают по динамике клинических проявлений, а также по титру антител к БМК. Иммуносупрессию следует продолжать до исчезновения антител к БМК. Рецидивы возникают часто, преимущественно в течение первых месяцев ремиссии.

VII. **Системная красная волчанка** часто вызывает поражение почек, которое может проявляться медленно прогрессирующей азотемией и протеинурией или быстро прогрессирующей почечной недостаточностью. При биопсии выявляют разнообразные гистологические изменения, в частности характерные для мезангиального или мембранозного гломерулонефрита с очаговой или диффузной пролиферацией, а также гломерулонефрит с полулуниями. Биопсия почки помогает оценить активность процесса и выявить необратимые изменения, например склероз клубочков, атрофию канальцев и интерстициальный фиброз. Преобладание необратимых изменений в сочетании со слабо выраженными признаками острого воспаления указывает на то, что лечение малоэффективно и необходимо усилить иммуносупрессивную терапию. Основные лекарственные средства, применяемые при системной красной волчанке – глюкокортикоиды. При тяжелом поражении почек назначают метилпреднизолон, 500 мг в/в каждые 12 ч в течение 3 сут, после чего – преднизон, 0,5–1,0 мг/кг внутрь 1 раз в сутки. В течение 6–8 нед дозу преднизона постепенно снижают до поддерживающей, которая позволяет контролировать активность процесса; предпочтителен прием препарата через день (альтернирующая схема). Назначение цитостатиков на фоне поддерживающей терапии стероидами может тормозить развитие почечной недостаточности и нефросклероза (*N. Engl. J. Med.* 311:491, 1984; *N. Engl. J. Med.* 314:614, 1986). Сведения об эффективности плазмафереза противоречивы.

VIII. **Поражения почек при системных васкулитах** (см. гл. 24) часто проявляются клиническими признаками острого гломерулонефрита, который может быстро прогрессировать. Гранулематоз Вегенера обычно поддается комбинированному лечению циклофосфамидом, 2 мг/кг/сут внутрь, до достижения ремиссии и в течение 1 года после ее наступления (в дальнейшем препарат отменяют постепенно), и преднизоном, 1 мг/кг внутрь 1 раз в сутки в течение 4 нед с дальнейшим медленным снижением дозы до поддерживающей и переходом на альтернирующую схему в последующие 6–9 мес (*Ann. Intern. Med.* 98:16, 3). Сочетание преднизона и циклофосфамида довольно эффективно и при других формах гломерулонефрита, морфологически проявляющихся некротическим васкулитом, например при узелковом периартериите.

IX. **Гломерулонефрит при инфекциях** может осложнить бактериальный эн-

докардит, абсцессы внутренних органов и инфицированные шунты. Лечение инфекции (антибиотики, дренирование абсцесса) во многих случаях подавляет или полностью устраняет процесс в почках. **Постстрептококковый гломерулонефрит** развивается вследствие поражения верхних дыхательных путей или кожи β-гемолитическим стрептококком группы А. Специфической терапии не существует, и лечение носит симптоматический характер. Сообщают о гломерулонефрите, вызываемом ВИЧ и сходном с фокальным сегментарным гломерулосклерозом; эта форма чаще всего наблюдается у инъекционных наркоманов (*Am. J. Nephrol.* 9:441, 1989).

Нефротический синдром

Нефротический синдром характеризуется протеинурией > 3,5 г/сут, гипоальбуминемией, гиперлипидемией и отеками. Он может развиваться при первичном поражении клубочков или быть проявлением системных заболеваний, например сахарного диабета, амилоидоза, миеломной болезни, системной красной волчанки и многих других. Терапия при вторичном нефротическом синдроме должна быть направлена на борьбу с основным заболеванием; проводят также симптоматическое лечение.

I. **Отеки** лечат постельным режимом, ограничением приема поваренной соли (2–3 г/сут) и диуретиками (с осторожностью). Несмотря на массивные отеки, ОЦК при нефротическом синдроме уменьшен; поэтому терапия диуретиками может привести к выраженной гиповолемии и ухудшению перфузии почек. Тем не менее диуретики применяют, так как отеки способствуют нарушению функции дыхания, возникновению поражений кожи и затрудняют передвижение. Нередко эффективен фуросемид или его сочетание с метолазоном; дозы подбирают индивидуально. Иногда приходится прибегать к в/в введению фуросемида, обычно после инфузии альбумина, способствующей выходу жидкости в сосудистое русло.

II. **Гиперлипидемия** при нефротическом синдроме плохо поддается коррекции; ее роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний окончательно не выяснена (*Nephron* 27:53, 1981). Считают полезным ограничивать употребление в пищу продуктов, богатых холестерином и насыщенными жирами. Для улучшения липидного профиля у больных с нефротическим синдромом используют ловастатин, однако эффективность длительного применения лекарственных средств, снижающих уровень холестерина в крови, не установлена (*Ann. J. Kidney Dis.* 15:8, 1990).

III. **Тромбоэмболические осложнения.** Для нефротического синдрома характерна гиперкоагуляция, и врач должен помнить о возможности тромбоэмболических осложнений. К частым осложнениям относится тромбоз почечных вен. Возникновение тромбоэмболий требует назначения гепарина и последующей длительной терапии варфарином (см. гл. 17).

IV. **Белок в рационе ограничивают** до 0,6–0,7 г/кг/сут, если есть признаки почечной недостаточности (см. разд. «Хроническая почечная недостаточность», п. **II.A.1**). При расчете минимальной суточной потребности в белках следует принимать во внимание потери белка с мочой.

Хроническая почечная недостаточность

Причины ХПН разнообразны. Благодаря компенсаторным возможнос-

тям нефронов нарушение функции почек может быть бессимптомным вплоть до поздней стадии. Больные с терминальной почечной недостаточностью часто нуждаются в трансплантации почки. По мере прогрессирования почечной недостаточности СКФ постепенно снижается, а уровень креатинина сыворотки возрастает. Зависимость между этими показателями обычно остается линейной, если не происходит внезапного ухудшения функции почек. Эту зависимость используют при планировании лечебных мероприятий в терминальной стадии заболевания и прогнозировании сроков начала диализа (обычно при СКФ < 10 мл/мин). Консервативное лечение ХПН и устранение факторов, способных привести к резкому ухудшению функции почек, могут отсрочить начало диализа.

I. **Резкое прогрессирование ХПН** (табл. 11-3). Неожиданное стремительное падение СКФ заставляет искать дополнительную устранимую причину ухудшение состояния.

А. **Уменьшение ОЦК,** ведущее к снижению перфузии почек, часто способствует прогрессированию ХПН. Больные с ХПН должны получать достаточное количество жидкости, в идеале — до появления легкой отечности стоп.

Б. **Уменьшение сердечного выброса** может привести к ухудшению перфузии почек и нарастанию ХПН. Лечение, направленное на увеличение сердечного выброса, способно улучшить функцию почек за счет усиления почечного кровотока. В некоторых случаях положительно действует уменьшение посленагрузки (см. гл. 6).

В. **Некоторые лекарственные средства** усугубляют ХПН, оказывая прямое нефротоксическое действие (аминогликозиды) либо ухудшая перфузию почек (нестероидные противовоспалительные средства). Тщательный подбор доз препаратов, назначаемых больным со сниженной СКФ, отказ от применения нефротоксических препаратов, если для их применения нет жизненных показаний, помогают предотвратить внезапное ухудшение функции почек.

II. **Консервативное лечение ХПН** включает мероприятия, направленные на предупреждение и коррекцию метаболических расстройств и сохранение остаточной функции почек.

А. **Диета** способствует коррекции метаболических нарушений и, возможно, замедлению прогрессирования ХПН.

1. **Ограничение белка в рационе** препятствует накоплению азотистых шлаков. К тому же диета с низким содержанием белка способна затормозить прогрессирование почечной недостаточности. Если СКФ ниже 30 мл/мин, суточное потребление белка следует уменьшить до 0,6–0,7 г/кг, причем содержащие белок пищевые продукты должны обладать высокой биологической ценностью. Адекватная калорийность пищи (35–50 ккал/кг/сут) способствует уменьшению катаболизма белка; за больным следует внимательно наблюдать, чтобы предупредить недоедание.

2. **Количество калия** в суточном пищевом рационе при СКФ менее 20 мл/мин не должно превышать 40 мэкв.

3. **Фосфор и кальций.** Выведение фосфора при ХПН уменьшается, в связи с чем его содержание в сыворотке повышается, а уровень кальция снижается. Угнетение эндогенного синтеза 1,25–дигидроксивитамина D и резистентность костной ткани к паратиреоидному гормону усугубляют гипокальциемию, что приводит к увеличению содержания паратиреоидного гормона в крови и вторичному гиперпаратиреозу. Если он своевременно не распознан, развивается по-

Таблица 11-3. Причины резкого прогрессирования ХПН

I. Уменьшение эффективного ОЦК
   А. Снижение ОЦК
   Б. Прогрессирующая застойная сердечная недостаточность
II. Изменения артериального давления
   А. Артериальная гипертония
   Б. Артериальная гипотония, в том числе вызванная действием гипотензивных средств
III. Инфекции
IV. Обструкция мочевыводящих путей
V. Воздействие нефротоксических веществ
VI. Тромбоз почечных вен

чечная остеодистрофия (см. п. III). Увеличение содержания в крови фосфата способствует прогрессированию ХПН. Если СКФ ниже 50 мл/мин, содержание фосфора в суточном рационе не должно превышать 800–1000 мг. При дальнейшем снижении СКФ ограничение приема фосфора становится менее эффективным, и тогда назначают связывающие фосфат препараты, чтобы снизить всасывание фосфора в кишечнике. К таким препаратам относятся антацидные средства, содержащие гидроокись алюминия, 15–30 мл или 1–3 капсулы внутрь во время еды, и карбонат кальция, 1–2 г внутрь во время еды. Недостаток средств, содержащих алюминий, в том, что их прием при ХПН приводит к накоплению в организме ионов алюминия. Повышение содержания в тканях алюминия вызывает остеомаляцию и, вероятно, служит причиной энцефалопатии у больных с ХПН. Этих проблем не возникает при использовании карбоната кальция, но, чтобы получить желаемый эффект, необходимо давать это средство в больших дозах, что может привести к гиперкальциемии и эктопической кальцификации. Карбонат кальция нельзя применять, если содержание фосфора в сыворотке ниже 7 мг%, причем произведение концентраций кальция и фосфора нужно поддерживать в пределах 60, что исключает возможность эктопической кальцификации. Для борьбы с гипокальциемией назначают метаболиты витамина D (см. гл. 23).

4. **Ограничение потребления натрия и воды** осуществляют индивидуально, принимая во внимание состояние сердечно-сосудистой системы. Для большинства больных диета без добавления поваренной соли (примерно 8 г NaCl в сутки) адекватна и приемлема на вкус. Если потребление натрия необходимо корректировать, ориентируются на потерю натрия с суточной мочой. Количество выпиваемой и вводимой в организм воды при нормоволемии должно равняться суточному выделению мочи плюс 500 мл (этот дополнительный объем необходим для восполнения скрытых потерь воды). Потребление воды ограничивают при гипонатриемии, обусловленной гипергидратацией, или при выраженном увеличении веса. Необходимо значительно ограничивать потребление воды и поваренной соли при ХПН, сочетающейся с сердечной недостаточностью или рефрактерной к лечению артериальной гипертонией.
5. **Магний** выделяется почками и при ХПН накапливается в организме. Необходимо избегать избыточного поступления в организм

магния (например в результате приема некоторых антацидных и слабительных средств).

Б. Артериальная гипертония может ускорить прогрессирование почечной недостаточности и требует активного лечения (см. разд. «Острая почечная недостаточность», п. **IV.A.3** и гл. 4). Диуретики следует применять под тщательным контролем, чтобы предотвратить избыточную потерю воды. Петлевые диуретики (например фуросемид) остаются эффективными при падении СКФ ниже 25 мл/мин.

В. Ацидоз корректируют назначением бикарбоната натрия; 300–600 мг внутрь 3 раза в сутки, если содержание бикарбоната в сыворотке ниже 16 мэкв/л. При этом возникает избыток натрия, что может потребовать уменьшения его потребления или назначения диуретиков.

Г. Анемией обусловлены многие симптомы ХПН. Больным, которым проводится или предстоит диализ, для лечения анемии вводят рекомбинантный человеческий эритропоэтин. Его назначают, если анемия сопровождается клиническими проявлениями или имеются заболевания сердечно-сосудистой системы. Начальная доза – 50 МЕ/кг п/к 3 раза в неделю (*Am. J. Kidney Dis.* 10:128, 1990) (см. гл. 18). Терапия иногда осложняется развитием артериальной гипертонии, которая требует активного лечения.

III. Почечная остеодистрофия – поражение скелета вследствие ХПН (*Kidney Int.* 38:193, 1990). Основные гистологические изменения могут быть вызваны: (1) **вторичным гиперпаратиреозом** (усиленный костный метаболизм, фиброзный остеит), возникающим в результате гиперфосфатемии, гипокальциемии, подавления синтеза кальцитриола (1,25-дигидроксивитамина D) и нечувствительности скелетной ткани к паратиреоидному гормону; (2) **пониженным костным метаболизмом** (остеомаляция и аплазия костей), чаще всего возникающим вследствие задержки алюминия в организме при приеме связывающих фосфат средств, в состав которых входит алюминий, и при лечении гемодиализом; (3) сочетанием указанных причин **(смешанная почечная остеодистрофия).**

А. К клиническим проявлениям относятся боли в костях, переломы, деформация костей, мышечная слабость, кожный зуд и кальцификация мягких тканей. Уровень фосфора сыворотки обычно повышен, а кальция – снижен. Гиперкальциемия развивается при поражении костей, связанном с задержкой в организме алюминия, значительной гиперплазии паращитовидных желез, а также вследствие приема препаратов кальция или кальцитриола. Уровень паратиреоидного гормона сыворотки, определяемый радиоиммунным методом, значительно повышен при фиброзном остеите и в меньшей степени – при подавленном костном метаболизме. Рентгенологическое исследование при фиброзном остеите выявляет поднадкостничную резорбцию костной ткани и неравномерный остеосклероз; при остеомаляции выявляют ложные переломы костей.

Б. Диагностика. Ряд клинических признаков позволяет судить о патогенезе остеодистрофии. Кожный зуд или кальцификация околосуставных тканей указывают на гиперпаратиреоз как преобладающее нарушение, тогда как патологические переломы, относительно низкий уровень паратиреоидного гормона в сыворотке или гиперкальциемия характерны для поражения костей, вызванного накоплением алюминия в тканях. Уровень ионов алюминия в сыворотке не позволяет оценить его содержание в тканях; чтобы установить точный диагноз, необходима биопсия кости.

В. Лечение нужно начинать на ранних стадиях почечной недостаточ-

ности. Задачи лечения: (1) поддержание на нормальном уровне концентраций кальция и фосфора в сыворотке; (2) подавление вторичного гиперпаратиреоза; (3) предупреждение эктопической кальцификации; (4) обратное развитие гистологических изменений в костях; (5) предупреждение и коррекция токсического воздействия алюминия.

1. **Коррекция гиперфосфатемии** — см. гл. 23. Прием фосфата с пищей следует ограничить до 0,6–0,9 г/сут. Из фосфат-связывающих средств предпочтителен карбонат кальция. Не следует применять цитрат кальция и другие препараты, в состав которых входит цитрат, так как они способствуют всасыванию алюминия в кишечнике. Цель терапии — поддержать до начала диализа уровень фосфора сыворотки в пределах 4,5–6,0 мг%. Применение фосфат-связывающих средств, содержащих алюминий, должно быть сведено к минимуму.
2. **Кальцитриол** (см. гл. 23) часто назначают, если проявления гиперпаратиреоза сохраняются несмотря на эффективное лечение гиперфосфатемии. Обычная доза — 0,25–1,0 мкг внутрь 1 раз в сутки; дозу корректируют, чтобы поддерживать содержание кальция в сыворотке в пределах 10,5–11,0 мг%. Кальций сыворотки определяют дважды в неделю, а дозу препарата при необходимости изменяют каждые 2–4 нед. Основное побочное действие кальцитриола — гиперкальциемия, которая особенно выражена при поражениях костей, вызванных накоплением алюминия. Если прием малых доз кальцитриола вызывает гиперкальциемию, его назначают в/в (1,0–2,5 мкг 3 раза в неделю), что более эффективно подавляет гиперпаратиреоз и вызывает менее выраженную гиперкальциемию (*N. Engl. J. Med., 321:274, 1989).*
3. **Паратиреоэктомия** нередко необходима при тяжелом гиперпаратиреозе (*Am. J. Med.* 84:23, 1988). Чтобы подтвердить предположительный диагноз фиброзного остеита и исключить поражения, вызванные накоплением алюминия, необходима биопсия кости. Паратиреоэктомия показана при следующих состояниях: (1) выраженная устойчивая гиперкальциемия (при условии, что исключены другие ее причины), (2) зуд, не прекращающийся в условиях проведения диализа и медикаментозной терапии, (3) прогрессирующая эктопическая кальцификация, (4) сильные боли в костях или патологические переломы и 5) кальцифилаксия (ишемические некрозы кожи или мягких тканей; вызванные кальцификацией сосудов). После паратиреоэктомии увеличивается опасность токсического воздействия алюминия, поэтому для связывания фосфора назначают исключительно карбонат кальция.
4. **Лечение интоксикации алюминием.** Если установлено, что поражение костей вызвано накоплением алюминия, необходимо даже в отсутствие клинических симптомов исключить прием фосфат-связывающих препаратов, содержащих алюминий. При клинически выраженной алюминиевой интоксикации, подтвержденной при биопсии, назначают дефероксамин, в виде в/в инфузии 1–3 г в течение 2 ч 1 раз в неделю. Препарат способствует удалению из крови алюминия при диализе и на 6–12 мес улучшает состояние больного. К побочным эффектам относятся тошнота, рвота, артериальная гипотония, катаракта и другие расстройства зрения, а также предрасположенность к бактериемии и мукорозу.

Диализ и трансплантация почки

Когда ХПН достигает стадии, в которой корректировать метаболические нарушения консервативными методами уже невозможно, появляются симптомы уремии и необходимо лечение, направленное на замещение функции почек. Показания к диализу у больных ХПН аналогичны таковым при ОПН (см. разд. «Острая почечная недостаточность», п. **IV.Б**). Существует ряд экстракорпоральных методов лечения.

I. **Гемодиализ.** Метод основан на диффузии растворенных в сыворотке низкомолекулярных веществ через полупроницаемую мембрану. Избыточное количество жидкости удаляют из крови путем ультрафильтрации (см. п. **III.А**). Для проведения гемодиализа необходимо подготовить сосудистый доступ для забора и возврата крови. В качестве временного доступа используют венозный катетер, установленный в подключичную или бедренную вену. Для создания постоянного доступа накладывают артерио-венозный анастомоз или шунт из синтетических материалов (например из политетрафторэтилена). Поскольку перед началом диализа место наложения шунта должно зажить, шунтирование выполняют, пока клиренс креатинина еще не упал ниже 10–15 мл/мин. Частота и длительность процедур гемодиализа, а также тип аппарата «искусственная почка» зависят от уровня метаболизма, от питания и ОЦК. Больным на гемодиализе увеличивают содержание белка в диете до 1–1,2 г/кг/сут. Необходимо также регулировать прием воды с тем расчетом, чтобы прирост веса между сеансами диализа составлял около 2 кг. С началом лечения гемодиализом потребность в гипотензивных препаратах обычно исчезает, во всяком случае в дни диализа их нужно отменять. Гемодиализ может вызывать следующие осложнения.

   А. **Острое кровотечение и коагулопатии** могут возникать как следствие системной антикоагулянтной терапии, необходимой при проведении гемодиализа. В таких случаях следует свести к минимуму применение гепарина или назначить перитонеальный диализ. Если у больного с уремией развилась массивная геморрагия, то назначают вазопрессин (десмопрессин-ацетат, 0,3 мкг/кг в 50 мл физиологического раствора в/в каждые 4–8 ч; 1 мкг препарата соответствует 4 МЕ вазопрессина) эстроген (0,6 мг/кг/сут в/в в течение 5 сут) или десмопрессин-ацетат в виде капель в нос, 3 мкг/кг каждые 4–6 ч (см. гл. 14).

   Б. **Синдром нарушенной осмолярности** иногда возникает во время первых сеансов гемодиализа у больных с выраженной уремией. Синдром обусловлен отеком мозга вследствие быстрого снижения осмолярности плазмы и проявляется тошнотой, рвотой и головной болью, а изредка – спутанностью сознания и судорогами. Чтобы предупредить это осложнение или снизить его выраженность, первые процедуры диализа проводят при небольшой скорости кровотока через искусственную почку или уменьшают продолжительность сеансов.

   В. **Перикардит** также иногда развивается при проведении гемодиализа, и его необходимо отличать от уремического перикардита. В случае диализного перикардита увеличивают число сеансов гемодиализа до 6–7 в неделю. Если это не приносит успеха или имеются признаки тампонады сердца, показана перикардэктомия. Применение антикоагулянтов во время гемодиализа должно быть сведено к минимуму;

иногда их приходится временно отменять до полного устранения признаков перикардита.

Г. **Артериальная гипотония** во время проведения гемодиализа может быть обусловлена различными причинами, в том числе уменьшением ОЦК, низким содержанием натрия в диализирующем растворе (диализате), применением перед гемодиализом гипотензивных средств, аллергическими реакциями во время процедуры, непереносимостью ацетатного диализата, ухудшением сократимости левого желудочка, а также вегетативными нарушениями. В число срочных лечебных мер входят инфузия физиологического раствора, уменьшение скорости тока крови через диализатор и уменьшение скорости ультрафильтрации. Необходимо исключить другие возможные причины снижения АД, в частности инфаркт миокарда, тампонаду сердца, сепсис и кровотечение. Больным, не переносящим ацетатный диализат, процедуру проводят с использованием бикарбонатного диализата.

Д. **Осложнения в результате манипуляций на сосудах**

1. **Инфекция** иногда имеет локальные или общие проявления, но нередко протекает бессимптомно. Если из крови высеяна бактериальная культура, необходимо срочно назначить антибиотики в/в. Тщательное физикальное и ультразвуковое исследования позволяют выявить абсцесс в области наложения шунта. Абсцесс дренируют и производят посев его содержимого. Не дожидаясь результатов бактериологического исследования, начинают лечение антибиотиками, воздействующими на стафилококковую флору; антибактериальную терапию проводят не менее 4 нед. Инфицированные шунты часто приходится удалять.
2. **Тромбоз артерио-венозного шунта** устраняют, выполнив тромбэктомию с помощью баллонного катетера. Сразу после удаления сгустка сосудистый доступ можно использовать вновь.

Е. **Диализная деменция** — прогрессирующий синдром, обусловленный накоплением алюминия в ЦНС. Частый симптом этого нарушения — прерывистая, несвязная речь. Возможность токсического действия алюминия заставляет регулярно измерять его содержание в крови и диализате, а также с осторожностью применять фосфат-связывающие препараты, содержащие алюминий. В ряде случаев лечение хелирующими средствами, например дефероксамином, замедляет или прекращает прогрессирование деменции.

II. **При перитонеальном диализе** в качестве диализной мембраны используют брюшину больного. Метод может быть применен для неотложного лечения ОПН; временный перитонеальный катетер устанавливают в палате. Постоянный катетер имплантируют хирургическим путем. Растворенные в крови вещества поступают в диализат путем диффузии. Скорость выведения жидкости регулируют, добавляя к диализату глюкозу для создания осмотического градиента. Как правило, концентрация глюкозы составляет 1,5—4,25 г%. Более высокое содержание глюкозы и частая смена диализата ускоряют выведение жидкости. Обычно в брюшную полость через катетер вводят 2 л диализата, оставляют его на время, необходимое для выравнивания осмотического давления раствора и плазмы, после чего удаляют. У больных с ОПН диализат можно менять каждый час. При **постоянном амбулаторном перитонеальном диализе** больной сам меняет диализат 4—5 раз в сутки. Модифицированная процедура — постоянный циклический перитонеальный диализ — предусматривает использование автоматического насоса для проведения диализа во время сна. Перитонеальный диализ не рекомендуется проводить

лицам, недавно перенесшим операцию на брюшной полости, а также больным со спайками в брюшной полости после перенесенных ранее операций. На всех этапах диализа обязательна строгая стерильность. Перитонеальный диализ менее эффективен, чем гемодиализ, и не может широко применяться у больных с высоким уровнем катаболизма. Перитонеальный диализ обладает и рядом преимуществ: он не требует системной антикоагулянтной терапии, относительно мало влияет на сердечно-сосудистую систему, не вызывает резких изменений АД и электролитного баланса, по сравнению с гемодиализом более удобен для больного. Перитонеальный диализ может вызывать следующие осложнения.

А. Инфекции – наиболее опасное осложнение перитонеального диализа. Может развиться перитонит или инфекция кожи и подкожной клетчатки по ходу катетерного канала. Перитонит обычно возникает вследствие нарушения стерильности во время смены диализата. В большинстве случаев перитонит не дает тяжелых проявлений; лечение проводят амбулаторно, причем начинает его сам больной. Диализат сохраняют для посева. Лечение начинают с экстренной, двукратной смены диализата; в дальнейшем ее проводят каждые 1–2 ч до прекращения боли в животе. После двух экстренных смен диализата в него добавляют антимикробные препараты и гепарин (500 МЕ/л). Следует проводить тщательный мониторинг водного баланса и так регулировать концентрацию диализата, чтобы предотвратить гипер- или дегидратацию. Дальнейшее лечение сводится к проведению обычных процедур диализа в течение 10 сут. Антибактериальная терапия должна быть направлена на подавление банальной микрофлоры кожи, в первую очередь стафилококка. Нередко назначают интраперитонеальное введение цефалоспоринов или комбинацию гентамицина и ванкомицина (табл. 11–4). Госпитализация показана при явных признаках сепсиса, неэффективности амбулаторного лечения или рецидивах перитонита, а также при подозрении на прободение органов брюшной полости или развитие абсцесса. Инфицирование канала или места выхода катетера тоже вызывается микрофлорой кожи, но обычно плохо поддается лечению: нередко приходится удалять катетер и временно применять гемодиализ до полного подавления инфекции.

Б. Гипергликемия может возникать в результате всасывания глюкозы из диализата. При необходимости назначают простой инсулин, который добавляют непосредственно в диализат (например 2 МЕ на 2 л 1,5% глюкозы, 6 МЕ на 2 л 4,25% глюкозы). Больным сахарным диабетом всю дозу инсулина можно вводить интраперитонеально. Перевод с п/к введения инсулина на интраперитонеальное лучше проводить в условиях стационара, где можно обеспечить тщательный мониторинг уровня глюкозы крови и мочи. Первоначально суточную дозу инсулина делят на число сеансов в сутки и вводят ее в виде простого инсулина дробно при каждой процедуре смены диализата. Необходимо иметь в виду, что подобным больным суточную дозу инсулина следует увеличивать с учетом количества глюкозы, содержащейся в диализате (см. выше). Инсулин вводят с соблюдением строгой стерильности, чтобы избежать инфицирования и перитонита.

В. Потеря белка при перитонеальном диализе иногда значительна, поэтому следует увеличивать его потребление до 1,2–1,4 г/кг/сут.

III. Ультрафильтрация и гемофильтрация позволяет выводить большое количество жидкости, но не метаболитов. Эти методы применяют для удаления воды у больных с почечной недостаточностью, сопровождающейся гипергидратацией, если нет необходимости в диализе.

А. **Ультрафильтрацию** осуществляют с помощью той же техники, что и гемодиализ. Насосом подают кровь больного в колонки, но диализат не применяют. Изменяя градиент трансмембранного давления, получают и удаляют ультрафильтрат плазмы. Поскольку за короткое время удаляется большое количество воды, часто возникает артериальная гипотония. Ультрафильтрацию применяют как самостоятельный метод лечения или в сочетании с гемодиализом.

Б. **Постоянную артерио-венозную гемофильтрацию (гемодиафильтрацию)** осуществляют с помощью высокопроницаемой мембраны, через которую фильтруется кровь, поступающая из бедренной или периферической артерии. Отфильтрованная кровь возвращается в бедренную или периферическую вену. Кровь движется по системе под действием АД больного: механический насос не используют. Больные, особенно с нарушениями гемодинамики, переносят постоянную гемофильтрацию лучше, чем ультрафильтрацию, так как жидкость при гемофильтрации выводится медленнее. Еще одно преимущество метода — простота оборудования. Однако приходится длительно вводить больным гепарин; кроме того, они фактически прикованы к постели. Для коррекции возможных нежелательных изменений ОЦК необходим тщательный мониторинг водного баланса. Удаление из организма воды требует ее возмещения введением растворов. Длительную гемофильтрацию можно проводить только в палатах или блоках интенсивной терапии.

IV. **Трансплантацию почки** выполняют все успешнее благодаря совершенствованию способов подбора донора, иммуносупрессивной терапии и лечения реакции отторжения трансплантата. Выживаемость при пересадке трупной почки — 87%, а при пересадке почки от родственника — 98% (*Mayo Clin. Proc.* 61:523, 1986). Трансплантация — единственный метод лечения, который возвращает больного с терминальной почечной недостаточностью к нормальной жизни. Ниже представлены отдельные аспекты терапии при пересадке почек.

А. **Подготовка к трансплантации** заключается в определении функции сердечно-сосудистой системы, выявлении морфологических нарушений мочевыводящего тракта, санации очагов инфекции (в том числе полости рта), типировании системы HLA реципиента и определении титра антител к потенциальной донорской почке. Определение этих антител, а также совместимости группы крови донора и реципиента в большинстве случаев предупреждает развитие криза отторжения.

Б. **Иммуносупрессивная терапия** после трансплантации проводится для предупреждения реакции отторжения. Схемы иммуносупрессии разнообразны, выбор вида лечения зависит от типа трансплантата (трупная или донорская почка). Чаще всего комбинируют преднизон с циклоспорином или азатиоприном, однако некоторые схемы предусматривают сочетание всех трех препаратов. Применение циклоспорина привело к повышению выживаемости после трансплантации трупной почки на 10–20% и уменьшению частоты кризов отторжения. Токсическое действие препарата проявляется главным образом острой и хронической почечной недостаточностью. Повышение уровня креатинина крови у больных, получающих циклоспорин, обычно свидетельствует или о реакции отторжения, или о нефротоксическом действии препарата. Острое нефротоксическое действие часто заставляет снизить дозу циклоспорина или отменить его. Изредка под влиянием циклоспорина развиваются нарушения, напоминающие гемолитико-уремический синдром и приводящие к значительному повреждению

Таблица 11-4. Интраперитонеальное введение антибиотиков при перитонеальном диализе

Антибиотик	Насыщающая доза	Поддерживающая доза (мг/л)
Цефазолин	500 мг/л и/п	125
Цефалотин	500 мг/л и/п	125
Ванкомицин	1 г в/в	25
Гентамицин	2 мг/кг в/в	6–8
Тобрамицин	2 мг/кг в/в	6–8
Ампициллин	500 мг/л и/п	50

и/п - интраперитонеально

трансплантата. Постоянное нефротоксическое действие ведет к необратимому интерстициальному фиброзу. Другие побочные эффекты циклоспорина — артериальная гипертония, гиперкалиемия, предрасположенность к лимфопролиферативным злокачественным новообразованиям, тремор, судорожные припадки и гепатотоксичность. Разработаны способы определения концентрации циклоспорина в крови, причем установлено, что с повышением концентрации частота осложнений возрастает. Циклоспорин превращается в печени. Одновременное применение других лекарственных средств может изменить метаболизм препарата: эритромицин и кетоконазол его повышают, а фенитоин уменьшает. Эти влияния нужно учитывать при подборе дозы циклоспорина.

В. Реакция отторжения трансплантата может быть острой или хронической. Она проявляется повышением уровня креатинина крови, болезненностью трансплантата и снижением диуреза. Необходимо исключить другие причины поражения почки, в частности уменьшение ОЦК, обструкцию мочевыводящих путей, нарушение кровоснабжения почки, нефротоксическое действие лекарственных средств. Диагностика отторжения трансплантата требует морфологического исследования биоптата. Желательно, чтобы лечение проводилось в специализированных отделениях.

1. **Острое клеточное отторжение** обычно вызывает лимфоцитарную интерстициальную инфильтрацию, сопровождаемую деструкцией эпителиальных клеток. Обычно острое отторжение излечимо. Применяемая в настоящее время терапия предусматривает назначение метилпреднизолона в высоких дозах в/в, введение антилимфоцитарного глобулина и моноклональных антител к Т-лимфоцитам.
2. **Хроническое отторжение** характеризуется фиброзом интерстиция, атрофией канальцев и пролиферацией интимы артерий и обычно приводит к недостаточности трансплантата спустя несколько месяцев или лет. Специфической терапии не существует. Больные нуждаются в консервативном лечении ХПН.

Г. Инфекция — наиболее частая причина осложнений и смерти после трансплантации. Предположительный диагноз инфекционных осложнений ставят при возникновении у больного лихорадки (см. гл. 13).

Почечнокаменная болезнь

I. Клинические проявления почечнокаменной болезни (нефролитиаза) — гематурия, предрасположенность к инфекционным заболеваниям мочевыводящих путей и боль (обычно в пояснице) при прохождении камня. Иногда камни выявляют случайно при рентгенологическом обследовании. Двусторонняя закупорка мочевыводящего тракта камнями в ряде случаев ведет к олигурии и ОПН.

II. Диагностика почечнокаменной болезни при остром приступе боли в поясничной области, сочетающейся с гематурией, основывается на результатах обзорной рентгенографии брюшной полости в прямой проекции, так как в большинстве случаев камни рентгенопозитивны. Исключение составляют цистиновые камни со средней контрастностью, и рентгенонегативные уратные камни. При тяжелом приступе и подозрении на обструкцию мочевыводящих путей показана срочная экскреторная урография. Ее применят также для выявления анатомических особенностей почек и мочевыводящего тракта. Необходимо определить pH мочи, установить, не содержит ли она кристаллов, и произвести посев. Обязательно также определение электролитов, креатинина, кальция, мочевой кислоты и фосфора сыворотки. Отошедшие камни сохраняют для анализа их состава. Тактика по завершении почечной колики зависит от химического состава камня. Неясно, следует ли изучать метаболизм при отхождении единственного кальциевого камня, однако повторяющиеся приступы почечной колики с отхождением кальциевых камней требуют исследования факторов, влияющих на кальциевый обмен. При ином составе камней показано тщательное обследование после первого приступа почечной колики: определяют уровень паратиреоидного гормона и суточную экскрецию уратов, оксалатов, цитратов, креатинина, натрия, мочевины и цистина. В дальнейшем проводят ежегодное рентгенологическое исследование органов брюшной полости для оценки темпов роста камней и выявления вновь образовавшихся конкрементов, а также повторное исследование метаболизма для оценки эффективности терапии.

III. Лечение. В остром периоде проводят обезболивание и вводят большое количество жидкости. Камни, затрудняющие отток мочи или вызывающие воспаление, следует удалять. После отхождения камня лечение должно быть направлено на предупреждение камнеобразования. В большинстве случаев основной метод лечения — обильное питье для поддержания интенсивного выделения мочи (> 2,5 л/сут) и диетические ограничения. Вопросы патогенетической терапии обсуждаются ниже.

A. На долю кальциевых камней приходится около 80% всех случаев нефролитиаза. Кальциевые камни состоят из оксалата и фосфата кальция. Обычно у больных с кальциевыми камнями выявляют гиперкальциурию, которая может быть идиопатической или возникает вторично при некоторых патологических состояниях. У больных с гиперурикозурией кальциевые камни могут образовываться на кристаллах мочевой кислоты даже в отсутствие гиперкальциурии (см. п. **III.B**). Образованию кальциевых камней способствуют также гипероксалурия (часто наблюдаемая при воспалительных заболеваниях кишечника), дистальный почечный канальцевый ацидоз, губчатая почка и саркоидоз.

1. **Гиперкальциурия** — экскреция кальция > 4 мг/кг/сут при нормальном (800—1000 мг/сут) поступлении его в организм — может быть

следствием повышенного всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте, нарушения реабсорбции кальция в почечных канальцах или выраженной резорбции костей, как это происходит, например, при первичном гиперпаратиреозе. Лечение начинают с ограничения кальция в диете до 500 мг/сут, белка — до 1 г/кг/сут и приема большого количества жидкости. Следует потреблять не более 10 г поваренной соли в сутки; благоприятное действие может иметь более строгое ее ограничение — до 6 г/сут (*Kidney Int.* 34:544, 1988). Если одни лишь диетические мероприятия неэффективны, дополнительно назначают тиазидные диуретики (гидрохлортиазид, 25—50 мг внутрь 2 раза в сутки), увеличивающие реабсорбцию кальция и нередко способствующие клиническому улучшению. Для подтверждения того, что экскреция кальция в результате назначенной терапии снизилась, и при этом не возникло нарушений в содержании электролитов сыворотки, необходим тщательный мониторинг этих показателей.

2. **Гиперпаратиреоз,** осложненный нефролитиазом, требует паратиреоэктомии.
3. **Гипероксалурия** (экскреция оксалатов с мочой > 0,7 мг/кг/сут) требует ограничения приема оксалатов с пищей.
4. **Гипоцитратурия.** У больных с кальциевыми камнями содержание в моче цитрата (тормозящего образование кристаллов оксалата кальция) часто бывает сниженным. Обычно эффективно лечение цитратом калия, 20 мэкв внутрь 3 раза в сутки.

Б. Уратные камни формируются при усиленном образовании в организме мочевой кислоты (экскреция мочевой кислоты > 11 мг/кг/сут), уменьшенном выделении мочи и постоянном сдвиге ее pH в кислую сторону. Терапия включает поддержание диуреза более 2 л/сут с помощью обильного питья и ощелачивание мочи до pH 6,5—7,0 путем применения основных растворов (например раствора Шола, 20 мл внутрь 2—3 раза в сутки). Чтобы подобрать правильную дозу принимаемых внутрь основных растворов, больного следует обучить измерению pH мочи в домашних условиях. Если это невозможно, показано назначение аллопуринола, 300 мг внутрь 1 раз в сутки. Следует избегать назначения пробенецида и других средств, усиливающих выделение уратов, так как под их влиянием повышается вероятность образования уратных и кальциево-оксалатных камней.

В. Цистиновые камни возникают вследствие врожденного нарушения транспорта аминокислот с последующей цистинурией. Микроскопическое исследование выявляет гексагональные кристаллы цистина. Лечение включает поддержание диуреза не менее 3 л/сут и ее ощелачивание до pH более 7,5 с помощью раствора Шола, 30 мл внутрь 4 раза в сутки. Если эти меры не помогают, назначают пеницилламин, 1—2 г/сут внутрь, который, однако, часто вызывает побочные эффекты, в частности нефротоксичность, аллергические реакции и нарушения формулы крови (см. гл. 24).

Г. Смешанные камни образуются при высоких значениях pH мочи, отражающих присутствие в ней микроорганизмов, способных расщеплять мочевину (например *Proteus mirabilis).* Антибактериальная терапия оказывает действие только после удаления инфицированных камней.

12 Антимикробные лекарственные средства

В. Фрейзер
У. Дунаган

Сокращения:

ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
СМЖ	спинномозговая жидкость
ТМП/СМК	триметоприм/сульфаметоксазол
spp.	виды микроорганизмов

Принципы антимикробной терапии

Назначение антимикробных средств. Вопрос о проведении антимикробной терапии должен быть тщательно продуман. Многие препараты дают серьезные побочные эффекты и, кроме того, дорого стоят. Широкое применение антибиотиков ведет к распространению устойчивых форм микроорганизмов. Вероятность появления таких форм можно уменьшить рациональным проведением антибиотикотерапии. При выборе схемы лечения следует учитывать ряд факторов.

I. **Выбор лекарственных средств для начальной терапии.** Обычно в начале лечения возбудитель неизвестен, поэтому терапия носит эмпирический характер и должна быть направлена против наиболее вероятных возбудителей. В дальнейшем терапия может быть изменена в соответствии с течением заболевания и данными лабораторных исследований.

А. **Бактериоскопия мазков, окрашенных по Граму.** Прежде всего весь потенциально инфицированный материал должен быть окрашен по Граму. Тщательное бактериоскопическое исследование зачастую позволяет быстро поставить предварительный микробиологический диагноз и может помочь в интерпретации результатов посева.

Б. При назначении эмпирической терапии необходимо учитывать **местные особенности**, поскольку чувствительность возбудителей широко варьирует среди различных групп населения и в разных больницах.

В. **Посев** проводят для идентификации и определения чувствительности возбудителя. Материал, полученный для посева, необходимо сразу же доставить в лабораторию, поскольку промедление может привести к гибели чувствительных к внешним воздействиям микроорганизмов и росту загрязняющей образец микрофлоры. Если есть подозрения, что в образце присутствуют труднокультивируемые микроорганизмы, то нужно проконсультироваться с работниками микробиологической лаборатории, чтобы обеспечить соответствующие условия транспортировки и культивирования. Материал, в котором могут присутствовать анаэробные микроорганизмы, необходимо хранить в бескислородной среде, а посев провести как можно скорее.

Г. **Проверка чувствительности возбудителей к антимикробным средствам** — это важнейшая предпосылка правильного выбора препарата. Обычно применяют метод диффузии в агаре (с использованием дисков). При тяжелых инфекциях (например при бактериальном эндо-

кардите) необходимо определить подавляющую и бактерицидную концентрации препарата. Самая низкая концентрация лекарственного вещества, при которой подавляется рост возбудителя, называется **минимальной подавляющей концентрацией,** а самая низкая концентрация, при которой погибает 99,9% патогенных микроорганизмов, — **минимальной бактерицидной концентрацией.** У бактерицидных препаратов значения этих показателей обычно близки. Антибактериальную активность крови больного, получающего антибактериальные препараты, определяют по **бактерицидному титру сыворотки.** Уничтожение возбудителя, находящегося в крови, обычно достигается при максимальном бактерицидном титре 1:8 и выше (*N. Engl. J. Med.* 312:968, 1985).

Д. Сыворотку, взятую **в остром периоде заболевания,** сохраняют, если сразу не удается установить возбудителя. Ее хранят в замороженном виде до анализа пробы, взятой у выздоравливающего больного. Диагностическое значение может иметь высокий титр антител к микроорганизму или его изменение в последней пробе, особенно при пневмониях, вызванных атипичными возбудителями, системных микозах (например гистоплазмозе или кокцидиоидомикозе), инфекционном васкулите, вирусных и паразитарных инфекциях.

II. По состоянию больного определяют, насколько срочно следует начать терапию, и выбирают способ введения препаратов и схему лечения. Необходимо быстро выявить имеющиеся нарушения гемодинамики и иммунитета, а также оценить тяжесть заболевания и возможность его быстрого прогрессирования.

А. Время начала лечения. Если состояние больного тяжелое или существует угроза для жизни, лечение начинают сразу после взятия материала для посева. При менее тяжелом состоянии назначение антимикробных средств имеет смысл отсрочить на несколько дней до идентификации и определения чувствительности возбудителя. Это позволяет избежать побочного действия эмпирически назначенных препаратов. Больным с лихорадкой у которых имеется нейтропения, была удалена селезенка или есть другие нарушения иммунитета, показана **экстренная терапия.** Лечение должно быть начато немедленно при сепсисе, менингите и быстропрогрессирующих анаэробных или некротизирующих инфекциях.

Б. Путь введения. При тяжелых инфекциях препараты вводят в/в, а в менее серьезных случаях — в/м или внутрь. Последний способ применяется при условии хорошей переносимости и обеспечения достаточной концентрации препарата в очаге инфекции.

В. Назначение бактерицидных и бактериостатических средств. При нарушениях иммунитета и угрожающих жизни инфекциях показана бактерицидная терапия. Бактерицидные препараты применяют также при инфекциях, сопровождающихся локальными нарушениями защитных механизмов, например при эндокардите, менингите и остеомиелите. Прочие инфекции можно с успехом лечить как бактерицидными, так и бактериостатическими препаратами (*Infect. Dis. Clin. North Am.* 3:389, 1989).

Г. Сопутствующие заболевания печени и почек. Антимикробные препараты метаболизируются и выводятся главным образом почками или печенью. Некоторые антибиотики, например аминогликозиды, выводятся почками, поэтому при почечной недостаточности их доза должна быть уменьшена (см. прилож. Г). Аналогично, при тяжелых заболеваниях печени необходимо уменьшить дозу препаратов, превращаю-

щихся в печени и выводимых с желчью. В последнем случае предпочтительно назначать препараты, выводимые с мочой. У больных с сопутствующими заболеваниями печени и почек необходимо измерять концентрацию лекарственных веществ в крови.

Д. Беременность и послеродовый период. Применение всех антимикробных средств во время беременности небезопасно. Чаще всего используют пенициллины и цефалоспорины. Тетрациклин и хинолоны противопоказаны. Сульфаниламидные препараты и аминогликозиды лучше заменять другими средствами. У беременных объем распределения лекарственных веществ повышен, поэтому дозы антимикробных средств приходится увеличивать. Большинство антимикробных средств, применяемых в терапевтических дозах, проникают в молоко, поэтому при лактации их назначают с осторожностью.

III. Взаимодействие лекарственных веществ. При назначении нового препарата нужно учитывать возможность его несовместимости с другими препаратами в растворе или in vivo (см. прилож. Б).

IV. Комбинированная антимикробная терапия. При тяжелых инфекциях назначение нескольких препаратов оправдано, если: (1) возбудитель неизвестен; (2) чувствительность предполагаемого возбудителя к антимикробным средствам варьирует; (3) ожидание результатов посева и определения чувствительности возбудителя увеличивает риск осложнений и может привести к смертельному исходу. Комбинированное применение антимикробных препаратов особенно показано в следующих ситуациях: (1) для достижения синергизма (например при энтерококковом эндокардите или сепсисе, вызванном грамотрицательной микрофлорой, у больных с нейтропенией); (2) при лечении инфекций, вызванных полимикробной флорой (например в случае перитонита, вызванного прободением внутреннего органа); (3) для профилактики устойчивости микроорганизмов (например, при туберкулезе или инфекциях, вызванных бактериями рода *Pseudomonas*). Сочетания антимикробных препаратов следует тщательно продумывать, поскольку при совместном применении может повышаться их токсичность, проявляться фармакологический антагонизм и развиваться устойчивая микрофлора.

V. Продолжительность лечения. Лечение острой неосложненной инфекции должно продолжаться не менее 72 ч после нормализации температуры и улучшения состояния. При некоторых локализациях инфекционного процесса (эндокардит, септический артрит, остеомиелит) необходима более длительная терапия. Для оценки эффективности лечения следует периодически проводить микробиологический анализ проб, взятых из очага инфекции.

Антибактериальные средства

I. В группу β-лактамных антибиотиков входят пенициллины, цефалоспорины, цефамицины, оксабета-лактамы, карбапенемы и монобактамы. Эти антибиотики обладают высокой эффективностью. Они связываются с белками клеточной мембраны бактерий и. подавляют синтез клеточной стенки. Устойчивость к β-лактамам может развиваться в результате структурных изменений клеточной стенки и нарушения связывания антибиотика или вследствие синтеза бактериальных ферментов — β-лактамаз, инактивирующих антибиотик.

А. Пенициллины остаются одними из наиболее эффективных и наименее

токсичных препаратов; они являются препаратами выбора в лечении инфекций, вызванных чувствительными к ним возбудителями. Большинство пенициллинов быстро выводится с мочой, поэтому при почечной недостаточности их дозу необходимо уменьшать. **Пробенецид** (500 мг внутрь каждые 6 ч) нарушает канальцевую секрецию пенициллинов и может быть использован для замедления их выведения. Наиболее частое побочное действие пенициллинов — **гиперчувствительность,** которая проявляется лихорадкой, сывороточной болезнью, эозинофилией или анафилаксией (*Ann. Intern. Med.* 107: 204, 1987). Метаболиты пенициллина ковалентно связываются с белками крови и тканей и оказывают выраженное сенсибилизирующее действие. Все пенициллины имеют одинаковую иммуногенную специфичность, поэтому при аллергии к какому-то одному пенициллину, не следует назначать другие препараты пенициллинового ряда. **Кожную пробу** проводят только тогда, когда аллергическая реакция неотчетлива или может быть вызвана другими препаратами, либо нельзя назначить антибиотики другой группы. Отрицательная реакция свидетельствует о том, что начатое лечение не вызовет сразу анафилаксию, но другие аллергические реакции возникнуть могут, а в будущем при повторном назначении пенициллина не исключено развитие анафилаксии. Необходимость в **десенсибилизации** возникает редко, и ее проводят только в условиях тщательного наблюдения за больным (*J. Allergy Clin. Immunol.* 69:275, 1982). Кумбс-положительная гемолитическая анемия, лейкопения и тромбоцитопения бывают редко. Если доза препарата очень высока, иногда наблюдаются судороги, особенно у больных с почечной недостаточностью. Очень редко развивается интерстициальный нефрит, в основном при применении ампициллина и полусинтетических пенициллинов, устойчивых к пенициллиназам (см. гл. 11).

1. **Пенициллин G** подвергается гидролизу в кислой среде желудка и, как правило, при приеме внутрь неэффективен. Пенициллин G активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных аэробных кокков, не образующих β-лактамазы, а также в отношении многих анаэробов, включая анаэробные кокки и некоторые виды *Clostridium.* Доза зависит от заболевания.
   а. **Водный раствор пенициллина G (в/м или в/в)** обычно применяют в виде калиевой соли (1 млн МЕ содержит 1,7 мэкв K^+); при гиперкалиемии и почечной недостаточности лучше использовать натриевую соль.
   б. **Прокаинпенициллин G** плохо растворим, при в/м введении поддерживается стабильная концентрация в плазме. Препарат используют при гонорее и стрептококковых инфекциях, особенно когда нет уверенности, что больной будет принимать препараты. Противопоказан при гиперчувствительности к прокаину.
   в. **Бензатинпенициллин G (в/м)** — другая плохо растворимая соль. При введении этого препарата поддерживается низкая концентрация пенициллина G в крови в течение 1—3 нед. Его используют только для профилактики ревматизма и лечения сифилиса. Препарат плохо проникает в СМЖ.
2. **Пенициллин V** (250—500 мг внутрь каждые 6 ч) относительно устойчив в кислой среде желудка и поэтому его можно назначать внутрь. Как правило после приема пищи всасывание препарата снижается. Пенициллин V — препарат выбора для приема внутрь при лечении инфекционных заболеваний, вызванных грамположительными ко-

кками, которые не образуют β-лактамазы (например стрептококки группы А).

3. **Полусинтетические пенициллины, устойчивые к пенициллиназам,** показаны для лечения инфекций, вызванных штаммами стафилококка, образующими пенициллиназы. В отношении кокков, не образующих β-лактамазы, они менее активны, чем пенициллин G и пенициллин V. Стафилококки, устойчивые к одному пенициллину данной группы, устойчивы и к любому другому препарату этой же группы, а также к цефалоспоринам. Побочное действие — интерстициальный нефрит, холестаз, повышение активности аминотрансфераз и нейтропения.
   а. **Оксациллин** (1—2 г в/в каждые 4—6 ч) и **нафциллин** (1—2 г в/в каждые 4—6 ч) — лучшие пенициллины этой группы для парентерального введения. Нафциллин выводится с желчью и служит препаратом выбора у больных с нарушенной функцией почек.
   б. **Диклоксациллин** (250—500 мг внутрь каждые 6 ч) по своему действию близок к оксациллину, но лучше всасывается при приеме внутрь, чем клоксациллин или оксациллин. Принимать его следует натощак.
   в. **Метициллин** чаще вызывает интерстициальный нефрит, чем другие полусинтетические пенициллины. Многие врачи избегают применения метициллина.
4. **Пенициллины широкого спектра действия** также относятся к полусинтетическим пенициллинам и действуют на многие грамотрицательные палочки. Их обычно не назначают для лечения стрептококковых инфекций, так как пенициллин G и пенициллин V дешевле и более активны в отношении этих микроорганизмов in vitro.
   а. **Ампициллин** (500 мг внутрь каждые 6 ч в легких случаях; 1,0—2,0 г в/в каждые 4—6 ч при умеренной и тяжелой инфекциях) активен в отношении многих видов энтеробактерий, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria* spp. Однако ампициллин гидролизуется β-лактамазой и поэтому не действует на большинство штаммов *Staphylococcus, Pseudomonas, Enterobacter, Klebsiella* и 20—30% штаммов *H. influenzae.*
   б. **Амоксициллин** (250—500 мг внутрь каждые 8 ч) — аналог ампициллина, практически не отличающийся от него по спектру действия. Амоксициллин реже, чем ампициллин, вызывает диарею, но менее эффективен при бактериальной дизентерии.
5. **Карбокси- и уреидопенициллины** — антибиотики широкого спектра действия, применяемые в основном для лечения инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* и другими грамотрицательными палочками. Они характеризуются более широким спектром действия в отношении грамотрицательных микроорганизмов, чем ампициллин, и активны в отношении многих штаммов *Bacteroides fragilis.* Все эти антибиотики разрушаются β-лактамазами, образуемыми стафилококками, и не используются в лечении инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus.* При лечении тяжелых инфекций, обусловленных чувствительными к этим препаратам грамотрицательными микроорганизмами, такими как *P. aeruginosa, Enterobacter* spp. и *Serratia,* их можно назначать **в сочетании с аминогликозидами** для достижения синергизма и профилактики появления устойчивых форм. В СМЖ они проникают слабо (10% от уровня в плазме), поэтому ими не рекомендуют лечить менингит. **Проявления побочного действия** такие же, как и у других пенициллинов.

Кроме того, иногда отмечают флебиты, гипокалиемию, а также удлинение времени кровотечения (*Ann. Intern. Med.* 105:924, 1986).

а. Карбоксипенициллины включают **карбенициллин** (5 г в/в каждые 4 ч) и **тикарциллин** (3 г в/в каждые 4–6 ч). Они неактивны в отношении энтерококков и большинства штаммов *Klebsiella*. Карбенициллин и тикарциллин в 1 г содержат 4,7 и 5,2 мэкв Na^+ соответственно, что следует учитывать при их назначении больным, которым противопоказано избыточное введение жидкости.

б. Уреидопенициллины включают **азлоциллин, мезлоциллин** и **пиперациллин** (3 г в/в каждые 4 ч или 4 г в/в каждые 6 ч). Их активность в отношении энтерококков почти такая же, что и ампициллина. Кроме того, мезлоциллин и пиперациллин активны in vitro в отношении большинства штаммов *Klebsiella*. Уреидопенициллины могут подавлять рост штаммов *P. aeruginosa*, устойчивых к карбоксипенициллинам. Если же штаммы чувствительны к карбоксипенициллинам, то уреидопенициллины не имеют перед ними заметных преимуществ.

в. **Инданилкарбенициллин** (1–2 таб внутрь каждые 6 ч) — производное карбенициллина для приема внутрь; эффективен при инфекциях мочевыводящего тракта, вызванных *Pseudomonas* spp. и некоторыми другими устойчивыми к ампициллину микроорганизмами. Концентрация препарата в сыворотке низка, поэтому его нельзя использовать для лечения системных инфекций.

6. **Амдиноциллин** высокоактивен in vitro в отношении многих грамотрицательных палочек, но не действует на грамположительные кокки, *Pseudomonas* spp. и анаэробные микроорганизмы. Амдиноциллин, один или в сочетании с другими препаратами, по-видимому, не имеет преимуществ перед другими антибиотиками.

Б. **Цефалоспорины, цефамицины и оксабета-лактамы.** Существует несколько поколений антибиотиков, каждое из которых объединяет препараты, близкие по спектру действия и фармакокинетике. **Ни один из этих антибиотиков не применяют для лечения энтерококковых инфекций.** Каждое новое поколение более активно в отношении грамотрицательных палочек, но одновременно менее активно в отношении грамположительных микроорганизмов. Широкое применение цефалоспоринов второго и третьего поколений сопровождается появлением все новых устойчивых бактерий (*J. Infect. Dis.* 151:399, 1985). Нередко встречается перекрестная устойчивость к другим β-лактамам. Устойчивость особенно распространена среди *Enterobacter, Pseudomonas, Acinetobacter, Serratia* и индолположительных штаммов *Proteus*. Когда возбудителями являются эти бактерии, рекомендуется комбинировать цефалоспорины с аминогликозидами. **Побочные эффекты** цефалоспоринов включают реакции **гиперчувствительности** (при аллергии к пенициллинам цефалоспорины тоже нередко вызывают аллергические реакции), флебиты (при в/в введении), инфильтраты в месте введения (при в/м применении) и диарею. Цефалоспорины, в молекулу которых входят N-метилтиотетразольная группа (цефамандол, цефоперазон, цефотетан и моксалактам), могут вызывать коагулопатию, нарушая синтез витамин К-зависимых факторов свертывания. Это побочное действие устраняется назначением витамина К. Прием алкоголя во время лечения цефалоспоринами, содержащими N-метилтетразольную группу, может вызвать такую же реакцию, как прием его на фоне дисульфирама. Большинство цефалоспоринов выводится почками, поэтому при почечной недостаточности их дозу уменьшают.

1. **Цефалоспорины первого поколения** активны в отношении большинства грамположительных кокков, в том числе штаммов, образующих β-лактамазы, а также в отношении грамотрицательных палочек, которые вызывают большинство внебольничных инфекций, в том числе *Escherichia coli* и *Klebsiella* spp. Однако *B. fragilis, P. aeruginosa* и *Enterobacter* spp. как правило устойчивы к этим препаратам, так же, как и устойчивые к метициллину стафилококки. Ни один из антибиотиков этой группы не проникает через оболочки мозга в концентрации, достаточной для лечения менингита.
   а. **Цефалотин, цефапирин и цефрадин** (1–2 г в/в каждые 4–6 ч) обладают сходными фармакокинетикой и побочным действием. Цефрадин применяют внутрь в той же дозе и по тем же показаниям, что и цефалексин (см. п. **I.Б.1.в**).
   б. **Цефазолин** (1–2 г в/в или в/м каждые 8 ч) в отличие от других цефалоспоринов первого поколения достигает в крови более высокой и стабильной концентрации, имеет больший период полувыведения и менее болезнен при в/м введении.
   в. **Цефалексин** (250–500 мг внутрь каждые 6 ч) и **цефадроксил** (1–2 г/сут внутрь в 1 или 2 приема) применяют в основном при инфекциях мочевыводящего тракта; для лечения системных инфекций эти препараты в стандартной дозе обычно не используют, поскольку их концентрация в крови недостаточно высока. Цефалексин в высокой дозе в сочетании с пробенецидом (п. **I.А**) назначают внутрь для лечения остеомиелита и других системных инфекций после проведения в/в терапии в течение 2–4 нед.
2. **Цефалоспорины второго поколения** обладают более широким спектром действия в отношении грамотрицательных палочек по сравнению с цефалоспоринами первого поколения. Антибактериальный спектр их различен, поэтому нужно определять чувствительность к ним выделенных возбудителей. Основным показанием к применению этих препаратов служат инфекции, вызванные грамотрицательными палочками, устойчивыми к цефалотину. **За исключением цефуроксима все цефалоспорины второго поколения плохо проникают в СМЖ, и поэтому их не используют для лечения менингита.**
   а. **Цефамандол** (1–2 г в/м или в/в каждые 4–6 ч) и **цефоницид,** (1–2 г в/м или в/в 1 раз в сутки) in vitro активны в отношении большинства *Enterobacteriaceae* и *H. influenzae.;* в отношении *P. aeruginosa, B. fragilis* или *Serratia marcescens* они неактивны. Цефамандол может оказывать токсическое действие, связанное с наличием N-метилтиотетразольной группы (см. п. **I.Б**). По спектру действия **цефоранид** аналогичен цефамандолу, но менее активен in vitro в отношении *S. aureus* и *H. influenzae;* преимуществ перед другими препаратами этой группы не отмечено.
   б. **Цефуроксим** (0,75–2,0 г в/в каждые 8 ч) имеет такой же спектр действия, как и цефамандол, но более устойчив к β-лактамазам, в том числе к ферментам, образуемым *H. influenzae.* Цефуроксим проникает в СМЖ и накапливается там в концентрации, достаточной для лечения менингита, вызванного чувствительными к этому препарату микроорганизмами. Впрочем, имеющиеся данные свидетельствуют о большей эффективности в этих случаях цефалоспоринов третьего поколения (*J. Pediatr.* 114:1049, 1989).
   в. **Цефуроксим-аксетил** (250 мг внутрь каждые 12 ч) применяют при воспалении среднего уха, инфекциях мочевыводящего трак-

та и некоторых легочных инфекциях, хотя в этих случаях имеет смысл использовать более эффективные и дешевые препараты.

г. **Цефокситин** (1–2 г в/м или в/в каждые 4–8 ч), **цефотетан** (1–3 г в/м или в/в каждые 12 ч) и **цефметазол** (2 г в/в или в/м каждые 6–12 ч) относятся к группе цефамицинов, которые особенно устойчивы к β-лактамазам и активны в отношении *B. fragilis, S. marcescens,* а также образующих β-лактамазу штаммов *Neisseria gonorrhoeae.* Молекулы цефотетана и цефметазола содержат N-метилтиотетразольную группу (см. п. **I.Б**). Антимикробная активность этих препаратов in vitro немного различается, однако никаких существенных различий в их терапевтическом действии не выявлено, поэтому выбор одного из них определяется исключительно стоимостью.

д. **Цефаклор** (250–500 мг внутрь каждые 8 ч) имеет такой же спектр антимикробного действия, как и цефалексин, но более активен в отношении *H. influenzae,* включая штаммы, образующие β-лактамазу. При повторном курсе лечения цефаклором описаны случаи сывороточной болезни, в основном у детей.

3. Цефалоспорины третьего поколения по сравнению с антибиотиками предыдущих поколений более активны in vitro в отношении грамотрицательных палочек и менее активны в отношении грамположительных кокков, особенно *Staph. aureus.* Большинство этих препаратов не действуют на *Pseudomonas* spp., и все они неэффективны при энтерококковых инфекциях, даже в сочетании с аминогликозидами. **Цефалоспорины третьего поколения — препараты выбора для лечения менингита, вызванного грамотрицательными палочками.** Их используют и для лечения других инфекций, вызванных этими же возбудителями, но применение препаратов без строгих показаний может привести к появлению устойчивых микроорганизмов и к суперинфекции энтерококками и другими устойчивыми бактериями. Цефалоспорины третьего поколения не используют для рутинной профилактики инфекционных осложнений в пред- и послеоперационном периоде.

а. **Цефотаксим** (1–2 г в/в каждые 4–8 ч), **цефтизоксим** (1–2 г в/в каждые 6–8 ч), **цефтриаксон** (1–2 г в/в каждые 12–24 ч) и **моксалактам** имеют близкие спектры действия. При почечной недостаточности дозы цефотаксима и цефтизоксима необходимо снижать. Цефтриаксон выводится и с мочой, и с желчью, поэтому его дозу следует уменьшать, только если имеется одновременно и печеночная, и почечная недостаточность. Цефтриаксон показан при гонорее, вызванной штаммами *N. gonorrhoeae,* которые образуют пенициллиназу. Препарат выводится медленно, что облегчает его применение. Моксалактам часто вызывает кровоточивость, поэтому использовать его не рекомендуется.

б. **Цефтазидим** (1–2 г в/в каждые 8 ч) — наиболее активный цефалоспорин в отношении *P. aeruginosa.* По активности в отношении грамотрицательных палочек аналогичен цефотаксиму, однако из всех цефалоспоринов третьего поколения цефтазидим наименее активен в отношении грамположительных кокков.

в. **Цефоперазон** (1–2 г в/в каждые 8–12 ч) менее активен, чем другие цефалоспорины третьего поколения, в отношении большинства грамотрицательных возбудителей. Он плохо проникает в СМЖ, в связи с чем для лечения менингита не применяется. Препарат выводится с желчью, поэтому при тяжелых заболе-

ваниях печени его применяют в меньшей дозе. Молекула цефоперазона содержит N-метилтиотетразольная группа (см. п. **I.Б**).

г. **Цефиксим** (400 мг/сут внутрь, в 1 или 2 приема) — первый антибиотик для приема внутрь среди цефалоспоринов третьего поколения. По активности в отношении стрептококков, *Neisseria* spp., *H. influenzae* и *Branhamella catarrhalis* он близок к другим цефалоспоринам этой группы, однако в отношении стафилококков, анаэробов, представителей родов *Pseudomonas, Enterobacter* и *Acinetobacter* он малоактивен. **При нарушении функции почек дозу препарата следует уменьшать.**

В. Азтреонам (0,5—1,0 г в/в каждые 8—12 ч в легких случаях и 1—2 г в/в каждые 6—8 ч при умеренной и тяжелой инфекциях) — антибиотик из группы монобактамов, который действует исключительно на аэробные грамотрицательные палочки, в частности на большинство штаммов *P. aeruginosa* и *Serratia.* В отношении грамположительных кокков и анаэробов он неактивен. **Азтреонам можно применять для лечения больных с аллергией к пенициллинам, поскольку эти препараты не вызывают явных перекрестных реакций гиперчувствительности** (*Rev. Infect. Dis.* 7 [suppl 4]:S613, 1985). Заметными преимуществами перед другими β-лактамными антибиотиками широкого спектра действия азтреонам не обладает. Возможность его применения вместо аминогликозидов при комбинированной терапии пока не установлена, но **азтреонам не следует назначать вместо аминогликозидов, если необходимо достичь синергизма** (например при лечении энтерококковых инфекций). Лечение азтреонамом может вызвать появление устойчивых к препарату штаммов, причем иногда возникает перекрестная устойчивость к цефалоспоринам третьего поколения.

Г. Имипенем (0,5—1,0 г в/в каждые 6—8 ч) — антибиотик из группы карбапенемов, назначаемый исключительно в сочетании с циластатином (ингибитором метаболизма имипенема). Препарат высокоактивен в отношении многих бактерий, в том числе анаэробов, большинства грамположительных кокков (за исключением *Enterococcus faecium* и устойчивых к метициллину штаммов стафилококков) и грамотрицательных палочек (за исключением *Xanthomonas maltophilia* и некоторых штаммов *Pseudomonas cepacia*). Как и при использовании других β-лактамов, при лечении имипенемом могут появляться устойчивые к нему штаммы; особенно часто возникают устойчивые штаммы *P. aeruginosa.* Предотвращает ли развитие устойчивости одновременное использование аминогликозидов, пока неясно. При почечной недостаточностью препарат назначают в меньшей дозе.

1. **Показания.** Имипенем используют для лечения инфекций, вызванных устойчивыми ко многим антибиотикам микроорганизмами, в том числе некоторыми видами *Enterobacter* и *Acinetobacter;* его также применяют в качестве монотерапии для лечения смешанных аэробно-анаэробных инфекций, когда риск токсического действия комбинированной терапии другими антибиотиками очень высок.
2. **Побочные эффекты** имипенема такие же, как и у пенициллинов; иногда наблюдается перекрестная аллергия с пенициллинами. Чаще, чем при использовании пенициллинов, отмечаются судороги, особенно у больных, предрасположенных к эпилепсии, и при почечной недостаточности.

Д. Ингибиторы β-лактамаз. Клавулановая кислота и сульбактам — это β-лактамы, которые обладают минимальной собственной антибактериальной активностью, но ингибируют многие β-лактамазы, в том

числе образуемые штаммами *Staph. aureus, H. influenzae, E. coli* и *Klebsiella pneumoniae.* Ферменты, образуемые *P. aeruginosa, Serratia* и *Enterobacter* spp., устойчивы к этим препаратам. Штаммы стафилококков, устойчивые к метициллину, нечувствительны и к препаратам, содержащим клавулановую кислоту и сульбактам. Последние плохо проникают в СМЖ, и при лечении менингита их не используют.

1. **Амоксициллин с клавулановой кислотой** (250—500 мг внутрь каждые 8 ч) назначают при инфекциях мочевыводящего тракта, при воспалении среднего уха, синуситах и после укусов животных. По сравнению с амоксициллином этот препарат оказывает более сильное побочное действие на желудочно-кишечный тракт.
2. **Тикарциллин с клавулановой кислотой** (3,1 г в/в каждые 4—6 ч) используют для лечения инфекций, вызванных полимикробной флорой, например инфицированных язв при сахарном диабете.
3. **Ампициллин с сульбактамом** (1,5—3,0 г в/в или в/м каждые 6 ч) используют для лечения неосложненных и внебольничных инфекций органов брюшной полости и таза или при заболеваниях дыхательных путей, вызванных полимикробной флорой.

II. Макролиды и азалиды — бактериостатические антибиотики, для которых характерен большой объем распределения, накопление в тканях в высокой концентрации и **плохое проникновение в СМЖ.** Эти препараты выводятся в основном с желчью и только примерно на 20% — с мочой, поэтому при тяжелых заболеваниях печени их дозу необходимо уменьшать. Макролиды и азалиды **повышают концентрацию в крови теофиллина, карбамазепина, циклоспорина, дигоксина, варфарина** и других лекарственных веществ. Среди побочных эффектов при приеме эритромицина чаще всего отмечаются раздражение слизистой желудка и диарея; у азитромицина и кларитромицина эти эффекты менее выражены.

А. Эритромицин (250—500 мг внутрь каждые 6 ч или 0,5—1,0 г в/в каждые 6 ч) чаще всего используют при аллергии к пенициллинам у больных со стрептококковой или стафилококковой инфекцией. Эритромицин — препарат выбора для лечения инфекций, вызванных *Legionella* и *Mycoplasma* spp.; его используют также при хламидиозе, мягком шанкре и энтерите, вызванном *Helicobacter* (*Campylobacter*). При в/в введении часто отмечаются флебиты. В редких случаях препарат оказывает обратимое ототоксическое действие. Эритромицин-эстолат гепатотоксичен, и для лечения взрослых его не применяют.

Б. Клиндамицин (150—450 мг внутрь каждые 6 ч или 600—900 мг в/в каждые 8 ч) обладает таким же спектром действия в отношении грамположительных бактерий, как и эритромицин. Он активен также в отношении большинства анаэробов, в том числе *B. fragilis;* однако все чаще обнаруживаются устойчивые к нему виды *Bacteroides.* Клиндамицин редко служит препаратом выбора; исключение составляют инфекционные заболевания, вызванные анаэробными микроорганизмами. Препарат хорошо всасывается при приеме внутрь. Среди побочных эффектов чаще всего отмечаются сыпь и диарея. У многих больных развивается **псевдомембранозный колит** (см. гл. 13).

В. Кларитромицин (250—500 мг внутрь каждые 12 ч) — полусинтетический макролид, аналогичный по спектру действия эритромицину, но эффективный также в отношении *Haemophilus influenzae* и *Moraxella (Branhamella) catarrhalis.* Препарат используют для лечения нетяжелых инфекций верхних дыхательных путей и легких, а также поражений кожи и мягких тканей. In vitro кларитромицин активен в отношении микобактерий и может использоваться для лечения инфекций, выз-

ванных нетуберкулезными микобактериями, в частности *Mycobacterium avium intracellulare.* Препарат противопоказан при беременности; у больных с почечной недостаточностью может применяться только в уменьшенной дозе.

Г. **Азитромицин** (250—500 мг внутрь 1 раз в сутки) — азалид; по химическому строению близок к эритромицину, но обладает более широким спектром действия, большим периодом полувыведения, а также лучше проникает в ткани. По спектру действия азитромицин аналогичен кларитромицину, но кроме того, эффективен при инфекциях мочеполовой системы, в частности вызванных *Chlamydia trachomatis.* Азитромицин применяют при инфекциях дыхательных путей, кожи и мягких тканей, а также при цервиците и уретрите, вызванных хламидиями. Препарат не следует назначать одновременно с алкалоидами спорыньи, чтобы избежать эрготизма (отравления спорыньей).

III. **Ванкомицин** (1 г в/в каждые 12 ч) — бактерицидный антибиотик, активный в отношении только грамположительных микроорганизмов.

А. **Показания:** инфекции, вызванные устойчивыми к метициллину стафилококками и другими возбудителями, чувствительными к данному препарату, при аллергии к пенициллинам и цефалоспоринам. Ванкомицин в сочетании с аминогликозидами эффективен при эндокардитах, вызванных энтерококками. Особенно удобно применять ванкомицин для лечения больных на гемодиализе, поскольку после в/в введения 1 г препарата необходимая концентрация его в крови поддерживается в течение 7—10 сут. При приеме внутрь (250—500 мг каждые 6 ч в течение 10 сут) ванкомицин плохо всасывается, поэтому его применяют для лечения диареи, вызванной *Clostridium difficile* (см. гл. 13).

Б. **Применение.** Ванкомицин вводят в/в капельно со скоростью, не превышающей 1 г/ч, чтобы избежать синдрома «красного человека» (см. п. **III.В**). Ванкомицин выводится с мочой, поэтому при почечной недостаточности дозу следует уменьшить. Необходимо постоянно следить за концентрацией препарата в крови, чтобы обеспечить лечебный эффект и в то же время свести к минимуму токсическое действие.

В. **Побочное действие.** Слишком быстрое введение ванкомицина часто приводит к реакциям, связанным с высвобождением гистамина, проявлениями которых бывают поципывание и покраснение кожи лица, шеи и верхней части туловища **(синдром «красного человека»)**, иногда — снижение АД. Могут также возникнуть потеря слуха, кожная сыпь, флебит, озноб, изредка — обратимая нейтропения. Если через 1 ч после в/в инфузии концентрация ванкомицина в сыворотке ниже 50 мкг/мл, **ототоксическое действие** маловероятно. Нефротоксичность не характерна, но иногда наблюдается при совместном применении ванкомицина и аминогликозидов (*Antimicrob. Agents Chemother.* 23:138, 1983).

IV. **Тетрациклины** — это бактериостатические препараты широкого спектра действия, активные, в частности, в отношении родов *Rickettsia, Chlamydia, Nocardia* и *Actinomyces.* Однако к настоящему времени появилось очень много устойчивых к ним микроорганизмов, особенно среди *Staph. aureus* и грамотрицательных палочек.

А. **Показания:** негонококковый уретрит, болезни, вызванные риккетсиями, обострение хронического бронхита, ранняя стадия лаймской болезни, угревая сыпь. Тетрациклины применяют при сифилисе и инфекциях, вызванных *Pasteurella multocida,* если возникает аллергия к пенициллинам.

Б. **Фармакокинетика.** Тетрациклины хорошо всасываются, если их принимать натощак, но при приеме с молоком, в сочетании с антацидами и препаратами кальция или железа их всасывание ухудшается. Тетрациклины распределяются во внеклеточной жидкости, **но плохо проникают в СМЖ.**

В. **Препараты и дозы. Тетрациклина гидрохлорид** (250–500 мг внутрь каждые 6 ч) выводится в основном с мочой. **Доксициклин** (100 мг внутрь 2 раза в сутки) хорошо всасывается при приеме внутрь; период полувыведения длительный (17–20 ч). Поскольку доксициклин выводится с желчью, его назначают при почечной недостаточностью. Препарат применяют и в/в, по 100 мг 2 раза в сутки.

Г. **Побочное действие:** кандидоз рта и влагалища (при длительном применении), желудочно-кишечные расстройства, фотосенсибилизация (особенно при использовании доксициклина) и повышение уровня азота мочевины крови. Тетрациклины нарушают формирование зубов и костей, поэтому их не следует назначать беременным и детям до 10 лет. Доза при в/в введении не должна превышать 2 г/сут, чтобы предотвратить жировую дистрофию печени.

V. Хлорамфеникол (500–750 мг внутрь каждые 6 ч или 1,0–1,5 г в/в каждые 6 ч) – бактериостатический антибиотик с широким спектром действия, включающим грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы, в том числе анаэробы.

А. **Показания:** инфекции, вызванные устойчивыми к ампициллину штаммами *H. influenzae, Salmonella* (в первую очередь брюшной тиф), *Rickettsia* и анаэробами, включая *B. fragilis.* Препарат довольно токсичен, поэтому его применение должно ограничиваться тяжелыми инфекционными заболеваниями, когда оправдан риск побочных эффектов.

Б. **Фармакокинетика.** Хлорамфеникол назначают внутрь или в/в; при в/м введении он всасывается плохо. Антибиотик проникает во все ткани, включая глаза, СМЖ (где его уровень достигает 30–50% от уровня в сыворотке) и кровь плода. Хлорамфеникол превращается в печени, поэтому при ее заболеваниях дозу препарата уменьшают.

В. Основное **побочное действие** – подавление кроветворения, которое может проявляться как обратимым угнетением костного мозга, так и необратимой аплазией. Апластическая анемия возникает как идиосинкразическая реакция замедленного типа и может привести к смерти. Эта реакция проявляется с такой же частотой, как и анафилаксия при применении пенициллинов (1:25000). Обратимые нарушения, такие как лейкопения, тромбоцитопения и угнетение эритропоэза, зависят от дозы; их можно избежать, поддерживая сывороточную концентрацию препарата на уровне не выше 25 мкг/мл. Другие побочные эффекты включают гемолиз (при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), аллергические реакции и периферические невриты.

VI. Аминогликозиды – бактерицидные антибиотики широкого спектра действия, активные в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также микобактерий. В среде с низким содержанием кислорода или низким pH они неэффективны, поэтому для лечения анаэробных инфекций и абсцессов их не применяют. Устойчивость к аминогликозидам передается плазмидами. Бактерии, устойчивые к одному аминогликозиду, могут быть чувствительны к другому. Поэтому выбор аминогликозидов нужно проводить с учетом чувствительности возбудителя. Широко распространена устойчивость к стрептомицину среди *Enterobacteriaceae.* Ни стрептомицин, ни канамицин не обладают выраженной активностью в отношении *Pseudomonas* spp.

А. Фармакокинетика. Аминогликозиды распределяются по всей внеклеточной жидкости за исключением СМЖ; в отсутствие почечной недостаточности быстро выводятся с мочой. Для достижения терапевтических концентраций препараты необходимо вводить в/в, поскольку они плохо всасывается в кишечнике; при воспалении или повреждении слизистой желудочно-кишечного тракта всасывание улучшается. При увеличении объема распределения препарата (беременность, ожоги, перитонит, инфекция забрюшинного пространства) для достижения эффективной концентрации дозу аминогликозидов следует повысить. При критических состояниях и у молодых больных с высоким сердечным выбросом и скоростью клубочковой фильтрации частоту введения увеличивают. Больным с почечной недостаточностью, когда выведение замедлено, дозу антибиотика необходимо снизить или увеличить интервалы между его введениями. У хронических или тяжелых больных для предупреждения накопления препарата, а у молодых во избежание создания субтерапевтических концентраций следует измерять концентрацию препарата в сыворотке.

Б. Показания. Аминогликозиды применяют (обычно в сочетании с β-лактамами) для лечения тяжелых инфекций, вызванных чувствительными грамотрицательными палочками, особенно *Pseudomonas* spp. и другими микроорганизмами, устойчивыми к обычной терапии. Аминогликозиды очень эффективны при бактериемии у больных с нарушениями иммунитета. Их используют также в сочетании с пенициллином или ампициллином для лечения стрептококкового (особенно энтерококкового) эндокардита. **Применение стрептомицина ограничивают** лечением бубонной чумы, туляремии, бруцеллеза, тяжелой энтерококковой инфекции и туберкулеза. **При лечении менингита парентеральное введение аминогликозидов неэффективно,** поскольку они плохо проникают в СМЖ. Не используют их и для лечения инфекций, вызванных грамположительными бактериями, так как пенициллины и цефалоспорины столь же эффективны, но менее токсичны. Монотерапию аминогликозидами не применяют для лечения инфекций, вызванных устойчивыми к метициллину штаммами стафилококка (даже чувствительными к аминогликозидам in vitro).

В. Дозы. Аминогликозиды назначают в/в или в/м. **Насыщающая доза** гентамицина, тобрамицина и нетилмицина — 1,5–2,0 мг/кг, амикацина и канамицина — 5,0–7,5 мг/кг. **Поддерживающая доза** гентамицина и тобрамицина — 3–5 мг/кг/сут в 3 приема, нетилмицина — 4–6 мг/кг/сут в 3 приема, амикацина и канамицина — 15 мг/кг/сут в 2–3 приема. Пожилым и больным с почечной недостаточностью поддерживающую дозу следует уменьшить (см. прилож. Г).

Г. Основные **побочные эффекты** аминогликозидов — ототоксическое и нефротоксическое действие. Поражение почек обычно обратимо, но иногда развивается **острая почечная недостаточность** с азотемией. **Ототоксичность** может проявляться снижением слуха или нарушениями равновесия и обычно развивается при длительном (более 14 сут) применении аминогликозидов и при одновременном приеме других ототоксичных средств, особенно петлевых диуретиков. У больных, получающих аминогликозиды длительное время, рекомендуется регулярно проводить аудиометрические тесты. Самый ототоксичный аминогликозид — стрептомицин, минимальным ототоксическим действием обладает нетилмицин. Очень редко применение аминогликозидов сопровождается **нарушением нервно-мышечного проведения.** Вероятность токсического действия препаратов возрастает с увеличением

дозы. Уровень гентамицина и тобрамицина в крови не должен превышать 2 мкг/мл, амикацина — 10 мкг/мл.

VII. Сульфаниламиды — бактериостатические средства, нарушающие синтез фолиевой кислоты.

А. Показания к применению сульфаниламидов ограничены, поскольку к ним устойчивы большинство микроорганизмов. Препараты этой группы эффективны для лечения неосложненных инфекций мочевыводящего тракта, нокардиоза и мягкого шанкра, а также при местном лечении ожогов и глазных инфекций.

Б. Фармакокинетика. Сульфаниламиды при приеме внутрь быстро всасываются и **достигают терапевтической концентрации в СМЖ.** В настоящее время в США используют препараты только для приема внутрь. Сульфаниламиды выводятся почками, и при почечной недостаточности их дозу следует уменьшать.

В. Препараты и дозы. Сульфизоксазол (1 г внутрь каждые 6 ч) назначают при заболеваниях мочевыводящего тракта. **Сульфадиазин** (1,0–1,5 г внутрь каждые 6 ч) часто применяют при нокардиозе, а в сочетании с пириметамином — при токсоплазмозе. **Сульфаметоксазол** (насыщающая доза 2 г, затем по 1 г внутрь каждые 12 ч) имеет большой период полувыведения, но чаще вызывает кристаллурию.

Г. Побочное действие проявляется у 5–10% больных. Реакции **гиперчувствительности** отмечаются очень часто и включают кожные высыпания, васкулиты и лихорадку. Иногда развивается мультиформная эритема и синдром Стивенса–Джонсона. У больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы возможна гемолитическая анемия. Сульфаниламиды противопоказаны на поздних стадиях беременности из-за риска ядерной желтухи у новорожденного.

VIII. Триметоприм (100 мг внутрь 2 раза в сутки) обладает слабым бактерицидным действием в отношении многих грамотрицательных микроорганизмов, кроме *P. aeruginosa.* Применяется для лечения инфекций мочевыводящего тракта. Среди побочных эффектов отмечаются мегалобластная анемия, угнетение костномозгового кроветворения, кожные высыпания.

IX. Триметоприм/сульфаметоксазол — комбинированный препарат триметоприма и сульфаметоксазола в соотношении 1:5. Спектр действия включает большинство грамположительных и грамотрицательных бактерий, кроме *P. aeruginosa* и энтерококков. Оба компонента выводятся почками, поэтому при нарушении их функции доза должны быть уменьшена.

А. Показания. ТМП/СМК используют для лечения инфекций мочевыводящего тракта, простатита, острого и хронического бронхита, острого среднего отита, синуситов, гонореи, мягкого шанкра, нокардиоза, бактериальной дизентерии и сальмонеллеза. Это препарат выбора при лечении инфекций, вызванных *Pneumocystis carinii.* ТМП/СМК используют также для лечения тяжелых инфекций (например менингита или остеомиелита), вызванных чувствительными к нему штаммами грамотрицательных палочек, устойчивых к действию других антибактериальных препаратов.

Б. Дозы. Для лечения нетяжелых инфекций — 160/800 мг внутрь 2 раза в сутки; при тяжелых инфекциях — 8/40–20/100 мг/кг/сут внутрь или в/в в 2–4 приема. При применении в высоких дозах нужно следить за сывороточной концентрацией одного из компонентов препарата, особенно у больных с почечной недостаточностью (см. прилож. Г).

В. Побочное действие препарата складывается из побочных эффектов составляющих его компонентов (см. п. **VII.Г** и **VIII**). Он противопоказан больным с реакциями гиперчувствительности к сульфаниламидам в

анамнезе. В результате дефицита фолиевой кислоты иногда развиваются мегалобластная анемия, лейкопения или тромбоцитопения, а при использовании препарата в высоких дозах — угнетение костномозгового кроветворения. **Особая осторожность необходима при лечении больных СПИДом.** Парентеральное применение требует введения большого объема жидкости, что опасно у больных с сердечной и почечной недостаточностью.

X. Хинолоны (хинолонкарбоновые кислоты) обычно хорошо переносятся. Среди проявлений побочного действия на желудочно-кишечный тракт чаще всего встречаются тошнота, рвота, диарея, боль в животе. Реже отмечаются кожные высыпания и симптомы поражения ЦНС (сонливость, головная боль, бессонница, беспокойство, головокружение, нарушения зрения, редко — судороги). Следует избегать назначения этих препаратов детям и беременным. Фторхинолоны воздействуют на метаболизм теофиллина и кофеина в печени и могут повышать содержание теофиллина в крови. Антациды, содержащие алюминий и магний, уменьшают всасывание хинолонов.

А. Налидиксовая кислота (1 г внутрь каждые 6 ч) — прототип этой группы препаратов. Антибактериальный спектр включает большинство грамотрицательных палочек за исключением *P. aeruginosa.* Препарат плохо всасывается; кроме того, имеется множество мутантных, устойчивых к нему микроорганизмов. Все это ограничивает его применение при инфекции мочевыводящих путей.

Б. Фторхинолоны. Норфлоксацин, ципрофлоксацин и офлоксацин активны в отношении большинства грамотрицательных палочек, включая *P. aeruginosa,* и многих грамположительных кокков, в том числе *Staph. aureus.* Они обладают разной активностью в отношении стрептококков, энтерококков, и неактивны в отношении анаэробов и большинства видов *Pseudomonas* за исключением *P. aeruginosa.* Эти препараты высокоэффективны при лечении инфекций, вызванных *N. gonorrhoeae* и *Haemophilus ducreyi,* но ни один из них не показан для лечения сифилиса. Ципрофлоксацин и офлоксацин активны также в отношении *Mycobacterium tuberculosis* и атипичных микобактерий. **При почечной недостаточности дозы всех этих препаратов должны быть уменьшены.** Ни один из них не следует назначать детям, беременным или кормящим женщинам.

1. **Норфлоксацин** (400 мг внутрь каждые 12 ч) применяют для лечения инфекций мочевыводящего тракта, гонореи (в том числе вызванной устойчивыми к пенициллину штаммами *N. gonorrhoeae*) и бактериальных энтеритов. Концентрация препарата в крови сравнительно низка, поэтому норфлоксацин не рекомендуется применять при системных и тяжелых местных инфекциях.
2. **Офлоксацин** (200–400 мг внутрь каждые 12 ч) накапливается в крови в высокой концетрации. Препарат можно использовать при лечении неосложненной уретральной или цервикальной гонореи. Согласно предварительным данным, он может быть эффективен и при негонококковом уретрите или цервиците, вызванном *Chlamydia trachomatis.* Офлоксацин применяют также при инфекциях мочевыводящего тракта, простатите и заболеваниях дыхательных путей.
3. **Ципрофлоксацин** (250–750 мг внутрь каждые 12 ч или 200–400 мг в/в каждые 12 ч) также накапливается в высокой концентрации в крови при приеме внутрь и очень хорошо проникает в ткани организма. Кроме перечисленных выше показаний, ципрофлоксацин можно использовать в лечении остеомиелита, пневмонии,

кожных инфекций, вызванных чувствительными к этому препарату микроорганизмами, а также кишечных инфекций (*Campylobacter*, токсигенные штаммы *E. coli* и *Shigella*).

XI. Метронидазол — один из нитроимидазолов, активный в отношении большинства грамотрицательных анаэробных бактерий, в том числе *B. fragilis* и многих штаммов *Clostridium*. Многие анаэробные стрептококки устойчивы к этому препарату. Метронидазол активен также в отношении некоторых простейших: *Trichomonas vaginalis, Giardia lamblia, Entamoeba histolytica* и *Dracunculus medinensis*.

А. Показания. Метронидазол применяют для лечения анаэробных инфекций, в частности инфекций органов брюшной полости и таза, абсцессов головного мозга, остеомиелита и редких случаев эндокардита, вызванного *B. fragilis*. При приеме внутрь метронидазол эффективен для лечения псевдомембранозного колита. При лечении смешанных аэробно-анаэробных инфекций его необходимо использовать в сочетании с другими антибактериальными препаратами.

Б. Дозы: 500 мг в/в каждые 6—8 ч; при тяжелых инфекциях можно назначить 1 г в качестве насыщающей дозы, в менее тяжелых случаях — 250—500 мг внутрь каждые 8 ч. Метронидазол практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Он проникает в ткани и жидкости организма, в том числе и в СМЖ, где его концентрация достигает терапевтического уровня. Метронидазол превращается в печени и затем выводится почками; при тяжелых нарушениях функции печени его дозу уменьшают.

В. Побочные эффекты включают тошноту, сухость во рту, изменение вкусовых ощущений, дисульфирамоподобное действие при одновременном приеме алкоголя, реже — неврологические нарушения. Из-за тератогенности метронидазол противопоказан беременным.

XII. Пентамидин-изетионат (4 мг/кг/сут в/в или в/м) — ароматический диамидин, который применяют для лечения пневмоцистной пневмонии. Механизм действия до конца не изучен. Лучше вводить препарат в/в, поскольку при в/м применении в месте инъекции возникает болезненный инфильтрат. Чтобы уменьшить риск артериальной гипотонии, рекомендуется в/в капельное введение препарата в течение 2 ч. **Побочные реакции** развиваются довольно часто и включают артериальную гипотонию, почечную недостаточность, гипогликемию или гипергликемию вследствие деструкции островков Лангерганса, нарушения ритма сердца, лейкопению и тромбоцитопению. Имеются данные о развитии необратимого панкреатита. Для профилактики пневмоцистной пневмонии используют **пентамидин в аэрозолях,** 300 мг 1 раз в месяц, однако на фоне лечения могут отмечаться внелегочные очаги пневмоцистной инфекции. Метаболизм пентамидина изучен слабо, но при почечной недостаточности дозу препарата следует уменьшать.

Антимикобактериальные средства

I. Препараты первого ряда

А. Изониазид (300 мг внутрь 1 раз в сутки) оказывает бактерицидное действие на *Mycobacterium tuberculosis, M. kansasii* и *M. bovis*.

1. Применение. При приеме внутрь хорошо всасывается и проникает во все ткани и жидкости организма, включая СМЖ. Изониазид можно назначать в виде короткого курса по 15 мг/кг внутрь (макси-

мально до 900 мг) 2 раза в неделю. В тяжелых случаях дозу увеличивают до 10 мг/кг/сут, что повышает риск побочных эффектов.

2. **Побочное действие**

   а. **Гепатотоксичность.** Примерно у 20% больных, получающих изониазид, в течение первых месяцев отмечается бессимптомное преходящее повышение активности аминотрансфераз; активность ферментов нормализуется при продолжении лечения. У отдельных больных развивается **гепатит.** Частота этого побочного действия увеличивается с возрастом: от 0,3% в возрасте 20–34 лет до примерно 2,3% у больных старше 50 лет (*Am. Rev. Respir. Dis.* 117:991, 1978). Риск гепатита повышается при ежедневном употреблении алкоголя или при алкогольном поражении печени, другие перенесенные заболевания печени не влияют на гепатотоксичность изониазида. После отмены изониазида гепатит, как правило, проходит.

   б. **Периферическая нейропатия,** по-видимому, развивается в связи с повышенной экскрецией пиридоксина под действием изониазида; риск этого осложнения повышается с увеличением дозы изониазида. Риск особенно высок при неполноценном питании и предрасположенности к полиневриту (вследствие сахарного диабета, уремии или алкоголизма). В этих случаях необходимо назначать **пиридоксин** (50 мг внутрь 1 раз в сутки). Пиридоксин показан также при употреблении изониазида в высокой дозе, предрасположенности к судорогам, а также при беременности. Другие проявления нейротоксичности изониазида не столь очевидно связаны с дефицитом пиридоксина, но имеются данные об их уменьшении после назначения этого витамина.

Б. Рифампин (600 мг внутрь 1 раз в сутки) оказывает бактерицидное действие на грамположительные кокки, некоторые грамотрицательные палочки и большинство видов *Mycobacterium,* включая внутриклеточные и внеклеточные микроорганизмы. Препарат полностью всасывается и распределяется по всему организму, хорошо проникает в СМЖ. После всасывания в кишечнике он поступает в печень, где быстро метаболизируется. Рифампин активирует микросомальные ферменты печени и может влиять на метаболизм многих препаратов. Следует предупреждать больных об изменении цвета секретируемых жидкостей (слез, мочи, пота) на оранжево-красный. Опасности это не представляет, но создает некоторые неудобства, связанные с окрашиванием мягких контактных линз. **Проявления побочного действия** включают кожные высыпания, незначительные желудочно-кишечные расстройства, гепатит (может быть более тяжелым у больных с сопутствующими заболеваниями печени) и побочное действие на ЦНС. Сообщалось о редких случаях гриппоподобного синдрома с гематологическими нарушениями и нарушениями функции почек.

II. Препараты второго ряда применяют для лечения осложненного или не поддающегося лечению туберкулеза, а также при инфекциях, вызванных атипичными микобактериями. Для выбора препарата определяют чувствительность возбудителей.

А. Пиразинамид (15–30 мг/кг/сут внутрь, максимальная доза 2,0 г/сут) обладает бактерицидным действием на внутриклеточные микобактерии. Под наблюдением врача препарат можно применять в дозе 50–70 мг/кг внутрь 2 раза в неделю. Выводится с мочой. Основное побочное действие — токсическое поражение печени.

Б. Этамбутол (15 мг/кг/сут внутрь) — бактериостатический препарат. В

тяжелых случаях начальная доза может составлять 25 мг/кг/сут. Выводится преимущественно с мочой, поэтому при почечной недостаточности дозу уменьшают. Единственное серьезное побочное действие — **неврит зрительного нерва.** Он отмечается менее чем у 1% больных, принимающих препарат в дозе 15 мг/кг/сут, но при более высоких дозах возникает чаще. Ранние его проявления включают ухудшение цветового восприятия, дефекты полей зрения и снижение остроты зрения. Больных должен наблюдать офтальмолог, поскольку указанные симптомы могут исчезнуть при ранней отмене препарата.

В. Стрептомицин (0,5–1,0 мг/кг/сут в/м) — аминогликозид с бактерицидным действием на внеклеточные микобактерии. Под наблюдением врача его можно применять в дозах 25–30 мг/кг в/м 2 раза в неделю. В настоящее время в США не применяется.

III. Препараты третьего ряда используют редко; их назначают только после консультации специалиста и определения чувствительности возбудителя.

А. Этионамид (0,5–1,0 г/сут внутрь в 3 приема) хорошо проникает в ткани и жидкости организма, в том числе в СМЖ. Побочные реакции включают гастрит, повреждение печени и блокаду нервных ганглиев.

Б. Циклосерин (0,5–1,0 г/сут внутрь в 2–3 приема) хорошо проникает в ткани и жидкости организма, в том числе в СМЖ. Побочные реакции включают нарушения поведения, судороги, сонливость и мышечные подергивания.

В. Другие аминогликозиды. Опыт их применения ограничен; **амикацин** может использоваться как препарат второго ряда при туберкулезе и инфекции, вызванной *Mycobacterium avium,* поскольку существуют наборы для определения концентрации препарата в крови. Иногда применяется также канамицин.

Г. Клофазимин (200–300 мг внутрь 1 раз в сутки) применяют при лечении проказы и инфекции, вызванной *Mycobacterium avium.* Побочное действие проявляется выраженными желудочно-кишечными нарушениями и изменением окраски кожи от красно-коричневой до голубой.

Противовирусные средства

Вирусы — облигатные внутриклеточные паразиты, использующие для репликации биосинтетический аппарат клеток организма-хозяина. Противовирусные препараты подавляют размножение вирусов; для полного выведения вирусов из организма необходим нормальный иммунитет.

I. Амантадин блокирует начальную стадию репликации вируса гриппа А. На вирусы гриппа В и С он не действует.

А. Показания. Неосложненный грипп А проходит через 3–7 сут, и обычно не требует лечения амантадином. Препарат показан в случаях, когда велик риск осложнений гриппа (у пожилых, при ослаблении иммунитета, заболеваниях легких и сердца). Во время эпидемий в больницах и домах престарелых (где грипп распространяется очень быстро) целесообразно профилактическое назначение амантадина персоналу и больным.

Б. Применение. Амантадин (100 мг внутрь 2 раза в сутки) выводится с мочой, поэтому назначать его можно только при сохранной функции почек. Профилактическое лечение следует начинать после объявления эпидемии гриппа. Прием амантадина можно начинать одновременно с введением противогриппозной вакцины и прекращать через

14 сут, поскольку к этому времени вырабатываются антитела. Лечение неиммунизированных лиц необходимо начинать как можно скорее после контакта или не позже чем через 48 ч после появления симптомов. Курс лечения можно закончить через 7–10 сут или через 48 ч после исчезновения симптомов. Наиболее эффективным методом борьбы с гриппом остается вакцинация.

В. Побочные эффекты отмечаются довольно редко и затрагивают преимущественно нервную систему. Наблюдаются спутанность сознания, несвязная речь, нечеткость зрения и нарушения сна. Амантадин тератогенен и противопоказан при беременности.

II. Аналоги нуклеозидов

А. Ацикловир действует на герпесвирусы. Наиболее активен в отношении вируса простого герпеса типов 1 и 2 и вируса varicella zoster. На латентные вирусы и цитомегаловирус (in vitro) ацикловир не действует. В высокой дозе подавляет репликацию вируса Эпштейна–Барр.

1. Показания. Ацикловир показан в основном при первичном герпесе половых органов, вызванном вирусом простого герпеса типа 2, и тяжелом герпетическом стоматите, вызванном вирусом простого герпеса типа 1 (у больных с нормальным иммунитетом). У больных с нарушенным иммунитетом ацикловир эффективен также для лечения и профилактики других инфекций, вызванных вирусом простого герпеса и опоясывающего лишая. Препарат можно использовать при тяжелом течении ветряной оспы, но в более высокой дозе, чем при инфекции, вызванной вирусом простого герпеса.

2. Фармакокинетика. Ацикловир распределяется по всей внеклеточной жидкости; концентрация его в СМЖ достигает 50% от концентрации в плазме. Ацикловир выводится с мочой, и при почечной недостаточности его назначают в меньшей дозе. Если показано парентеральное применение препарата, его вводят в/в капельно в течение 1 ч; при этом значительно снижается риск кристаллической нефропатии.

3. Доза. При тяжелых системных инфекциях, вызванных вирусом простого герпеса или вирусом varicella zoster, доза препарата составляет 5 мг/кг в/в каждые 8 ч и 10 мг/кг каждые 8 ч соответственно. При приеме внутрь доза составляет 200 мг 5 раз в сутки в случае инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, и 800 мг 5 раз в сутки при локализованном опоясывающем лишае.

4. Побочные эффекты отмечаются довольно редко. Возможно развитие обратимой кристаллической нефропатии; при почечной недостаточности, дегидратации или струйном введении препарата риск нефротоксического действия увеличивается. Иногда повышается активность аминотрансфераз и возникает флебит. Имеются сообщения о нейротоксичности ацикловира (делирий, судороги), особенно при использовании препарата в высокой дозе и при почечной недостаточности.

Б. Ганцикловир действует на цитомегаловирусы и герпесвирусы.

1. Показания. Ганцикловир показан при цитомегаловирусном ретините, представляющем опасность для зрения. По данным неконтролируемых испытаний ганцикловир эффективен при цитомегаловирусной пневмонии, эзофагите, колите и гепатите у больных СПИДом. Имеются немногочисленные данные о том, что препарат оказывает лечебное действие при цитомегаловирусной инфекции после трансплантации костного мозга и внутренних органов. В некоторых случаях на фоне лечения ганцикловиром заболевание

прогрессирует, возможно развитие устойчивости к препарату. При этом увеличение дозы иногда позволяет добиться успеха. Даже при хорошем результате терапии частота рецидивов после отмены препарата весьма высока. У больных СПИДом для подавления цитомегаловирусной инфекции может потребоваться постоянный прием ганцикловира в поддерживающей дозе.

2. **Применение.** Лечение начинают с 5 мг/кг в/в 2 раза в сутки в течение 10–21 сут. Обычная **поддерживающая доза** составляет 5–6 мг/кг/сут в/в 5 раз в неделю. Ганцикловир вводят в/в в течение 1 ч. Препарат проникает во все ткани и СМЖ. При почечной недостаточности его назначают в меньшей дозе (см. прилож. Г).
3. **Побочные эффекты** включают преходящую нейтропению и тромбоцитопению, требующие снижения дозы препарата. Особенно заметное угнетение кроветворения отмечается в том случае, когда одновременно с ганцикловиром назначают зидовудин, и лишь немногие больные способны переносить это сочетание. Описаны кожные высыпания, спутанность сознания, токсическое действие на ЦНС и желудочно-кишечный тракт.

В. Фоскарнет активен в отношении герпесвирусов и ВИЧ.

1. **Показания.** Фоскарнет показан при цитомегаловирусном ретините у больных СПИДом. При иной локализации цитомегаловирусной инфекции и других вирусных инфекциях безопасность и эффективность препарата не установлены. Фоскарнет – препарат второго ряда для лечения цитомегаловирусной инфекции у больных с нарушениями иммунитета в случае неэффективности или непереносимости ганцикловира. Фоскарнет применяют и для лечения тяжелых инфекций, вызванных устойчивыми к ацикловиру вирусами простого герпеса или varicella zoster. Так же как и ганцикловир, фоскарнет – вирусостатический препарат, поэтому при цитомегаловирусном ретините у больного СПИДом необходима постоянная терапия в поддерживающей дозе.
2. **Применение.** Лечение ретинита у больных СПИДом начинают с в/в инфузии препарата, 60 мг/кг за 1 ч каждые 8 ч в течении 2–3 нед в зависимости от эффективности терапии. Поддерживающая суточная доза – 90–120 мг/кг в/в в течение 2 ч. При инфекциях, вызванных устойчивыми к ацикловиру герпесвирусами, фоскарнет вводят в дозе 40 мг/кг в/в каждые 8 ч. **Дозу препарата необходимо тщательно подбирать с учетом функции почек, ориентируясь на инструкцию изготовителя.** Для уменьшения нефротоксичности до и во время инфузии вводят физиологический раствор, а инфузию проводят с помощью дозатора лекарственных веществ, чтобы лучше контролировать скорость введения. Следует избегать одновременного приема других нефротоксичных препаратов (например аминогликозидов, амфотерицина В, пентамидина).
3. **Побочное действие.** Почти у 30% больных, получающих фоскарнет, возникают нарушения функции почек. Часто отмечают тошноту. Другие побочные реакции включают изменение содержания кальция, фосфора и магния в плазме, а также судороги. Имеются данные о взаимодействии фоскарнета с пентамидином, вводимым в/в, с развитием тяжелой гипокальциемии.

Г. Зидовудин

1. **Показания.** Зидовудин показан для лечения ВИЧ-инфекции при уровне CD4-лимфоцитов менее 500 в 1 мкл. Возможно, препарат

эффективен и при большем числе CD4-лимфоцитов, но имеющихся данных недостаточно для однозначного вывода.

2. **Применение.** Рекомендуемая доза зидовудина — 100 мг внутрь каждые 4 ч, но препарат применяют и в дозе 200 мг каждые 8 ч. Имеются данные о противовирусной активности зидовудина в дозе 100 мг каждые 8 ч (*N. Engl. J. Med.* 323:1009, 1990), но неизвестно, достигается ли при этом клинический эффект.
3. **Побочное действие.** Чаще всего возникают тошнота, миалгии, расстройства сна и сильная головная боль, но все эти нарушения обычно преходящи. Нередко отмечается умеренная макроцитарная анемия. Иногда развивается более тяжелая гипоплазия костного мозга с анемией и нейтропенией, особенно при поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Для лечения анемии показан эритропоэтин. При рецидивирующей гипоплазии костного мозга благоприятный эффект может дать снижение дозы зидовудина (100 мг внутрь каждые 8 ч). При длительном (более 1 года) приеме зидовудина возможен миозит и проксимальная миопатия с гипотрофией крупных мышц.

Д. Дидезоксиинозин — аналог инозина, применяемый в лечении СПИДа и СПИД-ассоциированного комплекса при неэффективности или непереносимости зидовудина. Клинические данные ограничены, но показано, что некоторые штаммы ВИЧ, устойчивые к зидовудину in vitro, чувствительны к дидезоксиинозину. Имеются сообщения, что дидезоксиинозин увеличивает число CD4-лимфоцитов, снижает виремию, повышает иммунитет и улучшает состояние больного. Оптимальная доза и эффективность в отношении устойчивых к зидовудину штаммов неизвестны. При применении препарата в малой дозе чаще всего отмечаются головная боль, нарушения сна и гиперурикемия. Сообщалось и о повышении активности печеночных ферментов, панкреатите, кожных высыпаниях, тромбоцитопении, диарее и нарушениях сознания. Подавляющее действие препарата на кроветворение минимально.

Е. Дидезоксицитидин in vitro более эффективен в отношении ВИЧ, чем дидезоксиинозин. Имеющиеся данные свидетельствуют о его высокой клинической эффективности, но использование препарата ограничено из-за выраженной нейротоксичности.

Противогрибковые средства

I. Амфотерицин В — полиеновый антибиотик, оказывающий фунгицидное действие в результате связывания с эргостеролом цитоплазматической мембраны. Он показан для лечения большинства системных микозов, за исключением инфекций, вызванных *Pseudallescheria boydii*.

А. Фармакокинетика. Амфотерицин В плохо всасывается, поэтому его вводят в/в. **Концентрация в СМЖ низкая.** Метаболизм и выведение амфотерицина В изучены недостаточно. При почечной недостаточности дозу препарата не уменьшают, поскольку лишь незначительная его часть выводится почками.

Б. Применение

1. **Внутривенная инфузия.** Препарат растворяют в 5% глюкозе до концентрации 0,1 мг/мл и менее. Во избежание побочного действия дозу повышают медленно. **В качестве пробы вводят 1 мг препарата** в течение не менее 30 мин; если больной хорошо его переносит, в первые сутки вводят 0,2 мг/кг в течение 1 ч. Затем дозу

повышают на 0,1–0,2 мг/кг/сут до достижения терапевтической или максимальной переносимой дозы, обычно 0,5–1,0 мг/кг/сут за 3–4 ч у взрослых и 1,0–1,5 мг/кг/сут у детей. В большей дозе препарат оказывает токсическое действие без увеличения эффективности. При быстропрогрессирующих инфекциях после пробного введения (1 мг) препарат назначают в дозе 0,25 мг/кг в первые сутки, а через 24 ч вводят полную терапевтическую дозу (0,5–1,0 мг/кг). В дальнейшем дозу можно увеличить вдвое и вводить через день, но разовая доза не должна превышать 1,5 мг/кг. Такая схема позволяет снизить нефротоксичность и удобна для больного.

2. **Введение амфотерицина В в желудочки мозга** изредка используют при грибковом менингите. Этот способ введения опасен, и его можно применять только после консультации со специалистом.
3. **Промывание мочевого пузыря** иногда применяют для лечения грибкового цистита, но имеющиеся данные весьма немногочисленны. Эффективно внутрипузырное введение 5–15 мг амфотерицина В в стерильной воде с задержкой препарата в мочевом пузыре на 20–30 мин. Процедуру повторяют каждые 6–8 ч в течение 3–5 сут. Применяют и менее частое введение, а также постоянное промывание мочевого пузыря амфотерицином В (50 мг препарата на 1 л стерильной воды, вводят по 1 л в сутки в течение 3–5 сут).

В. Побочное действие. Часто отмечаются лихорадка, озноб, головная боль, тошнота и рвота, однако эти осложнения можно уменьшить **премедикацией** (аспирин или ацетаминофен и дифенилгидрамин, 25–50 мг внутрь или в/в либо меперидин, 20–50 мг в/в). Иногда в раствор для инфузии добавляют гидрокортизон-натрий-сукцинат (25–50 мг). После нескольких недель лечения больные обычно становятся менее восприимчивыми к побочному действию амфотерицина, и премедикацию отменяют. Риск **тромбофлебита** можно уменьшить добавлением в раствор 1000 МЕ гепарина. Амфотерицин В обладает выраженным **нефротоксическим действием**, которое проявляется дистальным почечным канальцевым ацидозом, гипокалиемией, гипомагниемией и снижением скорости клубочковой фильтрации. Необратимое повреждение почек возникает редко, обычно у больных с сопутствующими заболеваниями почек, или если общая доза препарата превышает 3–4 г. При тяжелых нарушениях функции почек, вызванных амфотерицином В, необходимо уменьшить дозу или временно отменить препарат. Если перерыв в лечении превышает 7 сут, то возобновлять терапию необходимо, начиная с дозы 0,25 мг/кг/сут с постепенным ее повышением. Во время лечения амфотерицином В по возможности следует избегать назначения других нефротоксичных препаратов. **К другим побочным эффектам** относятся анемия, невриты и арахноидит. Последний может возникать при эндолюмбальном введении препарата.

II. Фторцитозин (37,5 мг/кг внутрь каждые 6 ч) эффективен в отношении некоторых штаммов *Candida* и *Cryptococcus neoformans*. При длительной монотерапии развивается устойчивость. Фторцитозин назначают в сочетании с амфотерицином В при криптококковом менингите, а также в виде коротких курсов монотерапии при кандидозе мочевыводящего тракта, если другие препараты неэффективны.

А. Фармакокинетика. Фторцитозин хорошо всасывается и проникает в СМЖ. Препарат выводится с мочой, и при почечной недостаточности его назначают в меньшей дозе. Во время лечения необходимо контролировать содержание фторцитозина в крови.

Б. Побочное действие. Угнетение костномозгового кроветворения зависит от дозы и проявляется при сывороточной концентрации препарата выше 100 мкг/мл. Другие побочные явления включают желудочно-кишечные расстройства, которые могут проявляться как тошнотой и диареей, так и развитием колита с прободением кишки.

III. Азолы. Большинство азолов превращаются в печени, поэтому при почечной недостаточности их можно применять в обычных дозах.

А. Кетоконазол (200—600 мг внутрь 1 раз в сутки) — имидазол, применяемый внутрь для лечения хронического кандидоза кожи и слизистых, кандидоза пищевода, гистоплазмоза легких, бластомикоза и паракокцидиоидомикоза. На *Aspergillus* spp. препарат не действует. **Кетоконазол плохо проникает в СМЖ.** Его не следует применять при быстро прогрессирующих и тяжелых грибковых инфекциях у больных с нарушениями иммунитета.

1. **Применение.** Всасывание зависит от кислотности желудочного сока и может нарушаться при ахлоргидрии и приеме антацидов или блокаторов H_2-рецепторов. Чтобы убедиться в адекватном всасывании препарата, необходимо определить его уровень в сыворотке спустя 2 ч после приема.
2. **Побочные эффекты** включают тошноту, лихорадку и реакции, связанные со снижением уровня тестостерона (олигоспермия, гинекомастия, снижение либидо и импотенция). При длительном применении возможно подавление синтеза стероидных гормонов в надпочечниках. Имеются данные о гепатотоксичности препарата. Кетоконазол может повышать уровень циклоспорина (см. прилож. Б).

Б. Флуконазол всасывается лучше, чем кетоконазол (даже при ахлоргидрии). Препарат используют внутрь и в/в. Флуконазол проникает во все ткани организма и **достигает высокой концентрации в СМЖ.** Больным с почечной недостаточностью его дозу уменьшают. Флуконазол может изменять метаболизм фенитоина, циклоспорина и варфарина. При одновременном применении рифампина уровень флуконазола в крови снижается (см. прилож. Б).

1. **Применение.** Насыщающая доза — 200 мг, затем 100 мг/сут внутрь или в/в. Показан при кандидозе рта, глотки и пищевода, а также криптококковом менингите у больных СПИДом. Для лечения криптококкового менингита применяют более высокие дозы (400 мг, затем 200—400 мг/сут внутрь или в/в). Эффективность флуконазола при лечении других грибковых инфекций, особенно системных кандидозов, остается невыясненной.
2. **Побочное действие.** Наиболее часто отмечаются головная боль, желудочно-кишечные нарушения, повышение активности аминотрансфераз в сыворотке и сыпь. Крайне редко развивается синдром Стивенса—Джонсона и некроз печени.

В. Миконазол — противогрибковый препарат второго ряда. Он является препаратом выбора при инфекциях, вызванных *Pseudallescheria.* Миконазол довольно эффективен при лечении кокцидиоидомикозов и системных кандидозов, но неактивен в отношении *Aspergillus* и *Histoplasma* spp. Плохо проникает в СМЖ. Рекомендуют введение **пробной дозы** 200 мг, а затем постепенное увеличение дозы до 400—1200 мг в/в каждые 8 ч в зависимости от переносимости. Проявления **побочного действия** — флебит, зуд, тошнота и рвота, лихорадка, сыпь и поражение ЦНС. При в/в введении иногда отмечается преходящее снижение уровня натрия сыворотки и гематокрита. К редким, но тяжелым осложнениям относятся анафилаксия и нарушения ритма сердца.

13 Лечение инфекционных болезней

Т. Бейли
У. Паудерли

Сокращения:

ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
МПК	минимальная подавляющая концентрация
СМЖ	спинномозговая жидкость
ТМП/СМК	триметоприм/сульфаметоксазол
spp.	виды микроорганизмов

Общие принципы

I. **Общие принципы.** При лечении инфекционных болезней, кроме назначения адекватной антимикробной терапии, необходимо учитывать ряд важных факторов.

А. **Обработка очага инфекции** включает удаление инородных тел, дренирование гнойного содержимого и обеспечение его свободного оттока.

Б. **Предрасполагающие состояния.** Следует лечить сахарный диабет, уремию, сердечную недостаточность, печеночную кому, недостаточность надпочечников. Необходимо свести к минимуму лечебные мероприятия, вызывающие иммуносупрессию.

В. Дозы препаратов следует подбирать с учетом **возраста, функции почек и печени.**

Г. **Поддерживающие меры** включают лечение нарушений сердечной деятельности и электролитного баланса, применение кислорода, адекватное питание.

Д. **Пассивная иммунизация** показана при бешенстве, столбняке и дифтерии (см. прилож. Д), а также при дефиците иммуноглобулинов.

Е. **Лихорадка** не требует лечения. Исключение составляют следующие случаи: (1) развитие осложнений; (2) угроза сердечной или дыхательной недостаточности; (3) возможность поражения ЦНС. Всегда следует помнить о том, что устранив лихорадку, можно не заметить обострения инфекции, вызванного неадекватной терапией, или осложнений, требующих неотложного лечения. **Жаропонижающие средства нельзя назначать бессистемно.**

Ж. **Изоляция больных.** Некоторые инфекции протекают бессимптомно (инфекции, вызванные ВИЧ, вирусом простого герпеса или гепатита), поэтому все биологические жидкости должны рассматриваться как потенциальные источники инфекции. **Изоляция биологических жидкостей** подразумевает использование защитных средства — перчаток, масок, специальных очков (см. прилож. Е) и должна неукоснительно соблюдаться. В случае инфекций, распространяющихся воздушно-капельным путем, нужно соблюдать дополнительные меры предосторожности.

II. **Оценка лечения.** Даже оптимальное лечение некоторых инфекций не дает немедленного эффекта, и преждевременное изменение терапии может отрицательно сказаться на результатах лечения. Однако в тех случаях, **когда ожидаемый эффект терапии отсутствует, необходимо**

ответить на следующие вопросы: (1) действительно ли выделенный микроорганизм является возбудителем? (2) адекватна ли терапия (правильно ли выбран препарат, доза и путь введения)? (3) проникают ли антимикробные вещества в очаг инфекции (нет ли необходимости в дренировании)? (4) не развилась ли устойчивость возбудителя или суперинфекция? (5) с чем связана постоянная лихорадка: с основным заболеванием, осложнениями лечения (например флебитом), реакцией на лекарственные вещества или с какими-то другими факторами?

III. Инфекции верхних дыхательных путей

A. Фарингит. В большинстве случаев фарингит вызывают вирусы. Возбудителями невирусного фарингита могут быть *Streptococcus* spp. групп A, C и G, *Neisseria gonorrhoeae, Corynebacteriun diphtheriae, Haemophilus influenzae, Corynebacterium hemolyticum, Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae.* Неинфекционный фарингит встречается при пузырчатке и системной красной волчанке. Бактериальный и вирусный фарингит не всегда удается дифференцировать при клиническом обследовании.

1. Диагностика

а. Посев мазка из зева применяют для идентификации β-гемолитического стрептококка группы А. Фарингит этой этиологии необходимо лечить, чтобы предотвратить гнойные осложнения и ревматизм. Посев мазка из зева следует проводить у взрослых больных с ревматизмом в анамнезе, у лиц, заболевших после контакта с больным стрептококковым фарингитом, при выраженной симптоматике (лихорадка, отделяемое из глотки, шейная лимфаденопатия) и неэффективности симптоматической терапии. Посев для выявления *N. gonorrhoeae* производят при наличии соответствующих указаний в анамнезе. При подозрении на дифтерию для посева используют специальные питательные среды.

б. Тесты на стрептококковые антигены специфичны, но низкочувствительны. Положительный результат позволяет диагностировать заболевание на ранней стадии и своевременно начать лечение, однако отрицательный ответ не исключает стрептококковой этиологии фарингита, и приходится проводить посев. Поэтому экономическая эффективность этих тестов сомнительна.

в. Серологические тесты на гетероагглютинины показаны при подозрении на инфекционный мононуклеоз. Определяют также формулу периферической крови для выявления атипичных лимфоцитов. Обнаружение атипичных лимфоцитов при отсутствии гетероагглютининов у больных фарингитом может свидетельствовать о цитомегаловирусной или ВИЧ-инфекции.

2. Лечение. В большинстве случаев фарингит излечивается спонтанно и не требует антимикробной терапии. (Лечение гонококкового фарингита см. в разд. «Венерические болезни».)

а. Лечение фарингита, вызванного β-гемолитическим стрептококком группы А. Лечение проводят при (1) положительных результатах посева или теста на стрептококковый антиген; (2) высоком риске ревматизма; (3) обоснованном подозрении на инфекцию еще до получения результатов посева. **Схемы лечения:** пенициллин VK, 250 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10 сут; эритромицин, 250 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10 сут; бензатинпенициллин G, 1,2 млн МЕ в/м.

б. Госпитализация и парентеральное введение лекарственных средств показаны больным, которые не в состоянии глотать жидкость, или при обструкции дыхательных путей. В последнем случае может потребоваться хирургическое вмешательство.

3. Профилактику стрептококковой инфекции для предупреждения повторных атак ревматизма проводят всем больным, перенесшим атаку ревматизма за последние 5 лет, а также в группах риска стрептококковой инфекции (дети, родители маленьких детей, медицинские работники, школьные учителя, военнослужащие и лица, живущие в больших коллективах). Существует несколько схем профилактики (*Circulation* 70:118A, 1984).

а. Бензатинпенициллин G, 1,2 млн МЕ в/м 1 раз в 4 нед (схема выбора).

б. Пенициллин V, 125–250 мг внутрь 2 раза в сутки (проверять соблюдение режима приема).

в. Сульфадиазин, 1 г внутрь 1 раз в сутки, назначают взрослым с нормальной функцией почек при аллергии к пенициллинам.

г. Эритромицин, 250 мг внутрь 2 раза в сутки.

Б. Эпиглоттит следует заподозрить, если имеются лихорадка, выраженная интоксикация, резкая боль в горле, дисфагия, но практически отсутствуют видимые изменения при осмотре глотки.

1. Диагностика. Подозрение на эпиглоттит служит основанием для рентгенографии мягких тканей шеи в боковой проекции. Необходим также посев крови и мазка из зева.

2. Лечение. При подозрении на эпиглоттит показана госпитализация и срочная консультация отоларинголога. Назначают антибиотики, активные в отношении *H. influenzae*, такие как ампициллин, 1–2 г в/в каждые 4–6 ч, а при устойчивости к нему – цефтриаксон, 1–2 г в/в каждые 12–24 ч; цефотаксим, 1–2 г каждые 4–6 ч; цефуроксим, 0,75–1,5 г в/в каждые 8 ч.

В. Грипп. Эпидемии гриппа чаще возникают зимой. Заболевание характеризуется внезапным началом с высокой лихорадкой, резкими миалгиями и непродуктивным кашлем. У пожилых симптомы могут быть стертыми. Больных с подозрением на грипп нужно изолировать для профилактики распространения инфекции.

1. Диагноз обычно ставится на основании клинических признаков. При необходимости для идентификации вируса берется проба из зева или носоглотки.

2. Лечение. Амантадин в первые 24–48 ч с момента появления симптомов (200 мг внутрь в первые сутки, затем по 100 мг 2 раза в сутки в течение 5 сут) может сократить продолжительность болезни, вызванной вирусом гриппа А. При почечной недостаточности и у лиц старше 65 лет дозу препарата уменьшают. В остальном лечение симптоматическое. Необходимо помнить о возможности таких осложнений, как первичная гриппозная пневмония, вторичная бактериальная пневмония и рабдомиолиз.

IV. Пневмония. На долю пневмонии приходится примерно 10% госпитализаций; это заболевание остается частой причиной смерти. Наиболее распространенный возбудитель – *Streptococcus pneumoniae,* но ее могут вызывать многие другие бактерии, вирусы и грибы. Для пневмонии, вызванной *Mycoplasma* spp., *C. pneumoniae,* вирусом гриппа, *Legionella* spp. и *Pneumocystis carinii,* характерен непродуктивный кашель.

А. Диагностика

1. Исследование мокроты. Мазки, которые содержат более 10 клеток

плоского эпителия в поле зрения при малом увеличении, характеризуют содержимое полости рта, а не бронхов, и их не следует использовать для определения возбудителя пневмонии. Для лучшего отхождения мокроты проводят ингаляцию аэрозолем теплого физиологического раствора. Прибегают также к аспирации бронхиального секрета через назотрахеальный зонд. В специализированных клиниках при подозрении на пневмоцистную пневмонию, проводят исследование мокроты для выявления этого возбудителя.

2. **Посев.** Посев мокроты и бактериоскопию мазка, окрашенного по Граму, следует проводить у всех больных с продуктивным кашлем. Культивирование в анаэробных условиях не рекомендуется, поскольку примесь микрофлоры из глотки может ввести врача в заблуждение. У больных пневмококковой пневмонией часто бывают положительными посевы крови. Для идентификации возбудителя может быть полезным бактериологический анализ плевральной жидкости, особенно при значительном плевральном выпоте.
3. **Инвазивные методы.** У больных с тяжелой пневмонией иногда приходится прибегать к транстрахеальной аспирации, щеточной биопсии слизистой бронхов, бронхоальвеолярному лаважу, трансторакальной, трансбронхиальной и открытой биопсии легкого. Эти исследования показаны прежде всего при (1) иммунодефиците; (2) неэффективности лечения; (3) подозрении на небактериальную этиологию инфильтративного процесса (см. гл. 10).
4. **Лейкоцитарная формула.** Нейтрофильный лейкоцитоз говорит о бактериальной инфекции. У пожилых, при иммунодефиците и при особо тяжелой инфекции уровень лейкоцитов может оставаться нормальным или снижаться.
5. **Рентгенография грудной клетки** позволяет подтвердить диагноз пневмонии, хотя обнаруженные изменения могут быть неспецифичными. Особую ценность метод представляет для диагностики парапневмонических выпотов, абсцессов и полостей.

Б. Симптоматическое лечение. Следует возмещать потери жидкости. По показаниям назначают **ингаляцию кислорода;** в редких случаях возникает необходимость в интубации трахеи и искусственной вентиляции легких (см. гл. 9). **Противокашлевые препараты** назначают только при упорном изнуряющем кашле. При **плевральных болях** применяют противовоспалительные препараты, анальгетики и блокаду межреберных нервов.

В. Антимикробная терапия. Вначале лечение пневмонии носит эмпирический характер, хотя бактериоскопия мокроты с окраской по Граму позволяет точнее выбрать антимикробный препарат. После определения возбудителя лечение корректируют. У больных без серьезных сопутствующих заболеваний течение неосложненной внебольничной пневмонии благоприятное: через 1–3 сут после начала лечения их самочувствие улучшается, а лихорадка исчезает. Замедленное восстановление нормальной рентгенологической картины не должно быть поводом для беспокойства, если наблюдается явное клиническое улучшение (*N. Engl. J. Med.* 293:798, 1975).

1. **Эмпирическая терапия.** Если предполагают бактериальную инфекцию, то лечение, направленное на подавление типичных возбудителей, должно быть начато сразу после получения материала для посева. Если бактериоскопия окрашенного по Граму мазка неинформативна, то при выборе терапии руководствуются следующими соображениями.

а. Внебольничную пневмонию у лиц без сопутствующих заболеваний обычно вызывает *Strep. pneumoniae* или *M. pneumoniae.* При тяжелом течении заболевание расценивают как пневмококковую инфекцию и назначают пенициллин G, 6–12 млн МЕ/сут в/в. В случаях аллергии к пенициллину применяют ванкомицин, 1 г в/в каждые 12 ч. Эритромицин, 500 мг внутрь или в/в 4 раза в сутки, эффективен при пневмонии, вызванной как *Strep. pneumoniae,* так и *M. pneumoniae;* его применяют при менее тяжелом течении. Если лечение проводится амбулаторно, за больным необходимо внимательно наблюдать; осмотры должны быть регулярными, в начале лечения – ежедневными.

б. Пневмония у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Назначают амоксициллин, 500 мг внутрь каждые 8 ч, или ампициллин, 1–2 г в/в каждые 6 ч. В регионах, где часто встречаются устойчивые к ампициллину штаммы *H. influenzae,* применяют ТМП/СМК, 160/800 мг внутрь 2 раза в сутки; цефуроксим, 1,5 г в/в каждые 8 ч; цефтриаксон, 1–2 г в/в каждые 12–24 ч; цефотаксим, 1–2 г в/в каждые 4–6 ч; цефамандол, 2 г в/в каждые 6 ч.

в. Больные алкоголизмом и другие ослабленные больные особенно подвержены пневмонии, вызванной грамотрицательными палочками и *Legionella.* Грамотрицательные микроорганизмы (особенно *Pseudomonas aeruginosa*) часто вызывают пневмонию у больных с **нейтропенией** (см. п. **IV.B.3**). У больных сахарным диабетом и лиц, недавно перенесших грипп, повышен риск пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus* (см. п. **IV.B.2.б**).

г. Внутрибольничная пневмония. Чаще всего пневмонию в стационаре вызывают грамотрицательные бактерии и, реже, стафилококки (в некоторых больницах также *Legionella).* В большинстве случаев эффективно сочетание аминогликозидов и β-лактамных антибиотиков широкого спектра действия, активных в отношении грамположительной микрофлоры (например цефтриаксон). При иммунодефиците и у больных в блоке интенсивной терапии велика вероятность, что пневмония вызвана *Pseudomonas aeruginosa* или другими устойчивыми грамотрицательными микроорганизмами. В таких случаях назначают антибиотики, действующие на *Pseudomonas* spp. (например мезлоциллин или цефтазидим), в сочетании с аминогликозидами.

д. Аспирационная пневмония (см. гл. 10). К аспирации предрасполагают алкоголизм, неврологические нарушения, ослабляющие естественные механизмы защиты дыхательных путей, дисфагия и нарушение моторики пищевода. Внебольничные аспирационные пневмонии в большинстве случаев хорошо поддаются лечению пенициллином G, 1–2 млн МЕ в/в каждые 4 ч; препарат резерва – клиндамицин. У госпитализированных больных, у лиц, проживающих в интернатах и домах престарелых, а также у получающих антибиотики, возбудителями часто бывают грамотрицательные бактерии. В таких случаях дополнительно назначают препараты, действующие на эти микроорганизмы.

2. Пневмония, вызванная грамположительными бактериями

а. *Streptococcus pneumoniae.* Неосложненная пневмония хорошо поддается лечению прокаинпенициллином G, 600 000 МЕ в/м 3 раза в сутки. После улучшения состояния можно перейти на прием препаратов внутрь: пенициллин VK, 250–500 мг каждые

6 ч в течение 10–14 сут. В тяжелых случаях назначают пенициллин G, 1–2 млн МЕ в/в каждые 4 ч. При аллергии к пенициллинам их можно заменить эритромицином, 500 мг внутрь или в/в каждые 6 ч. Однако при тяжелой пневмонии и иммунодефиците предпочтительнее назначить ванкомицин, 1000 мг в/в каждые 12 ч. В США устойчивость *S. pneumoniae* ко многим антибиотикам встречается редко; отмечается повсеместная чувствительность возбудителей к ванкомицину.

б. ***Staphylococcus aureus.*** К факторам риска этой инфекции относятся сахарный диабет, недавно перенесенный грипп и пребывание в стационаре. Лечение следует начинать с пенициллинов, устойчивых к действию β-лактамаз (например оксациллин, 6–12 г/сут в/в), а при подозрении на устойчивость возбудителя к метициллину, сразу назначить ванкомицин. Наиболее серьезные осложнения — абсцессы и гематогенное распространение инфекции. Лечение стафилококковой пневмонии продолжается обычно не менее 3–4 нед.

3. **Пневмония, вызванная грамотрицательной микрофлорой,** обычно развивается в результате аспирации у пожилых, ослабленных и госпитализированных больных. Если возбудитель неизвестен, лечение начинают с назначения двух антибиотиков (например цефалоспорина третьего поколения и аминогликозида). Терапию корректируют в соответствии с результатами посева и определения чувствительности возбудителя.

а. ***Klebsiella pneumoniae*** может вызвать деструктивную пневмонию, особенно у ослабленных больных, например с алкоголизмом. Часто образуются абсцессы. Препараты выбора — цефалоспорины третьего поколения (цефтриаксон, 1–2 г в/в каждые 12–24 ч).

б. **Пневмонию, вызванную *Haemophilus influenzae,*** лечат ампициллином, 1–2 г в/в каждые 6 ч, если возбудитель не образует β-лактамазу. В противном случае назначают цефалоспорины второго или третьего поколения, ТМП/СМК, хлорамфеникол.

в. **Пневмония, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*** — тяжелое деструктивное поражение, требующее интенсивной парентеральной комбинированной терапии аминогликозидами и β-лактамами, действующими на *Pseudomonas* spp. (см. гл. 12). **Комбинированная терапия** позволяет достичь синергизма антибиотиков, преодолеть устойчивость возбудителя к одному из препаратов. Выбор препаратов основывается на результатах определения чувствительности выделенного штамма. Частое осложнение — эмпиема плевры.

г. ***Moraxella (Branhamella) catarrhalis*** — грамотрицательный диплококк, который обычно вызывает пневмонию у лиц с хроническими заболеваниями легких. Используют ТМП/СМК, амоксициллин с клавулановой кислотой или эритромицин.

4. ***Mycoplasma pneumoniae.*** Препарат выбора — эритромицин, 500 мг внутрь каждые 6 ч в течение 14–21 сут. В качестве препарата резерва используют тетрациклин, 500 мг внутрь каждые 6 ч.

5. **Болезнь легионеров** (возбудитель — *Legionella pneumophila* и другие представители сем. *Legionellaceae*) встречаются у ослабленных больных и лиц с иммунодефицитом. Этот диагноз можно предположить, если кроме пневмонии имеется патология других органов, в частности диарея, почечная недостаточность и поражение ЦНС.

Применяют эритромицин, в легких случаях 500 мг внутрь каждые 6 ч, в тяжелых — 1000 мг в/в каждые 6 ч. Длительность терапии — 21 сут. В крайне тяжелых случаях лечение начинают с в/в введения высокой дозы эритромицина. Для усиления действия эритромицина дополнительно назначают рифампин, 600 мг внутрь 1 раз в сутки.

6. **Чума и туляремия.** К пневмонии могут привести инфекции, вызванные *Yersinia pestis* (чума) и *Francisella tularensis* (туляремия).
   - **а. Чума.** Носителями могут быть многие мелкие млекопитающие на Юго-Западе США. Человеку чума передается при контакте с больным животным или его трупом. Препарат выбора — стрептомицин, 7,5 мг/кг в/м каждые 6 ч. Препарат резерва — доксициклин в/в.
   - **б. Туляремия.** Туляремия передается при контакте с инфицированными животными (особенно кроликами) или при укусе клеща. Препарат выбора — стрептомицин, 7,5 мг/кг в/м каждые 6 ч в течение 10 сут. Препараты резерва — тетрациклин, 500 мг внутрь каждые 6 ч в течение 14 сут и хлорамфеникол (0,5–1,0 г внутрь или в/в каждые 6 ч в течение 14 сут.
7. ***Pneumocystis carinii*** — см. разд. «Вирус иммунодефицита человека и СПИД», п. **II.Д.**

Д. Осложнения пневмонии включают плеврит, эмпиему плевры, абсцесс легкого, гнойный перикардит и респираторный дистресс-синдром взрослых. При значительном плевральном выпоте необходима пункция для удаления экссудата и предупреждения эмпиемы. При эмпиеме в плевральную полость вводят дренажную трубку; дренирование с помощью повторных пункций неэффективно и в настоящее время не рекомендуется. Лечение абсцесса легкого и респираторного дистресс-синдрома описано в гл. 10.

V. Инфекции мочевыводящего тракта можно разделить на инфекции нижнего (уретрит и цистит) и верхнего отдела (пиелонефрит). **Инфекция нижнего отдела мочевыводящих путей** характеризуются пиурией, нередко в сочетании с дизурией. Предварительный диагноз устанавливают при микроскопии **нецентрифугированной, аккуратно собранной мочи.** Начальная антимикробная терапия основывается на результатах бактериоскопии мазков, окрашенных по Граму. Бактериурия (более 1 микроорганизма в поле зрения при иммерсионной микроскопии) или пиурия (более 8 лейкоцитов в поле зрения при большом увеличении) указывают на инфекцию. При количественном анализе посева определяют 10^4–10^5 бактерий в 1 мл мочи (у женщин с острой дизурией диагностически значимый уровень бактериурии ниже). При **инфекции верхнего отдела мочевыводящих путей** (пиелонефрит) страдает паренхима почек. Клиническая картина, помимо симптомов, характерных для поражения нижнего отдела мочевых путей, включает лихорадку и боль в поясничной области. При бактериоскопии мочи, как правило, выявляют выраженную бактериурию, пиурию, и иногда — лейкоцитарные цилиндры. Инфекция других отделов мочеполовой системы (например придатков яичка, предстательной железы, паранефральных тканей) характеризуется менее выраженной бактериурией (< 10^3 бактерий в 1 мл) и проявляется другими симптомами. Для подтверждения диагноза необходимы специальные исследования (например оценка бактериурии до и после массажа предстательной железы).

А. Острый уретральный синдром. Этот термин используют при появлении у женщин симптомов заболевания нижнего отдела мочевыво-

дящего тракта, пиурии и бактериурии менее 10^5 бактерий в 1 мл. Такие больные могут страдать бактериальным циститом или уретритом, вызванные *Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum* или, реже, *N. gonorrhoeae.* Для выявления *N. gonorrhoeae* необходим посев в специальных условиях. Следует исключить вагинит и герпес половых органов. Если возбудитель не обнаружен, назначают тетрациклин, 500 мг внутрь 4 раза в сутки, или доксициклин, 100 мг внутрь 2 раза в сутки. Лечение проводят не менее 7 сут. Беременным с негонококковым уретритом назначают эритромицин.

Б. Инфекции нижнего отдела мочевыводящих путей чаще возникают у женщин, причем риск заболевания увеличивается с возрастом. Клиническое значение бессимптомной бактериурии без обструктивных нарушений у взрослых неясно. Прежде чем назначить лечение, бактериурию необходимо подтвердить методом посева по меньшей мере дважды. Инфекции у мужчин моложе 50 лет встречаются редко и могут свидетельствовать об анатомических или функциональных нарушениях мочеполовой системы. Мужчинам проводят полное обследование мочеполовой системы после первого же выявления инфекции; женщины подлежат такому обследованию после двух рецидивов в течение года. Обострения могут возникать после половых актов. Хроническая инфекция нижнего отдела мочевыводящих путей нередко возникает в результате инструментальных исследований и катетеризации мочевого пузыря; предпосылкой для ее возникновения может быть и большой объем остаточной мочи, скапливающейся в результате обструкции или нейрогенных нарушений. Самым частым возбудителем инфекции во внебольничных условиях является *Escherichia coli.* Молодые сексуально активные женщины часто инфицируются *Staphylococcus saprophyticus.* Хронические осложненные инфекции могут быть связаны с *E. coli,* но столь же часто инфекцию вызывают *Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Enterococcus* spp. и *P. aeruginosa.*

1. Антимикробная терапия. Для лечения инфекций нижнего отдела мочевыводящих путей у небеременных женщин в отсутствие функциональных и анатомических нарушений мочеполовой системы достаточно одного приема препарата, после чего через 7—14 сут следует провести посев мочи. **В отсутствие эффекта от однократного приема** (что свидетельствует об устойчивости возбудителя к данному препарату) необходимо провести курс лечения в течение 14 сут с последующим контролем его результатов. Мужчинам с симптомами заболевания, беременным, при сопутствующей инфекции верхнего отдела мочевыводящих путей, заболеваниях почек и при задержке мочи назначают более длительный курс лечения (7—10 сут). Детей и беременных с бессимптомной бактериурией тоже лечат в течение 7—10 сут.

а. Однократный прием. При данном способе лечения применяют (1) амоксициллин, 3 г внутрь; (2) сульфизоксазол, 2 г внутрь; (3) ТМП/СМК, 320/1600 мг внутрь.

б. Лечение в течение 7—14 сут проводят следующими препаратами: (1) сульфизоксазол, 2 г внутрь в первый прием, затем 1—2 г внутрь 4 раза в сутки; (2) ТМП/СМК, 160/800 мг внутрь 2 раза в сутки; (3) амоксициллин, 250 мг внутрь каждые 8 ч; (4) ампициллин, 250—500 мг внутрь 4 раза в сутки; (5) цефалексин, 500 мг внутрь 4 раза в сутки. При инфекции, вызванной *Pseudomonas* spp. или другими высокоустойчивыми грамотрицательными возбудителями, назначают инданилкарбенициллин, 0,5—1,0 г внутрь 4

раза в сутки; норфлоксацин, 400 мг внутрь 2 раза в сутки; ципрофлоксацин, 250 мг внутрь 2 раза в сутки.

2. **Дополнительное лечение** сводится к поддержанию водного баланса и назначению анальгетиков (феназопиридин, 200 мг внутрь 3 раза в сутки). Феназопиридин применяют только в первые 24—48 ч антибактериальной терапии, поскольку в дальнейшем отсутствие симптомов может скрыть сохраняющуюся инфекцию.
3. **Если антибактериальная терапия неэффективна,** хотя возбудитель чувствителен к назначенным препаратам, можно заподозрить анатомические или функциональные нарушения мочевыводящих путей, либо пиелонефрит.
4. **Профилактическое лечение** показано при частых обострениях инфекций нижнего отдела мочевыводящих путей. Прежде чем его назначать, нужно провести обычный курс лечения и убедиться в стерильности мочи. С целью профилактики назначают ТМП/СМК, 40/200 мг 1 раз в сутки или через день. Женщинам, у которых рецидивы инфекции связаны с половой жизнью, рекомендуют ампициллин в дозе 250 мг или ТМП/СМК в дозе 80/400 мг после полового акта.
5. **Мочевые катетеры** бывают совершенно необходимы, но их следует применять только по строгим показаниям. Если катетер устанавливают надолго, необходимо строго соблюдать правила асептики и промывать катетер, только когда нарушена его проходимость. Соединение катетера с мочеприемником должно быть герметичным. Катетер нужно удалять как можно раньше; затем в течение 1—2 сут необходимо провести посевы мочи и при выявлении бактериурии начать лечение. **Длительное нахождение катетера в мочевыводящих путях** неизбежно приводит к инфекции, а продолжительное лечение антибиотиками в этих случаях способствует появлению устойчивых штаммов. Системная антибактериальная терапия показана только при наличии явных симптомов инфекции. Применение катетеров-кондомов уменьшает вероятность инфекции, но требует строгого контроля за поддержанием свободного оттока мочи. Эти катетеры устанавливают парализованным больным и тем, кто четко выполняет инструкции врача (*J.A.M.A.* 242:340, 1979).

В. Инфекции верхнего отдела мочевыводящих путей обычно вызывают те же возбудители, что и заболевания нижнего отдела. Применение антибактериальных средств в сочетании с гидратационной терапией обычно приводит к полному излечению **острого необструктивного пиелонефрита.** При легком течении пиелонефрита препарат выбора — ТМП/СМК, 160/800 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 14 сут (*Ann. Intern. Med.* 106:341, 1987). Если показана госпитализация, то выбор антибактериального средства зависит от местных условий. Если в данной области или в данной больнице чувствительность *E. coli* к ампициллину сохранена, лечение начинают с этого препарата (1—2 г в/в каждые 6 ч). Препаратами резерва могут быть цефалоспорины, например цефазолин, 1—2 г в/в каждые 8 ч. Ампициллин предпочтителен, если предполагают энтерококковую инфекцию. В тяжелых случаях до получения результатов посева и определения чувствительности микрофлоры применяют также аминогликозиды. В случае инфекций, вызванных высокоустойчивыми возбудителями, назначают антибиотики широкого спектра действия из группы β-лактамов и ципрофлоксацин. Лечение обычно продолжается 14 сут, но в тяжелых случаях и при остром пиелонефрите, осложненном окклюзией лохан-

ки или мочеточника, может потребоваться более длительная терапия. В этом случае решающий фактор успешного лечения – ликвидация обструкции.

Г. Простатит обычно вызывают грамотрицательные энтеробактерии. В случае обострения препарат выбора – ТМП/СМК, 160/800 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 14 сут. Препараты резерва – норфлоксацин и ципрофлоксацин. При хроническом бактериальным простатите показано длительное лечение (не менее 1 мес при лечении хинолонами, и 3 мес – ТМП/СМК).

Д. Эпидидимит у молодых мужчин, ведущих активную половую жизнь, обычно вызывают *N. gonorrhoeae* или *C. trachomatis,* а у пожилых – грамотрицательные энтеробактерии. Диагностика и лечение изложены в разд. «Венерические болезни».

VI. Инфекционные заболевания центральной нервной системы

А. Острый бактериальный менингит требует экстренного лечения. Исход зависит от быстроты назначения антимикробной терапии. Поэтому при подозрении на бактериальный менингит обследование (прежде всего люмбальная пункция) должно быть проведено **в первый час госпитализации,** после чего сразу начинают лечение. **Рентгенологические исследования,** такие как рентгенография придаточных пазух носа и КТ головного мозга проводят в плановом порядке. Подозрение на менингит должно возникнуть при сочетании лихорадки с неврологическими симптомами, особенно если больной перенес инфекционное заболевание (например пневмонию) или черепно-мозговую травму. Если при исследовании СМЖ выявляют плеоцитоз, а результат посева отрицателен, следует проводить дифференциальный диагноз между следующими заболеваниями: вирусный менингоэнцефалит, параменингеальная инфекция (синусит, мастоидит, абсцесс мозга), опухоль, субарахноидальное кровоизлияние, травма и недолеченный бактериальный менингит. Отрицательные результаты посева бывают и при хроническом менингите, вызванном микобактериями или грибами. Самые частые возбудители бактериального менингита у взрослых – ***Strep. pneumoniae*** и ***N. meningitidis.*** Реже заболевание вызывают *Haemophilus influenzae,* другие грамотрицательные палочки, стрептококки, стафилококки и *Listeria monocytogenes.*

1. Методы исследования. В отсутствие очаговой неврологической симптоматики необходима немедленная люмбальная пункция. Измеряют давление СМЖ и определяют ее клеточный состав. При очаговых неврологических симптомах или нарушениях сознания показана КТ головы, которую желательно проводить с в/в введением рентгеноконтрастного вещества. **Если состояние тяжелое, нужно немедленно начинать антимикробную терапию, до проведения этих исследований (в том числе и люмбальной пункции).**

а. Микробиологическое исследование. Полученную СМЖ следует немедленно передать в лабораторию для анализа. Это же относится к одновременно взятым пробам крови, мазкам из носа и отделяемому из очагов поражения на коже. При подозрении на вирусную этиологию необходимо немедленно провести вирусологическое исследование СМЖ. Если это невозможно, то СМЖ и сыворотку замораживают при –70°С для последующего исследования. Дополнительную информацию может дать вирусологическое исследование кала и мазка из зева.

б. Исследование СМЖ включает подсчет и определение состава клеточных элементов, а также бактериоскопию окрашенного по

Граму мазка центрифугированного осадка. Нейтрофильный плеоцитоз обычно свидетельствует о бактериальном менингите, но иногда он появляется и на ранней стадии вирусного менингита (*N. Engl. J. Med.* 289:571, 1973). В то же время в самом начале бактериального менингита плеоцитоз может отсутствовать. Если бактериоскопия мазка, окрашенного по Граму, не проясняет картину, то препарат **контрастируют тушью и окрашивают на кислотоустойчивость.** При амебном менингоэнцефалите микроскопия нативного осадка может выявить подвижных амеб.

в. Определение белка и глюкозы в спинномозговой жидкости. Содержание в СМЖ белка при бактериальном менингите обычно повышается (> 100 мг%), а глюкозы снижается (< 45 мг%, или < 50–60% от уровня глюкозы крови). Такие же изменения характерны для туберкулезного и грибкового менингита.

г. Определение капсульных полисахаридных антигенов возможно для *Strep. pneumoniae, H. influenzae* типа B, *Neisseria meningitidis* (группы A и C) и стрептококков группы B. Результаты этих исследований бывают как ложно-положительными, так и ложно-отрицательными, поэтому они не могут быть единственным ориентиром при выборе начальной антибактериальной терапии. Однако определение капсульного полисахарида *Cryptococcus neoformans* в СМЖ методом латекс-агглютинации достаточно чувствительно и специфично. При выборе наиболее подходящих тестов и материалов для идентификации возбудителя необходимо проконсультироваться с работниками микробиологической и серологической лабораторий.

2. **Симптоматическая терапия** направлена на поддержание электролитного баланса и проходимости дыхательных путей. Поступление жидкости ограничивают до 1000 мл/м^2/сут. При коме может потребоваться интубация трахеи и искусственная вентиляция легких. Лечение судорожного синдрома обсуждается в гл. 25.

3. **Эмпирическая антимикробная терапия. При подозрении на бактериальный менингит** назначают высокие дозы антибиотиков парентерально. Если возбудитель неизвестен или предполагают полимикробную инфекцию (например при абсцессе мозга), проводят комбинированное лечение. Назначают пенициллин G, 2 млн МЕ в/в каждые 2 ч. Второй антибиотик выбирают на основании клинической картины и данных бактериоскопии СМЖ. Если в мазке, окрашенном по Граму, выявить возбудителя не удается, то до получения результатов посева добавляют цефалоспорин третьего поколения (например цефтриаксон, 2 г в/в каждые 12 ч). Если есть основания предполагать стафилококковую инфекцию, это тоже следует учитывать при выборе антибиотика.

4. **Лечение менингита, вызванного определенными возбудителями**

а. ***Streptococcus pneumoniae.*** *В* большинстве случаев применяют пенициллин G, 2 млн МЕ в/в каждые 2 ч в течение 10–14 сут. При аллергии к пенициллинам назначают хлорамфеникол, 1,0–1,5 г в/в каждые 6 ч.

б. ***Neisseria meningitidis.*** Назначают пенициллин G, 2 млн МЕ в/в каждые 2 ч; лечение продолжают не менее 5 сут после нормализации температуры. При аллергии к пенициллинам применяют хлорамфеникол, 1,0–1,5 г в/в каждые 6 ч. **Больных менингококковым менингитом помещают в изолятор** не менее чем на 24 ч. **Лицам, находившимся в тесном контакте с больным, и**

членам его семьи назначают профилактическое лечение рифампином, 600 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 2 сут, или, если возбудитель чувствителен к сульфадиазину, назначают этот препарат, 1 г внутрь 2 раза в сутки в течение 2 сут. При рецидивирующей инфекции необходимо убедиться в отсутствии дефицита комплемента.

в. ***Haemophilus influenzae.*** Этот возбудитель редко вызывает менингит у взрослых. Хороший эффект в начальном периоде дает цефотаксим, 2 г в/в каждые 4 ч, или цефтриаксон, 2 г в/в каждые 12 ч. При аллергии к пенициллинам или цефалоспоринам назначают хлорамфеникол, 1,0–1,5 г в/в каждые 6 ч. Ампициллин – препарат выбора при лечении инфекций, вызванных штаммами возбудителя, не образующими β-лактамазу. Его назначают по 2 г в/в каждые 4 ч в течение не менее 10 сут.

г. ***Staphylococcus aureus*** редко вызывает менингит, но заболевание этой этиологии часто заканчивается смертью. Причины летального исхода – тяжелая стафилококковая бактериемия, прямое распространение инфекции из параменингеального очага, нейрохирургические вмешательства или последствия травмы головы. **На начальном этапе лечения применяют нафциллин или оксациллин, 2 г в/в каждые 4 ч.** Цефалоспорины первого поколения не используют, поскольку они не проникают в СМЖ. Препарат выбора при аллергии к пенициллинам, а также при подтвержденной или предполагаемой устойчивости возбудителя к метициллину – ванкомицин, 1000 мг в/в каждые 12 ч. Определение концентрации антибиотиков в СМЖ особенно целесообразно при неэффективности лечения. При резистентности возбудителя к метициллину и неэффективности монотерапии ванкомицином показан рифампин.

д. ***Staphylococcus epidermidis*** обычно вызывает вторичный менингит при инфицировании желудочкового шунта. Препарат выбора – ванкомицин, 1000 мг в/в каждые 12 ч. Может быть назначено также внутрижелудочковое введение ванкомицина 10 мг 1 раз в сутки или через день. Преимуществ комбинированный терапии рифампином с ванкомицином перед монотерапией ванкомицином не обнаружено. Необходимое условие излечения – удаление инфицированного шунта.

е. **Менингит, вызванный грамотрицательными палочками,** возникает после травм головы, нейрохирургических вмешательств, а также у новорожденных, пожилых и ослабленных лиц (например у больных алкоголизмом). Хороший эффект дает применение цефалоспоринов третьего поколения – цефотаксима, 2 г в/в каждые 4 ч, или цефтриаксона, 2 г в/в каждые 12 ч, в случае чувствительности возбудителя к этим средствам. Препараты резерва – ТМП/СМК, хлорамфеникол и ампициллин. При менингите, вызванном *P. aeruginosa,* эффективен цефтазидим, 2 г в/в каждые 8 ч, в сочетании с в/в введением аминогликозидов.

ж. ***Listeria monocytogenes*** часто вызывает менингит у взрослых больных с иммуносупрессией. Препарат выбора – ампициллин, 2 г в/в каждые 4 ч, или пенициллин G, 2 млн МЕ в/в каждые 2 ч, в сочетании с аминогликозидами. Длительность терапии – не менее 3–4 нед.

Б. Абсцесс головного мозга возникает, если инфекция распространяется из соседнего очага (при мастоидите, синусите) или гематогенно

(при абсцессе легкого, эндокардите) либо при обострении латентной инфекции (например при токсоплазмозе).

1. **Клиника.** Течение обычно подострое или хроническое, сопровождается характерными неврологическими симптомами, зависящими от локализации абсцесса. Лихорадки может не быть. Гематогенное распространение абсцесса или его прорыв в желудочки мозга протекают остро, с выраженной симптоматикой, и приводят к бактериальному менингиту.
2. **Диагностика.** При подозрении на абсцесс мозга выполняют КТ с в/в введением рентгеноконтрастного вещества. В типичных случаях выявляют округлое образование, часто окруженное зоной отека. Более чувствительным методом обнаружения мелких абсцессов или абсцессов, расположенных в задней черепной ямке, является МРТ. Люмбальная пункция не дает дополнительной информации и в отдельных случаях противопоказана. Множественное абсцедирование головного мозга у больных СПИДом обычно бывает при токсоплазменном энцефалите (см. разд. «Вирус иммунодефицита человека и СПИД»). При поражении легких и кожи нужно проводить дифференциальный диагноз с нокардиозом, туберкулезом, а в эндемических регионах — с бластомикозом.
3. **Лечение.** Как правило, показана пункция абсцесса с аспирацией содержимого или хирургическое дренирование — как с диагностической (определение возбудителя), так и с лечебной целью. Больным с нормальным иммунитетом до получения результатов бактериологических исследований назначают комбинированное лечение: пенициллин G, 12–24 млн МЕ/сут в/в, цефалоспорины третьего поколения (например цефтриаксон, 2 г в/в каждые 12 ч) и метронидазол, 500 мг в/в 3–4 раза в сутки. Если есть основания считать, что возбудителем является *Staph. aureus,* то применяют пенициллины, устойчивые к пенициллиназам (например оксациллин или нафциллин). При аллергии к пенициллинам назначают хлорамфеникол, 1 г в/в каждые 6 ч. Антибиотики вводят в течение 3–4 нед после дренирования абсцесса.

В. Герпетический энцефалит. Возбудитель острого спорадического энцефалита чаще всего — вирус простого герпеса. Успех терапии зависит от того, как быстро удается поставить диагноз и начать лечение.

1. **Клиника.** Подозрение на герпетический энцефалит должно возникать всякий раз, когда отмечаются резкий подъем температуры, изменения поведения, нарушение сознания и очаговые неврологические симптомы или судороги, особенно если эта симптоматика не сопровождается изменениями СМЖ.
2. **Диагностика.** Изменения СМЖ могут быть минимальными или отсутствовать. При изотопной сцинтиграфии мозга с технецием иногда обнаруживают накопление изотопа в пораженной височной доле, а при КТ с в/в введением рентгеноконтрастного вещества — локальный отек височной доли, увеличение объема пораженного полушария (масс-эффект), кровоизлияния и очаги накопления контрастного вещества. МРТ часто позволяет выявить трудноуловимые нарушения, не определяемые при КТ. Биопсию головного мозга выполняют лишь в исключительных случаях.
3. **Лечение.** При подозрении на герпетический энцефалит немедленно назначают ацикловир, 10 мг/кг в/в каждые 8 ч в течение 10 сут.

VII. Инфекционный эндокардит обычно вызывают грамположительные кокки. Вероятность стафилококковой этиологии наиболее высока у инъек-

ционных наркоманов, а также при катетерном сепсисе. Эндокардит, вызванный грамотрицательной микрофлорой и грибами, встречается довольно редко, обычно у наркоманов и больных с искусственными клапанами. **Клиническая картина инфекционного эндокардита зависит от возбудителя.** Хотя зеленящий стрептококк обычно приводит к развитию классического подострого бактериального эндокардита, а *S. aureus* – острого, каждый из этих возбудителей может вызвать как острый, так и подострый эндокардит. Острый бактериальный эндокардит развивается очень быстро (3–10 сут), и течение его крайне тяжелое. Напротив, подострый бактериальный эндокардит чаще протекает длительно и сопровождается утомляемостью, похуданием, субфебрилитетом, иммунокомплексными нарушениями (нефрит, артралгии, петехии, узелки Ослера, пятна Джейнуэя) и эмболическими осложнениями (инфаркт почки, селезенки, инсульт). Обычно при подостром бактериальном эндокардите поражаются исходно измененные клапаны. Эндокардит левых камер сердца, поражающий аортальный и митральный клапаны, чаще всего наблюдается у людей среднего и пожилого возраста с предшествующим поражением клапанов. Чаще всего к развитию эндокардита приводят стоматологические вмешательства, инструментальные исследования мочеполовых путей и желудочно-кишечного тракта, а также бактериемия, распространяющаяся из очагов инфекции. Эндокардит правых отделов сердца (трикуспидальный клапан и клапан легочной артерии) чаще встречается у инъекционных наркоманов и у больных в стационаре, которым установлены внутрисосудистые катетеры.

А. Диагностика. Наиболее надежный диагностический критерий – длительная бактериемия при соответствующей клинической картине.

1. **В посевах крови** рост микроорганизмов выявляется более чем у 90% больных эндокардитом. При подостром бактериальном эндокардите наиболее информативен посев крови (трижды на протяжении 24 ч). Однако после 1–2 нед антимикробной терапии выявить возбудитель удается значительно реже. **Острый бактериальный эндокардит требует неотложного лечения,** поэтому все три забора крови с посевом на микрофлору необходимо сделать из разных вен в течение 1 ч перед началом эмпирической терапии. При подозрении на труднокультивирумый возбудитель культуру следует инкубировать в течение 4 нед.
2. **Эхокардиография.** Вегетации на клапанах, видимые при обычной (трансторакальной) эхокардиографии, свидетельствуют о реальной опасности эмболий и сердечной недостаточности, а также разрушения клапана. В то же время нормальная эхокардиографическая картина не исключают инфекционного эндокардита, а ложно-положительные результаты встречаются при миксоматозной дегенерации створок, разрывах хорд и предсердных миксомах. Чреспищеводная эхокардиография – более чувствительный метод. Выявление одних лишь вегетаций не служит поводом для хирургического вмешательства. Вегетации, обнаруженные при эхокардиографии, могут сохраняться в неизменном виде в течение по крайней мере 3 лет после клинического излечения.

Б. Лечение. Антимикробные средства назначают в высоких дозах, лечение длительное. Для оценки адекватности терапии проводят количественное определение чувствительности возбудителя (МПК и минимальная бактерицидная концентрация), измеряют концентрацию лекарственного вещества в крови и бактерицидную активность плазмы, следят за динамикой скорости оседания эритроцитов (см. гл. 12).

1. **Стрептококки** — основные возбудители подострого бактериального эндокардита. Эти микроорганизмы чувствительны к пенициллинам, которые эффективны более чем у 90% больных. Бактериемия и эндокардит, вызванные *Streptococcus bovis,* обусловлены заболеваниями нижнего отдела желудочно-кишечного тракта, включая опухоли. Аналогичная связь прослеживается и при эндокардите, вызванном стрептококками группы В.
   а. **Пенициллин G,** 2 млн МЕ в/в каждые 4 ч в течение 4 нед, применяют для лечения инфекций, вызванных чувствительными к нему штаммами (МПК ≤ 0,1 мкг/мл). Назначают также пенициллин парентерально в сочетании с аминогликозидами в течение 2 нед, однако длительное применение аминогликозидов противопоказано пожилым, а также при высоком риске нефро- и ототоксичности. Если МПК пенициллина выше 0,1 мкг/мл, но ниже 1,0 мкг/мл, то в первые 2 нед проводят лечение пенициллином в сочетании с гентамицином или стрептомицином, а следующие 2 нед — одним пенициллином. Если эндокардит вызван стрептококками, устойчивыми к пенициллину (МПК > 1,0 мкг/мл), то проводят такую же комбинированную терапию, как и при эндокардите энтерококковой этиологии.
   б. **При аллергии к пенициллинам** проводят кожные пробы и решают вопрос о десенсибилизирующей терапии. Препарат резерва — ванкомицин.
   в. ***Streptococcus pyogenes*** (группа А) и ***Strep. pneumoniae*** — типичные возбудители острого инфекционного эндокардита. Лечение проводят пенициллином G, 2—4 млн МЕ в/в каждые 4 ч в течение 4—6 нед.
2. ***Enterococcus* spp.** — возбудители подострого бактериального эндокардита в 10—20% случаев. Часто они высоко устойчивы к аминогликозидам (МПК > 2000 мкг/мл) и ванкомицину, образуют β-лактамазу. Если возбудитель чувствителен к аминогликозидам и не образует β-лактамазу, то применяют **комбинированную терапию пенициллином и аминогликозидом,** обеспечивающую синергизм препаратов. Монотерапия пенициллином часто неэффективна. Рекомендуют следующие схемы лечения: ампициллин, 2 г в/в каждые 4 ч, или пенициллин G, 2—3 млн МЕ в/в каждые 4 ч, в сочетании с гентамицином, 1,0—1,5 мг/кг в/в каждые 8 ч в течение 6 нед. Если возбудитель чувствителен к стрептомицину, то этот антибиотик можно использовать вместо гентамицина. **При аллергии к пенициллину, или если возбудитель образует β-лактамазу,** применяют комбинированную терапию ванкомицином и аминогликозидами (если возбудитель чувствителен к этим антибиотикам); при этом следует постоянно контролировать концентрацию этих препаратов в крови. Рекомендуется также еженедельная аудиометрия. Для оптимизации лечения определяют бактерицидную активность плазмы. Если энтерококки устойчивы к аминогликозидам, то добавление пенициллина не повышает эффективности терапии. Лечение эндокардита, вызванного энтерококками с высокой устойчивостью ко всем аминогликозидам, не разработано.
3. ***Staphylococcus aureus.*** Для лечения эндокардита, вызванного этим микроорганизмом, используют оксациллин или нафциллин, 2 г в/в каждые 4 ч. Эффективен также пенициллин, если штаммы к нему чувствительны. В течение первых 7—14 сут лечения, а также в отсутствие эффекта монотерапии антибиотиками из группы β-

Таблица 13-1. Профилактика бактериального эндокардита

Показания к применению и антибиотики	Доза
Стоматологические вмешательства	
Стандартные схемы	
1. Амоксициллин	3,0 г внутрь за 1 ч до вмешательства и 1,5 г внутрь через 6 ч после первого приема
или (при аллергии к пенициллинам)	
2. Эритромицин	Эритромицин-этилсукцинат, 800 мг, или эритромицин-стеарат, 1,0 г внутрь за 2 ч до вмешательства; затем половину первоначальной дозы через 6 ч после первого приема
или	
3. Клиндамицин	300 мг внутрь за 1 ч до вмешательства и 150 мг внутрь через 6 ч после первого приема
Альтернативные схемы	
4. Ампициллин	2 г в/м или в/в за 30 мин до вмешательства; затем ампициллин, 1 г в/м или в/в, или амоксициллин,
или	1,5 г внутрь через 6 ч после первого введения
5. Клиндамицин	300 мг в/в за 30 мин до вмешательства; затем 150 мг в/в или внутрь через 6 ч после первого введения
Для больных с высоким риском развития эндокардита, к которым не применимы стандартные схемы	
1. Ампициллин *плюс*	2 г в/м или в/в за 30 мин до вмешательства
Гентамицин *плюс*	1,5 мг/кг (максимум 80 мг) в/м или в/в за 30 мин до вмешательства
Амоксициллин	1,5 г внутрь через 6 ч после введения ампициллина и гентамицина; или ампициллин плюс гентамицин парентерально, повторить через 8 ч после первого введения в той же дозе
или (при аллергии к пенициллинам)	
2. Ванкомицин	1 г в/в за 1 ч до вмешательства
Вмешательства на нижнем отделе желудочно-кишечного тракта и мочевых путях	
Стандартные схемы	
1. Ампициллин *плюс*	2 г в/м или в/в за 30 мин до вмешательства
Гентамицин *плюс*	1,5 мг/кг (максимум 80 мг) за 30 мин до вмешательства
Амоксициллин	1,5 г внутрь через 6 ч после введения ампициллина и гентамицина
или (при аллергии к пенициллинам)	
2. Ванкомицин *плюс*	1 г в/в за 1 ч до вмешательства
Гентамицин	1,5 мг/кг (максимум 80 мг) в/м или в/в за 1 ч до вмешательства; введение препаратов в той же дозе можно повторить однократно через 8 ч
Альтернативная схема для больных с низким риском эндокардита	
3. Амоксициллин	3 г внутрь за 1 ч до вмешательства и 1,5 г внутрь через 6 ч после первого приема

лактамов дополнительно назначают аминогликозиды. В большинстве случаев лечение продолжают 6 нед. Наиболее благоприятный прогноз — при эндокардите правых отделов сердца у молодых инъекционных наркоманов; в этих случаях бывает достаточно монотерапии нафциллином или оксациллином в течение 4 нед, и лишь изредка возникает необходимость в хирургическом вмешательстве. Применяют также комбинированную терапию нафциллином и аминогликозидами в течение 2 нед (*Ann. Intern. Med.* 109:619, 1988). При поражении аортального клапана у пожилых летальность высокая; часто приходится прибегать к хирургическому вмешательству. При эндокардите, вызванном устойчивым ко многим антибиотикам золотистым стафилококком, препарат выбора — ванкомицин. В этих случаях цефалоспорины не используют, даже если возбудитель чувствителен к ним in vitro.

4. ***Staphylococcus epidermidis*** становится все более частым возбудителем бактериального эндокардита, особенно после операций на сердце. Нередка устойчивость к пенициллинам, полусинтетическим пенициллинам и цефалоспоринам. Препарат выбора — ванкомицин, 1 г в/в каждые 12 ч, в сочетании с рифампином, 300 мг внутрь каждые 12 ч, и гентамицином. Схему лечения уточняют после определения чувствительности. Для лечения эндокардита, вызванного устойчивыми к метициллину штаммами, цефалоспорины не применяют, даже если возбудитель чувствителен к этим препаратам in vitro. Продолжительность лечения — не менее 6 нед.
5. **Острый бактериальный эндокардит** требует неотложного лечения антибиотиками до получения результатов посева крови. Наиболее вероятные возбудители — *Staph. aureus* и грамотрицательные палочки. Назначают оксациллин или нафциллин, 2 г в/в каждые 4 ч в сочетании с гентамицином или тобрамицином, 1,5–2,0 мг/кг в/в каждые 8 ч.
6. **Лечение при отрицательном результате посевов крови.** Убедительные клинические данные в пользу бактериального эндокардита диктуют необходимость лечения даже при отрицательном результате посева. Обычно назначают пенициллин G, 2–3 млн МЕ в/в каждые 4 ч, или ампициллин 2 г в/в каждые 4 ч, в сочетании с аминогликозидами. Продолжительность терапии 4–6 нед.

В. Эндокардит искусственных клапанов встречается у 1–4% больных после протезирования. **Раннюю инфекцию** (в течение 2 мес после операции) обычно вызывают *Staph. aureus, Staph. epidermidis,* грамотрицательные палочки, *Candida* spp. и другие условно-патогенные микроорганизмы. Диагностика данного осложнения затрудняется тем, что преходящая бактериемия и лихорадка в послеоперационном периоде отмечаются у многих больных. Однако возможность его развития необходимо рассматривать всегда, когда после протезирования клапанов бактериемия длительно сохраняется. Лечение проводят не менее 6 нед, ориентируясь на результаты определения МПК и бактерицидной активности плазмы. **Поздний эндокардит искусственных клапанов** (2 мес после операции и позже) обычно вызывают те же микроорганизмы, что и подострый бактериальный эндокардит естественных клапанов. Лечение следует продолжать не менее 6 нед.

Г. Оперативное лечение. Показания к экстренной операции на сердце: (1) стойкая бактериемия; (2) сердечная недостаточность, устойчивая к лечению; (3) обструкция или смещение опорного кольца при эндокардите протезированного клапана. Хирургическое вмешательство

показано и тогда, когда течение эндокардита естественных клапанов осложняется повторными системными эмболиями, аневризмой синуса Вальсальвы, прогрессирующими нарушениями проводимости, разрывом хорд или папиллярных мышц, а у больных с протезированными клапанами развивается околоклапанная регургитация. Кроме того, оперативное лечение требуется при **грибковом эндокардите,** обычно невосприимчивом к медикаментозной терапии. Антибактериальной терапии может не поддаваться и эндокардит, вызванный грамотрицательными палочками. Перед операцией рекомендуется 10-дневный курс антибиотиков, но при ухудшении состояния операцию следует проводить немедленно.

Д. Эффективность антимикробной терапии. При правильном подборе антибиотиков улучшение наступает через 3–10 сут. Постоянная или рецидивирующая лихорадка обычно бывает вызвана обширным инфекционным процессом в сердце, но может быть и следствием септических эмболий или гиперчувствительности к антибиотикам. Подобная картина редко бывает обусловлена развитием устойчивости к лекарственным препаратам, поэтому менять антибиотики следует только тогда, когда устойчивость (или непереносимость) точно установлена (*Lancet* 1:1341, 1986).

Е. Профилактическое лечение (табл. 13-1) проводят при наличии факторов риска инфекционного эндокардита (инфекционный эндокардит в анамнезе, ревматизм, большинство врожденных пороков сердца, аортальный стеноз с кальцификацией клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, протезы сосудов и клапанов сердца, митральная недостаточности при пролапсе митрального клапана). В группах риска профилактическое парентеральное введение антибиотиков показано при операциях на желудочно-кишечном тракте и мочеполовых путях (*J.A.M.A.* 264:2919, 1990) и не обязательно при стоматологических вмешательствах.

VIII. Кишечные инфекции широко распространены во всем мире. Обычно они проявляются только желудочно-кишечными расстройствами, но может развиться и септицемия; кроме того, в эту группу заболеваний входит брюшной тиф. Вирусные и бактериальные энтериты, как правило, излечиваются самостоятельно и в отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний не требуют специальной терапии. Часто достаточно **восполнения потерь жидкости.** Обычно назначают обильное питье, однако при значительной дегидратации и длительном течении заболевания может потребоваться в/в введение. **Антидиарейные препараты** (см. гл. 15) могут привести к улучшению самочувствия, но обычно противопоказаны при лихорадке и подозрении на дизентерию. В легких случаях **диагностические исследования** экономически не оправданы. Лихорадка, клинические признаки дизентерии, длительное течение инфекции или необычный способ (или условия) заражения требуют проведения срочных исследований. Они включают **подробный сбор анамнеза, окрашивание мазков кала метиленовым синим** для выявления лейкоцитов, свидетельствующих о поражении слизистой кишечника, анализ кала на **простейшие и яйца глист,** а также сигмоскопию для исключения псевдомембранозного колита, вызванного токсином *Clostridium difficile.* **В посевах кала** может быть выявлен рост сразу многих возбудителей кишечных инфекций. Поэтому предположительный диагноз следует сообщить в микробиологическую лабораторию для оптимальных условий культивирования.

А. Инфекции, вызванные *Salmonella* spp., включают брюшной тиф, сеп-

тицемию и энтероколиты. Обычный источник нетифозных сальмонелл — загрязненные мясные продукты и птица.

1. ***Salmonella typhi* — классический возбудитель брюшного тифа**, однако есть и другие виды, которые вызывают такие же клинические проявления и встречаются в США даже чаще. Для *S. typhi* характерна устойчивость ко многим антибиотикам; особенно это относится к штаммам, завезенным из Мексики. В качестве начальной терапии применяют **хлорамфеникол**, 500 мг в/в или внутрь каждые 4 ч. После улучшения состояния дозу можно уменьшить. Лечение проводят в течение 21 сут. Препараты резерва — ампициллин, 1–2 г в/в каждые 6 ч; ТМП/СМК, 160/800 мг внутрь каждые 12 ч; ципрофлоксацин и цефалоспорины третьего поколения. Резервуар инфекции — бактерионосители (люди, выделяющие палочки брюшного тифа с калом спустя 3 мес после выздоровления). При нормальной функции желчного пузыря бактерионосительство можно устранить ампициллином, 2 г внутрь 4 раза в сутки; амоксициллином, 2 г внутрь 3 раза в сутки; или ТМП/СМК, 160/800 мг 2 раза в сутки. Лечение проводят как минимум 4 нед. Столь же эффективен ципрофлоксацин, 750 мг внутрь 2 раза в сутки. При желчнокаменной болезни для устранения носительства *S. typhi* часто необходима холецистэктомия.
2. **Септицемия**, вызванная нетифоидными сальмонеллами, часто проявляется лихорадкой без симптомов гастроэнтерита. Неосложненную септицемию следует лечить не менее 14 сут (см. п. **VIII.А.1**). Если возникают осложнения (например остеомиелит), то оправдано длительное лечение антибиотиками. У больных СПИДом могут возникать рецидивы и диссеминация инфекции, несмотря на проводимое лечение (см. разд. «Вирус иммунодефицита человека и СПИД», п. **II.Б.1**).
3. **Энтероколит** — наиболее частая форма сальмонеллеза. В посевах крови роста микроорганизмов, как правило, не обнаруживают. Обычно проводят только симптоматическое лечение, однако у больных с иммунодефицитом, сопутствующими заболеваниями, у пожилых и детей может возникнуть необходимость в антибиотикотерапии (см. п. **VIII.А.1**).

Б. Инфекции, вызванные *Shigella* spp. Бактериальная дизентерия обычно возникает у детей; путь передачи инфекции — фекально-оральный. Заболевание часто встречается и у мужчин-гомосексуалистов. Основанием для диагноза служат результаты посева кала. Большинство больных нуждаются только в симптоматическом лечении и выздоравливает в течение 1 нед. В более тяжелых случаях применяют антимикробные средства. Хороший эффект при чувствительности возбудителя дает лечение ТМП/СМК, 160/800 мг внутрь или в/в каждые 12 ч в течение 5 сут, или ампициллином, 500 мг в/в или внутрь каждые 6 ч в течение 5–7 сут. Если возбудитель устойчив к этим препаратам, назначают норфлоксацин, 400 мг внутрь 2 раза в сутки, или ципрофлоксацин, 500 мг внутрь 2 раза в сутки. Амоксициллин менее эффективен и при бактериальной дизентерии не применяется. **Антидиарейные препараты лучше не использовать**, так как они могут увеличить продолжительность болезни и риск бактериемии.

В. Энтерит, вызванный *Campylobacter* spp., — острое заболевание, напоминающее дизентерию и заканчивающееся спонтанным выздоровлением через 4–5 сут. При более длительном течении его можно ошибочно расценить как воспалительное заболевание кишечника.

Для уточнения диагноза проводят посев кала. В случаях, требующих лечения, препарат выбора — эритромицин, 0,5–1,0 г внутрь 4 раза в сутки. При тяжелой инфекции терапию проводят в течение 3–4 нед, чтобы предотвратить рецидив. В отношении *Campylobacter* spp. активны также тетрациклины и хинолоны.

Г. ***Yersinia spp.*** могут вызывать энтероколит, воспаление мезентериальных лимфоузлов и септицемию. У детей инфекция, вызываемая *Y. enterocolitica*, может проявляться тяжелым энтероколитом с поражением слизистой кишечника, а у детей старшего возраста и взрослых эта инфекция может имитировать острый аппендицит. Выделение возбудителя требует соблюдения особых условий, и этот вопрос следует обсудить с работниками микробиологической лаборатории. Энтероколит и мезентериальный лимфаденит обычно излечиваются спонтанно; в этих случаях применяют только симптоматическую терапию. Септицемия развивается редко.

Д. ***Aeromonas hydrophila, Vibrio parahaemolyticus*** и ***Pleisiomonas shigelloides*** вызывают спорадическую или эпидемическую диарею, которая обычно излечивается спонтанно.

Е. **Диарея путешественников** возникает в регионах с плохими гигиеническими условиями при употреблении загрязненной воды и пищи. Заболевание вызывают *E. coli*, образующие энтеротоксин, и, гораздо реже, — другие виды бактерий и вирусы. Лечение начинают сразу после появления симптомов: ТМП/СМК, 160/800 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3–5 сут; ципрофлоксацин, 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 сут; норфлоксацин, 400 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 сут. Эти препараты уменьшают тяжесть и сокращают продолжительность заболевания. **Профилактическая антимикробная терапия** позволяет снизить риск диареи путешественников, но ее широкому применению препятствует токсичность препаратов (*Rev. Infect. Dis.* 8[suppl.2]:S227, 1986).

Ж. **Псевдомембранозный энтероколит** вызывается токсинами, образуемыми *C. difficile*. Этот анаэробный микроорганизм размножается при угнетении нормальной кишечной микрофлоры антибиотиками или под влиянием других факторов. Чаще всего к развитию заболевания приводит применение пенициллинов широкого спектра действия (например ампициллина), цефалоспоринов и клиндамицина, но причиной псевдомембранозного энтероколита могут быть и большинство других антибиотиков. Для лечения этой инфекции используют ванкомицин, 125 мг внутрь 4 раза в сутки; метронидазол, 500 мг внутрь или в/в 2 раза в сутки; бацитрацин, 25 000 МЕ внутрь 4 раза в сутки. Лечение проводят в течение 7–10 сут. Если больной не может принимать препараты внутрь, эффективно в/в введение метронидазола. При рецидивах повторяют курс лечения тем же препаратом.

З. Инфекции, вызванные простейшими

1. ***Giardia lamblia*** может вызвать острые или хронические желудочно-кишечные расстройства, как одиночные случаи, так и эпидемии — при употреблении зараженной воды. Лямблиозу подвержены лица с гипогаммаглобулинемией и ахлоргидрией. Диагноз обычно удается установить при исследовании кала, но иногда приходится проводить анализ дуоденального содержимого и биопсию тонкой кишки. **Назначают** хинакрин, 100 мг внутрь 3 раза в сутки после еды в течение 5 сут. Также эффективны метронидазол, 250 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 5 сут, и фуразолидон, 100 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7–10 сут.

2. **Амебиаз вызывается *Entamoeba histolytica*,** передается с пищей и водой. Типичные признаки — схваткообразные боли в животе и симптомы дизентерии; системные нарушения отмечаются реже и свидетельствуют о распространении процесса. Осложнения включают перитонит, токсический мегаколон и абсцесс печени. Возможно бессимптомное носительство. **Препарат выбора** в лечении поражений кишечника или абсцесса печени — метронидазол, 750 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 сут; затем назначают йодохинол, 650 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 20 сут. Носителей лечат йодохинолом, 650 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 20 сут.
3. ***Cryptosporidium* spp. и *Isospora belli*** относятся к типу простейших. У лиц с сохраненным иммунитетом они вызывают острую спонтанно излечивающуюся диарею. У больных с нарушениями иммунитета, например при СПИДе, эти возбудители могут вызвать тяжелую хроническую диарею с водянистыми испражнениями. Лицам с сохраненным иммунитетом лечение обычно не проводят (см. разд. «Вирус иммунодефицита человека и СПИД», п. **II.E.2**).

IX. Инфекции брюшной полости

А. Перитонит

1. **Первичный или спонтанный бактериальный перитонит** обычно возникает у больных с циррозом печени и асцитом. В большинстве случаев заболевание вызывают *E. coli, Strep. pneumoniae,* другие стрептококки и энтеробактерии, в редких случаях — анаэробные бактерии и *M. tuberculosis.* Лечение начинают с цефалоспоринов третьего поколения с выраженной активностью в отношении стрептококков (цефотаксимом или цефтриаксоном) (см. гл. 16).
2. **Вторичный перитонит** может возникать при перфорации желудка или кишки, вызванной их травмой или заболеванием, распространении инфекции из внутренних органов или прорыве абсцесса в брюшную полость. Наиболее частые возбудители — энтеробактерии, облигатные анаэробы и энтерококки, реже — стафилококки, *M. tuberculosis и N. gonorrhoeae.* До получения результатов посева назначают антибиотики широкого спектра действия. **Если предполагают, что перитонит вызван микрофлорой кишечника,** то используют следующие схемы лечения: (1) ампициллин (либо мезлоциллин) плюс аминогликозид плюс клиндамицин (либо метронидазол); (2) аминогликозид плюс цефокситин (либо клиндамицин, либо хлорамфеникол). При банальной инфекции может быть назначена монотерапия цефокситином. Имипенем показан, если предполагают, что микрофлора устойчива к антибиотикам и если применение аминогликозидов противопоказано. **При вторичном перитоните часто образуются абсцессы, требующие хирургического вмешательства или чрескожного дренирования.** Перитонит как осложнение перитонеального диализа обсуждается в гл. 11.

Б. Инфекции органов брюшной полости. Данные, свидетельствующие об эффективности антибактериальной терапии при **неосложненном холецистите или панкреатите,** отсутствуют. При развитии сепсиса, вторичного перитонита или абсцесса показано назначение антибиотиков широкого спектра действия (см. п. **IX.A.2** и гл. 16).

X. Инфекционные заболевания с кожными проявлениями

А. Рожа и целлюлит. Рожа представляет собой поверхностное эритематозное поражение кожи с отеком и четкой границей. Заболевание почти всегда вызывается стрептококками группы А (*Strep. pyogenes*). **Целлюлит** — более глубокое поражение с менее отчетливыми грани-

цами. У лиц с сохраненным иммунитетом он вызывается стрептококками группы А или *Staph. aureus,* клинические проявления стрептококкового и стафилококкового целлюлита одинаковы. Если нельзя исключить стафилококковую инфекцию, первоначально назначают оксациллин или нафциллин, 4,0–8,0 г/сут, либо цефазолин, 1,0–2,0 г в/в каждые 8 ч. При подтвержденной стрептококковой этиологии препараты выбора – пенициллин VK, 0,5–1,0 г внутрь 4 раза в сутки; прокаинпенициллин G, 600 000 МЕ в/м 2 раза в сутки; или пенициллин G, 2–6 млн МЕ/сут в/в, в зависимости от тяжести заболевания. При аллергии к пенициллинам назначают эритромицин, 500 мг внутрь 4 раза в сутки, или ванкомицин, 1 г в/в каждые 12 ч. Если целлюлит возникает у больных с нарушениями иммунитета или сахарным диабетом, то необходимо использовать антибиотики широкого спектра действия, например оксациллин или цефазолин в сочетании с аминогликозидами. У больных сахарным диабетом с трофическими язвами целлюлит нижних конечностей обычно вызывается полимикробной флорой. В этих случаях к лечению добавляют препараты, активные в отношении анаэробов (например метронидазол или клиндамицин). Терапия резерва: тикарциллин плюс клавулановая кислота, 3,1 г в/в каждые 4–6 ч, или цефокситин, 1–2 г в/в каждые 8 ч.

Б. Петехиальные, геморрагические и пятнистые высыпания на коже часто вызваны тяжелыми системными инфекциями.

1. **Септицемия, вызванная *Neisseria meningitidis* (менингококкемия).** Подозрение на это заболевание должно возникать всякий раз, когда лихорадка сочетается с петехиальной, геморрагической или пятнистой сыпью. Заболевание характеризуется быстрым течением и высокой летальностью. Диагноз часто можно поставить при бактериоскопии сыворотки или соскобов петехий с окраской по Граму. Препарат выбора, как и при менингококковом менингите, – пенициллин G (2 млн МЕ в/в каждые 2 ч).
2. **Инкапсулированные бактерии, такие как *Strep. pneumoniae* и *H. influenzae,*** у больных с удаленной селезенкой могут вызвать синдром, подобный менингококкемии (см. п. **XII.A.2**).
3. **Пятнистая лихорадка Скалистых гор,** вызываемая *Rickettsia rickettsii,* начинается с лихорадки, озноба, головной боли и миалгий. Типичная пятнистая сыпь появляется через 1–5 сут. Позже сыпь может стать петехиальной. Диагноз предполагают на основании клинической картины и укуса клеща в анамнезе. Препарат выбора – доксициклин, 100 мг в/в или внутрь каждые 12 ч. Эффективен также хлорамфеникол, 1,0 г в/в или внутрь каждые 6 ч.
4. **Другие инфекции,** сопровождаемые пятнистой, пятнисто-папулезной или петехиальной сыпью, включают брюшной тиф, эндокардит, диссеминированную гонорею и диссеминированный кандидоз у лиц с нейтропенией. Эти инфекции рассматриваются в других разделах данной главы.

В. Синдром токсического шока вызывается экзотоксином, образуемым *Staph. aureus.* Чаще всего он возникает у женщин, пользующихся тампонами во время менструаций, но к его развитию может привести и размножение стафилококков в хирургической ране. Основанием для диагноза служат клинические проявления: лихорадка, диффузная пятнистая эритематозная сыпь, распространяющаяся на ладони и подошвы, где часто наблюдается десквамация эпителия (через 1–2 нед болезни), артериальная гипотония, конъюнктивит, рвота и диарея. **Основную роль в лечении играет поддерживающая терапия.** При-

менение антибиотиков в остром периоде не влияет на течение заболевания, но предупреждает рецидивы и прогрессирование местной инфекции. Прекращение использования тампонов также может предупредить повторное развитие этого синдрома.

Г. **Лаймскую болезнь** вызывают спирохеты *Borrelia burgdorferi,* передающиеся клещами. Характерный симптом — кольцевидная эритема, известная как **хроническая мигрирующая эритема.** Она возникает в виде пятна на месте укуса клеща, часто сопровождается лихорадкой, усталостью, артралгиями, головной болью и ригидностью мышц шеи. У нелеченых встречаются такие осложнения, как артрит мелких суставов, менингит, поражение сердца (миокардит, перикардит, нарушения проводимости), черепных и периферических нервов. Раннее назначение **тетрациклина,** 250—500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10—21 сут, уменьшает продолжительность болезни и предупреждает большинство осложнений. Применяют также пенициллин VK, 500 мг внутрь 4 раза в сутки, но осложнения при этом бывают чаще. При артрите и неврологических осложнениях эффективен пенициллин G в высокой дозе (20 млн МЕ/сут в/в) и цефтриаксон (*Lancet* 1:1191, 1988). Роль антибиотиков в лечении поражений сердца не установлена.

XI. **Остеомиелит** следует предположить, если на фоне лихорадки или картины сепсиса отмечается локализованная боль в кости. Основанием для **диагноза** служат результаты **посева из очага поражения,** поэтому биопсию кости выполняют как можно раньше. Изменения на рентгенограммах в виде отека мягких тканей и утолщения надкостницы, лизиса и склероза кости могут проявиться лишь через несколько недель болезни. Изотопная сцинтиграфия с технецием часто выявляет изменения в кости раньше, чем рентгенография, а биопсия подозрительного участка позволяет провести раннюю диагностику. Развитию остеомиелита способствуют следующие факторы: (1) нарушение кровоснабжения кости (например при сахарном диабете); (2) инфекция мягких тканей с распространением на кость (например пролежни); (3) бактериемия; (4) гемоглобинопатия; (5) повторные инфекции мочевыводящих путей. При отсутствии инородных тел в очаге поражения и хорошем его кровоснабжении антимикробная терапия обычно ведет к излечению острого остеомиелита. Выбор препаратов зависит от результатов посева и чувствительности возбудителя. Если возбудитель не выявлен, то антимикробную терапию назначают, ориентируясь на наиболее распространенных возбудителей. Лечение проводят высокими дозами антибиотиков **не менее 6 нед.** Препараты вначале вводят парентерально, а на прием внутрь переходят через 2—3 нед, если возбудитель чувствителен к данным антибиотикам и прием внутрь обеспечивает бактерицидную концентрацию в крови.

А. **Острый гематогенный остеомиелит** обычно вызывается *Staph. aureus,* в посеве крови часто определяют рост возбудителя. Остеомиелит позвоночника вызывают *Staph. aureus* и грамотрицательные палочки. Остеомиелит этой локализации может быть связан с инфекцией мочевыводящих путей, что объясняется распространением возбудителя по венозным анастомозам.

Б. **Остеомиелит, обусловленный распространением инфекции из прилегающего очага** (например при послеоперационной инфекции), может быть вызван *Staph. aureus* и грамотрицательными палочками.

В. **Остеомиелит, возникший при наличии штифта для фиксации отломков кости,** обычно не поддается лечению одними только антибиотиками. Как правило, приходится удалять штифт.

Г. **Остеомиелит при поражении артерий** (например при сахарном диа-

бете) редко поддается лечению только антибиотиками. Обычно необходимы восстановление кровотока, хирургическая обработка очага или ампутация конечности.

Д. Остеомиелит при гемоглобинопатиях обычно вызван *Staph. aureus,* реже — *Salmonella* spp.

Е. Хронический остеомиелит развивается при наличии омертвевшего и склерозированного участка кости (секвестра), который служит источником инфекции. Лечение должно быть комбинированным — терапевтическим и хирургическим (удаление секвестров). Если операция невозможна, назначают массивную антимикробную терапию.

XII. Сепсис неустановленной этиологии

А. Раннее назначение бактерицидных антибиотиков — необходимое условие лечения септицемии. Если источник сепсиса обнаружен, то применяют препараты, подавляющие флору, характерную для данной локализации. В противном случае антибиотикотерапия основывается на клинической картине. Перед началом лечения проводят посев крови из разных вен, а также бактериоскопию и посев других биологических жидкостей (например СМЖ и плеврального выпота). Применяют антибиотики с наиболее широким спектром действия, а именно, β-лактамы в сочетании с аминогликозидами, такими как тобрамицин, гентамицин. При подозрении на устойчивость возбудителя к этим антибиотикам назначают амикацин. Опыт монотерапии цефалоспоринами третьего поколения или имипенемом, особенно у больных с иммунодефицитом, ограничен. Тем не менее, имипенем применяют, если аминогликозиды противопоказаны.

1. **Внебольничный сепсис, не связанный с определенным заболеванием.** Против наиболее частых возбудителей применяют цефалоспорины первого поколения в сочетании с аминогликозидами.
2. **Больные после спленэктомии или лица с врожденным или функциональным аспленизмом** (например больные серповидно-клеточной анемией) входят в группу повышенного риска молниеносного сепсиса, вызванного инкапсулированными микроорганизмами, такими как *Strep. pneumoniae, H. influenzae* и *N. meningitidis.* В этом случае немедленно назначают пенициллин G, 2 млн МЕ в/в каждые 2 ч, в сочетании с цефалоспоринами третьего поколения, например цефтриаксоном, 2 г в/в каждые 12 ч. Для уточнения диагноза проводят бактериоскопию мазка сыворотки с окраской по Граму.
3. **Внутрибольничную септицемию** у больных с сосудистыми катетерами обычно вызывают *Staph. aureus,* коагулазонегативные стафилококки, аэробные грамотрицательные палочки или энтерококки. Применяют ванкомицин в сочетании с аминогликозидами.
4. **Сепсис при нейтропении и других нарушениях иммунитета** нередко вызывает *P. aeruginosa.* Обычно применяют β-лактамные антибиотики, активные в отношении *Pseudomonas* spp., в сочетании с аминогликозидами. Больным с катетерами, установленными в центральных венах, дополнительно назначают антибиотик, активный в отношении стафилококков, например ванкомицин.

Б. Септический шок обычно вызывается бактериемией, но может быть следствием фунгемии или виремии. Решающую роль играет ранняя диагностика, поскольку промедление повышает вероятность летального исхода. Примерно у 40% больных с бактериемий, вызванной грамотрицательными палочками, развивается шок, летальность достигает 40% (*Am. J. Med.* 68:344, 1980). Выделяют две стадии шока. В ранней, гипердинамической стадии («теплый шок») сердечный выброс

увеличивается, общее периферическое сосудистое сопротивление снижается, кожа теплая и влажная вследствие периферической вазодилатации. Вторая, гиподинамическая стадия («холодный шок») характеризуется нормальным или повышенным периферическим сосудистым сопротивлением, кожа холодная вследствие вазоконстрикции. В последней стадии снижается сердечный выброс. Лечение должно быть направлено как на подавление инфекции, так и на стабилизацию кровообращения.

1. **Лечение гемодинамических нарушений** (см. гл. 26). Вначале вводят солевые растворы, чтобы поддержать АД на нормальном уровне. Если это не дает эффекта, назначают вазопрессорные средства. Для мониторинга гемодинамики и водного баланса может возникнуть необходимость в установке катетера Свана–Ганса. При этом увеличивается риск катетерного сепсиса, особенно если катетер установлен по экстренным показаниям. Поэтому его извлекают не позднее чем через 72 ч и при необходимости устанавливают новый.
2. **Следует устранить нарушения электролитного и кислотно-основного баланса,** а также обеспечить адекватную вентиляцию легких.
3. **Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания,** проявляющийся изменением коагулологических тестов, обычно удается устранить коррекцией гемодинамики и антимикробной терапией. Необходимость в других видах лечения (гепарин, свежезамороженная плазма) возникает редко (см. гл. 17).
4. **Для подавления инфекции, вызвавшей септический шок,** антибиотики выбирают в зависимости от клинической ситуации.
5. **Кортикостероиды,** применяемые даже в высокой дозе и на ранней стадии, **весьма незначительно влияют на результат лечения** (*N. Engl. J. Med.* 311:1137, 1984).
6. **Антитела к липополисахаридам,** как показывают первые клинические испытания, оказывают некоторое положительное действие, но окончательно их значение в лечении септического шока не определено (*N. Eng. J. Med.* 324:429, 1991).

Венерические болезни

Возбудителями венерических болезней могут быть бактерии, вирусы и простейшие. В любом случае, при подозрении на такое заболевание следует соблюдать общие принципы обследования и лечения. Так, сведения о половой жизни больного могут быть полезными для выявления факторов риска венерических болезней. **Физикальное и микробиологические исследования должны** охватывать, кроме мочеполовой системы, ротоглотку и прямую кишку. Нередко венерическое заболевание бывает вызвано несколькими микроорганизмами, поэтому у всех больных необходимо проводить исследования на гонорею и сифилис. Кроме того, Служба здравоохранения США рекомендует проводить тесты на ВИЧ и консультации по этой инфекции. Если это возможно, следует взять материал для посева у **половых партнеров** больного, чтобы предупредить распространение инфекции бессимптомными носителями. Партнерам больных первичным и вторичным сифилисом проводят лечение антибиотиками. Чтобы убедиться в излечении, по окончании терапии необходимо провести **повторный посев** или серологические тесты. Неэффективность лечения может быть обусловлена повторным заражением, сопутст-

вующим, ранее недиагностированным заболеванием и устойчивостью возбудителя. Сведения о лицах с венерическими болезнями, поступают в местные органы здравоохранения.

Дальнейший материал изложен в основном в соответствии с рекомендациями Службы здравоохранения США (*M.M.W.R.* 38:1,1989). Центры по контролю заболеваемости организовали телефонную «горячую линию» для ответов на вопросы, касающиеся этой группы заболеваний: 1-800-227-8922.

I. **Гонорея** обычно имеет инкубационный период 2–8 сут и проявляется гнойным уретритом у мужчин и уретритом или цервицитом у женщин. Носителем инфекции может быть только человек. Бессимптомными носителями чаще бывают женщины.

А. **Диагностика.** Лучший метод экспресс-диагностики у мужчин – бактериоскопия мазка отделяемого из уретры с окраской по Граму – позволяет обнаружить внутриклеточных грамотрицательных диплококков. У женщин метод иногда дает ложно-положительный результат, обусловленный присутствием цервикальных и уретральных сапрофитов *Neisseria* spp., и менее чувствителен, чем у мужчин с выраженной симптоматикой. Материал для посева берут с помощью специальных тампонов, импрегнированных альгинатом кальция. У мужчин используют отделяемое из уретры, а у женщин – из шейки матки и прямой кишки. Пробы **немедленно помещают в теплый шоколадный агар** (предпочтительно в ингибирующую среду, например Тайера–Мартина) и инкубируют при повышенном содержании углекислого газа.

Б. **Устойчивость** возбудителей к антимикробным средствам встречается все чаще. В настоящее время большинство случаев устойчивости гонококков связано с **образованием пенициллиназы с плазмидной передачей (ОППП). Встречается также высокая устойчивость к тетрациклину с плазмидной передачей** (ВУТПП), имеющая меньшую клиническую значимость. По данным на 1988 г, из всех выделенных штаммов *N. gonorrhoeae* в США около 4,5% образовывали пенициллиназу и 3% были устойчивы к тетрациклину. Так называемая **устойчивость к пенициллину с хромосомной передачей** (УПХП) определяет резистентность ко многим антибиотикам. Хотя распространенность устойчивости этого типа оказалась выше, чем считалось, лечение гонореи обычно бывает успешным, по-видимому, в связи с широким применением комбинированной терапии (см. п. **I.В.1**). Штаммы с ОППП обычно сохраняют чувствительность к спектиномицину и цефтриаксону; эффективны и другие цефалоспорины третьего поколения, а также хинолоны, но опыт их применения ограничен. В идеале все посевы *N. gonorrhoeae* следует проверять на образование пенициллиназы. Всех возбудителей, выделенных после безуспешного лечения, а также штаммы, полученные от больных с диссеминированной гонококковой инфекцией или гонококковым поражением глаз, необходимо исследовать на ВУТПП и УПХП.

В. **Лечение**

1. **Неосложненный гонорейный уретрит и эндоцервицит.** Почти у 40% женщин и 25% гетеросексуальных мужчин гонорея сочетается с хламидиозом, поэтому следует применять лекарственные средства, активные в отношении обоих возбудителей. Препарат выбора (кроме тех случаев, когда возбудитель чувствителен к пенициллину) – **цефтриаксон;** его назначают в дозе 250 мг в/м. Если возбудитель чувствителен к пенициллину, эффективно однократное применение следующих антибиотиков: (1) амоксициллин, 3 г внутрь;

(2) ампициллин, 3,5 г внутрь; (3) прокаинпенициллин G, 4,8 млн МЕ в/м (в две инъекции). При всех вариантах одновременно назначают пробенецид, 1 г внутрь. Кроме того, используют цефотаксим, 1 г в/м, или цефтизоксим, 500 мг в/м, хотя опыт применения этих препаратов ограничен. При аллергии к β-лактамным антибиотикам назначают однократно спектиномицин, 2 г в/м; ципрофлоксацин, 500 мг внутрь; офлоксацин, 400 мг внутрь. После применения любой из схем необходимо продолжать лечение доксициклином, 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 сут. При непереносимости тетрациклинов и беременным назначают **эритромицин,** 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7 сут.

2. **Аноректальная форма гонореи** у женщин поддается лечению с помощью любой из приведенных схем. У мужчин-гомосексуалистов с аноректальной формой гонореи прием пенициллинов внутрь менее эффективен.
3. **Фарингит.** Лечение гонореи этой локализации проводят цефтриаксоном или прокаинпенициллином G (см. п. **I.B.1**). При аллергии к β-лактамам можно использовать ципрофлоксацин, 500 мг внутрь, или офлоксацин, 400 мг внутрь, однако данные об эффективности этих препаратов ограничены. Ампициллин, амоксициллин и спектиномицин при гонококковом фарингите неэффективны.
4. **Острый сальпингит.** Гонококковые и негонококковые сальпингиты клинически неотличимы друг от друга. Заболевание обычно вызывает *N. gonorrhoeae* или *Chlamydia trachomatis,* но последующие обострения могут быть обусловлены и другими микроорганизмами, включая грамотрицательные палочки и анаэробы. Служба здравоохранения США рекомендует несколько сочетаний антибактериальных препаратов, но оптимальная схема не установлена.
   а. **Проведение антибактериальной терапии в стационаре** рекомендуется в следующих случаях: (1) неясен диагноз; (2) нельзя исключить необходимости срочного хирургического вмешательства (например при подозрении на аппендицит); (3) подозрение на абсцесс органов малого таза; (4) беременность; (5) тяжелое состояние больной; (6) невозможность организовать лечение в амбулаторных условиях; (7) заболевание девочек в препубертатном периоде; (8) отсутствие эффекта от лечения в амбулаторных условиях; (9) невозможность контроля за амбулаторным лечением в течение ближайших 72 ч. Антимикробные препараты следует вводить в/в; продолжительность лечения не менее 4 сут, в том числе не менее 2 сут после нормализации температуры. Далее в течение 10–14 сут препараты назначают внутрь. Рекомендуют следующие схемы лечения: (1) доксициклин, 100 мг в/в каждые 12 ч, плюс цефокситин, 2 г в/в каждые 6 ч, (либо цефотетан, 2 г в/в каждые 12 ч); далее – доксициклин, 100 мг внутрь 2 раза в сутки; (2) клиндамицин, 900 мг в/в каждые 8 ч, плюс гентамицин, 2,0 мг/кг в/в, затем 1,5 мг/кг в/в каждые 8 ч; далее – доксициклин, 100 мг внутрь 2 раза в сутки, (либо клиндамицин, 450 мг внутрь 4 раза в сутки).
   б. **Амбулаторное лечение** можно проводить дисциплинированным больным в отсутствие показаний для госпитализации, оговоренных выше. Назначают цефтриаксон, 250 мг в/м, далее – доксициклин, 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10–14 сут.
5. **Диссеминированная гонококковая инфекция.** Гонококковая бактериемия проявляется лихорадкой, характерными поражениями

кожи, полиартралгиями и тендовагинитами. При гнойном моноартрите и встречающемся иногда полиартрите часто прибегают к аспирации синовиальной жидкости (см. гл. 24). Больным с диссеминированной гонококковой инфекцией препараты необходимо вводить в/в по крайней мере в течение 3 сут или до улучшения состояния; затем антибиотики следует принимать внутрь не менее 7 сут. За исключением тех случаев, когда возбудитель чувствителен к пенициллинам, препарат выбора — цефтриаксон, 1 г в/в 1 раз в сутки в течение 7 сут. Если быстро наступает клиническое улучшение, назначают цефуроксим, 500 мг внутрь 2 раза в сутки; ципрофлоксацин, 500 мг внутрь 2 раза в сутки; или офлоксацин, 400 мг внутрь 2 раза в сутки. Однако данные об эффективности применения этих препаратов нуждаются в уточнении. Диссеминированная гонококковая инфекция, вызванная штаммами, чувствительными к пенициллинам, поддается лечению пенициллином G, 2 млн МЕ в/в каждые 4 ч. Далее назначают амоксициллин (или ампициллин), 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7 сут. При сопутствующей хламидиозной инфекции одновременно назначают доксициклин или эритромицин (см. п. **I.B.1**).

6. **Менингит и эндокардит** могут развиться при гонококковой бактериемии. Эффективен цефтриаксон, 2 г/сут в/в, или (если штаммы чувствительны) пенициллин G, не менее 10 млн МЕ/сут. Длительность терапии не менее 10 сут при менингите и 3–4 нед при эндокардите.

II. **Негонококковый уретрит** — воспаление уретры у мужчин, не связанное с *N. gonorrhoeae.* Провести дифференциальный диагноз между негонококковым и гонококковым уретритом на основании только клинической картины невозможно. Причина 40% негонококковых уретритов в США и Западной Европе — *C. trachomatis;* в остальных случаях возбудитель остается неизвестным; возможно, это — *Ureaplasma urealyticum.* Ни один из этих микроорганизмов не чувствителен к пенициллинам. У больных, леченных по поводу гонореи, из-за присоединения этих возбудителей может развиться не поддающийся лечению постгонококковый уретрит.

А. Диагностика. Негонококковый уретрит диагностируют при отрицательном результате бактериоскопии и посева у мужчины с уретритом (в частности, персистирующего несмотря на лечение гонореи). Хламидиоз выявляют с помощью специального исследования отделяемого из уретры на хламидии и их антигены. Лечение начинают при отрицательном результате бактериоскопии, не дожидаясь результатов посева.

Б. Лечение негонококкового и постгонококкового уретрита проводят доксициклином, 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение по крайней мере 7 сут. Лечение эритромицином, 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7 сут, не так эффективно, а на гонококки вообще не действует. Одновременно с больными следует лечить их половых партнеров.

III. **Венерическую лимфогранулему** вызывают штаммы *C. trachomatis,* которые по своим антигенным свойствам отличаются от возбудителей негонококкового уретрита. Первичное поражение обычно представляет собой язву на половых органах, а спустя 1–2 нед развивается паховый лимфаденит, сопровождаемый общими симптомами. Лимфоузлы спаиваются между собой и расплавляются. У женщин и гомосексуалистов часто поражаются параректальные лимфоузлы. Для лечения венерической лимфогранулемы применяют те же препараты, что и для лечения негонококкового уретрита, но длительность терапии составляет 21 сут. Расплавлен-

ные лимфоузлы нужно дренировать, чтобы предотвратить образование свищей, абсцессов и рубцов.

IV. Сифилис. Выделяют следующие клинические формы сифилиса: первичный (шанкр), вторичный (диссеминированный) и третичный. Обычно заболевание выявляют с помощью серологических скрининг-тестов в латентном периоде (раннем — в течение первого года после заражения, и позднем — спустя 1 год и более). Инкубационный период первичного сифилиса составляет 2—6 нед. Проявления вторичного сифилиса обычно возникают спустя еще 2—12 нед и в течение последующих лет могут многократно возобновляться. Источник инфекции — шанкр и мокнущие поражения кожи и слизистых при вторичном сифилисе. Сифилис диагностируют, если в соскобах с изъязвленных поражений кожи при микроскопии в темном поле выявляют трепонемы, а также на основании серологических тестов.

А. Серологические тесты имеют важное диагностическое значение, однако результаты нетрепонемных тестов часто бывают ложно-положительными.

1. **Нетрепонемные тесты,** такие как реакцию Вассермана и флокуляционный тест, используют для скрининга. Результаты этих тестов становятся положительными через 1—3 нед с момента заражения; при первичном сифилисе они положительны не всегда, а при вторичном — всегда. Эти тесты неспецифичны: ложно-положительные результаты (обычно в титре ≤ 1:8) отмечаются у инъекционных наркоманов, при многих острых инфекциях (инфекционный мононуклеоз, микоплазменая инфекция), хронических заболеваниях (системная красная волчанка, см. гл. 24) и беременности.
2. **Трепонемные тесты,** а именно флуоресцентный тест определения антител к трепонеме и реакция гемагглютинации с трепонемой высокоспецифичны. Их основная ценность заключается в том, что они позволяют разграничить ложно- и истинно-положительные нетрепонемные тесты. Трепонемные тесты применяют также в диагностике позднего сифилиса, когда серологические реакции крови и СМЖ, определяемые с помощью нетрепонемных тестов, могут быть отрицательными.
3. **Серологическая оценка результатов лечения.** Используют нетрепонемные тесты. Об эффективности лечения первичного и вторичного сифилиса свидетельствует снижение титра антител по меньшей мере на два разведения в течение 3 мес. В ранней латентной стадии такое снижение должно произойти за 6 мес. У больных нейросифилисом при адекватной терапии титр антител в СМЖ тоже снижается. Но в поздней латентной стадии сифилиса титр антител в сыворотке, по данным нетрепонемного теста, может оставаться неизменным. Флуоресцентный тест определения антител к трепонеме для контроля за лечением не используют, так как он остается положительным на протяжении всей жизни больного.

Б. Лечение (см. разд. «Вирус иммунодефицита человека и СПИД»)

1. **Ранний сифилис.** Для лечения первичного и вторичного сифилиса, его ранней латентной стадии (до 1 года) и половых партнеров больных показан бензатинпенициллин G, 2,4 млн МЕ в/м. При аллергии к пенициллинам назначают доксициклин, 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 14 сут.
2. **Сифилис с длительностью течения более 1 года.** При латентном сифилисе, длительностью более года, и при сифилитическим поражении сердца и сосудов показан бензатинпенициллин G, 2,4 млн

МЕ/нед в/м в течение 3 нед. При аллергии к пенициллинам назначают доксициклин, 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 28 сут. Методы лечения нейросифилиса до конца не разработаны. Применяют следующие схемы: (1) водный раствор пенициллина G, 2–4 млн МЕ в/в каждые 4 ч в течение 10 сут; (2) прокаинпенициллин G, 2 млн МЕ в/м 1 раз в сутки, с пробенецидом, 500 мг внутрь 1 раз в сутки, в течение 10 сут; после завершения лечения по одной из этих схем назначают бензатинпенициллин G, 2,4 млн МЕ/нед в/м в течение 3 нед. Эффективность терапии только бензатинпенициллином G (2,4 млн МЕ/нед в/м в течение 3 нед) без предшествующего лечения другими пенициллинами сомнительна, поскольку его концентрация в СМЖ остается очень низкой (*Arch. Intern. Med.* 140:1117, 1980).

3. **Сифилис у беременных** лечат по одной из перечисленных схем. Мнения по поводу лечения беременных с аллергией к пенициллинам противоречивы. Доксициклин применять не следует, поскольку он оказывает побочное действие на женщину и плод. Рекомендуют проведение кожных проб на пенициллин и при необходимости – десенсибилизацию (см. гл. 12).

V. Мягкий шанкр вызывается *Haemophilus ducreyi*. Типичный признак – болезненная мягкая язва наружных половых органов, часто сопровождающаяся паховым лимфаденитом. Рекомендуются следующие схемы лечения: (1) цефтриаксон, 250 мг в/м однократно; (2) эритромицин, 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7 сут; (3) ТМП/СМК, 160/800 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 сут; (4) ципрофлоксацин, 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3 сут. Расплавленные лимфоузлы следует дренировать. У больных с ВИЧ-инфекцией короткие (1–3 сут) курсы лечения неэффективны.

VI. Простой герпес половых органов проявляется высыпанием пузырьков или мелкими изъязвлениями во влагалище, на половых губах или шейке матки у женщин и на половом члене у мужчин. Первый эпизод инфекции может сопровождаться лихорадкой и паховым лимфаденитом; при рецидивах общие проявления наблюдаются редко. При первом эпизоде инфекции назначают **ацикловир,** 200 мг внутрь 5 раз в сутки в течение 7–10 сут, а в тяжелых случаях 5 мг/кг в/в каждые 8 ч. Если рецидивы возникают чаще, чем 6 раз в год, ацикловир назначают профилактически, 200 мг внутрь 2–3 раза в сутки. При менее частых рецидивах лечение симптоматическое. Для обезболивания применяют анальгетики и местные анестетики (например аэрозоль бензокаина). Теплые ванны во время мочеиспускания приносят облегчение при тяжелой дизурии, нередкой у женщин. Роженицам с острым процессом показано кесарево сечение для уменьшения риска инфицирования новорожденного.

VII. Вагинит проявляется выделениями из влагалища, обычно с неприятным запахом, дизурией, жжением и зудом. Самые частые возбудители – *Trichomonas vaginalis* и *C. albicans. Gardnerella* (старое название – *Haemophilus*) *vaginalis* в сочетании с анаэробными микроорганизмами вызывает бактериальный вагиноз, ранее известный как неспецифический вагинит. Трихомоноз обычно передается половым путем, однако возможны и другие пути. Кандидозные вагиниты и бактериальные вагинозы не передаются половым путем, поэтому лечения половых партнеров не проводят.

A. Диагностика. При обильных выделениях диагноз очевиден, но для его подтверждения необходима микроскопия. Для этого на предметном стекле смешивают каплю выделений с несколькими каплями физиологического раствора. При большом увеличении видны подвижные *T.*

vaginalis грушевидной формы. Добавление капли 10% раствора гидроокиси калия способствует лизису эпителиальных клеток и улучшает визуализацию почкующихся дрожжевых грибов рода *Candida*, с псевдомицелием или без него. Обычно бактериальный вагиноз диагностируют при наличии трех из следующих четырех признаков: (1) выделения из влагалища; (2) неприятный запах выделений, усиливающийся при добавлении 10% раствора гидроокиси калия; (3) наличие вагинальных эпителиальных клеток, покрытых скоплениями бактерий; (4) pH выделений > 4,5.

Б. Лечение

1. **Вагинит, вызванный *Trichomonas vaginalis*.** Небеременным женщинам назначают метронидазол, 2 г внутрь однократно. Лечению должны быть подвергнуты и половые партнеры. Улучшения, а иногда и полного излечения у беременных достигают с помощью клотримазола, 100 мг внутривлагалищно на ночь в течение 7 сут.
2. **Вагинит, вызванный *Candida albicans*** лечат миконазолом (местно) или клотримазолом (в виде мази или свечей, 100 мг внутривлагалищно перед сном в течение 7 сут или 200 мг перед сном в течение 3 сут). Эффективность терапии повышается при более продолжительном лечении или увеличении дозы. Показаны также свечи с нистатином, 100 000 МЕ внутривлагалищно перед сном в течение 14 сут. Если после местного лечения в течение 1 мес улучшения не наблюдается, назначают кетоконазол, 200 мг внутрь, или флуконазол, 100 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 5–10 сут.
3. **Бактериальный вагиноз** лечат с помощью метронидазола, 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 сут. При непереносимости метронидазола и беременным назначают клиндамицин, 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 сут.

Болезни, вызванные микобактериями

I. Туберкулез — системное заболевание, вызванное *M. tuberculosis*. Обычно поражаются легкие, но бывают также специфические поражения лимфатических узлов, костей, мочеполовой системы, остеомиелит, милиарная диссеминация, туберкулезный менингит, перитонит и перикардит. Чаще всего туберкулез развивается у ослабленных лиц с нарушениями иммунитета (больные алкоголизмом и СПИДом). Высока распространенность туберкулеза среди индейцев и эмигрантов из Южной Азии, Индии и Центральной Америки. В этих же группах чаще отмечается устойчивость возбудителя к основным лекарственным средствам.

А. Диагноз туберкулеза устанавливают, если в посеве обнаружен рост возбудителя. Выявление кислотоустойчивых палочек при окрашивании мазка мокроты на кислотоустойчивость и положительный результат бактериоскопии мазка, окрашенного флуорохромами, могут свидетельствовать об активном туберкулезе. Возможен ложно-положительный результат, если в мазке содержатся нетуберкулезные микобактерии и *Nocardia* spp.

Б. Лечение предусматривает госпитализацию для подбора препаратов, обучения больных и их изоляции в случае легочной формы туберкулеза. Местные органы здравоохранения должны быть оповещены о каждом случае туберкулеза, чтобы выявить лиц, контактировавших с больным.

1. **Медикаментозное лечение** туберкулеза основано на двух принципах: (1) лечение необходимо проводить как минимум двумя препаратами, к которым сохранена чувствительность возбудителя, поскольку частота первичной лекарственной устойчивости к одному препарату весьма велика (приблизительно 1 из 10^6 микобактерий); (2) терапия должна быть длительной из-за большой продолжительности жизненного цикла микобактерий. Рекомендации по лечению выработаны Американским торакальным обществом и Службой здравоохранения США (*Am. Rev. Respir. Dis.* 134:355, 1986).
   а. **Неосложненную легочную инфекцию** (включая кавернозную форму) лечат по следующим схемам:
      1) Изониазид, 300 мг 1 раз в сутки, и рифампин, 600 мг 1 раз в сутки, в течение 6 мес, в сочетании с пиразинамидом, 1,5–2,0 г 1 раз в сутки в течение первых 2 мес (если выделенный штамм чувствителен к этим препаратам). Последние 4 мес лечения препараты можно принимать 2 раза в неделю: изониазид, 15 мг/кг (максимум 900 мг), и рифампин, 600 мг на один прием.
      2) Изониазид, 300 мг в сутки, и рифампин, 600 мг в сутки, в течение 9 мес. Через 4–8 нед после улучшения переходят на прием препаратов дважды в неделю (см. п. **I.Б.1.а.1)**).
   б. **Лекарственная устойчивость.** При подозрении на лекарственную устойчивость до определения чувствительности дополнительно назначают **этамбутол,** 15 мг/кг/сут. При подтвержденной устойчивости к изониазиду назначают рифампин и этамбутол на срок не менее 12 мес. Дополнительное назначение пиразинамида на 2 мес может улучшить результаты лечения.
   в. **Внелегочный туберкулез** лечат так же, как и туберкулез легких; костная и суставная формы могут потребовать более длительной терапии (*Ann. Intern. Med.* 104:7, 1986). Если из-за менингита приходится назначать третий препарат, то предпочтителен пиразинамид, — он лучше, чем этамбутол, проникает через гематоэнцефалический барьер (*Chest* 87:117S, 1985).
   г. **Больным с иммуносупрессией** назначают изониазид и рифампин. Длительность терапии 12 мес; на начальном этапе добавляют этамбутол, пиразинамид или стрептомицин (см. также разд. «Вирус иммунодефицита человека и СПИД»).
   д. **Беременных** лечат по тем же схемам, но пиразинамид и стрептомицин не применяют.
2. **Кортикостероиды.** Мнения о целесообразности применения кортикостероидов при туберкулезе противоречивы. При угрожающих жизни состояниях, таких как менингит и перикардит, в начале лечения иногда назначают преднизон, 1 мг/кг внутрь 1 раз в сутки, в сочетании с основными противотуберкулезными препаратами.

В. Профилактическое лечение. Около 5% людей, у которых произошел вираж кожной туберкулиновой пробы, в течение первого года заболевают туберкулезом, если не проведено профилактическое лечение. Профилактическая терапия уменьшает риск заболевания, но может дать серьезные побочные эффекты. Туберкулиновая проба считается положительной в следующих случаях: если диаметр папулы равен 5 мм — у больных с ВИЧ-инфекцией и другими нарушениями клеточного иммунитета, у контактировавших с больными туберкулезом и при характерных для туберкулеза изменениях на рентгенограмме легких; при диаметре папулы 10 мм — у прибывших из эндемических

регионов, заключенных, бездомных, инъекционных наркоманов, проживающих в интернатах и у больных с хроническими заболеваниями; у остальных – при диаметре папулы 15 мм (*M.M.W.R.* 38:313, 1989). Профилактическое лечение изониазидом, 300 мг/сут внутрь (доза для взрослых) в течение 1 года, показано в следующих случаях: (1) если вираж туберкулиновой пробы произошел за последние 2 года; (2) если имеются рентгенографические признаки перенесенного туберкулеза легких, а туберкулиновая проба положительна, или туберкулез был выявлен ранее, но лечение не проводилось; (3) при положительной туберкулиновой пробе у всех лиц моложе 35 лет; (4) при положительной туберкулиновой пробе и высоком риске активного туберкулеза (больные силикозом, СПИДом, сахарным диабетом, тяжелыми хроническими заболеваниями почек, гемобластозами, быстро теряющие в весе, хронически плохо питающиеся, получающие иммуносупрессивную терапию); (5) при вираже туберкулиновой пробы у членов семьи и других людей, находившихся в тесном контакте с больным активным туберкулезом. Профилактическое лечение проводится также лицам, находившимся в контакте с больным, если туберкулиновая проба отрицательна, но высок риск туберкулеза; если через 3 мес проба окажется отрицательной, лечение можно прекратить. Туберкулиновую пробу повторяют через 3 мес также лицам, контактировавшим с больным, но не получавшим профилактической терапии.

II. **Нетуберкулезные микобактерии** обычно более устойчивы к лекарственным воздействиям, чем *M. tuberculosis,* поэтому приходится прибегать к комбинированной терапии. Для выбора лечения необходимо во всех случаях определять чувствительность возбудителя к антибиотикам.

А. Эти возбудители изредка вызывают **первичную инфекцию** (примерами могут служить шейный лимфаденит у детей, вызванный *M. kansasii* и *M. scrofulaceum,* а также кожные поражения, вызванные *M. marianum*). В этих случаях для подтверждения диагноза проводят биопсию.

Б. **Больные с хроническими заболеваниями легких.** Из мокроты могут быть выделены *Mycobacterium avium–intracellulare* и *M. kansasii,* но разграничить сапрофитирование этих микробов и их болезнетворное действие бывает трудно. При наличии клинических проявлений, особенно при нарушении функции легких, назначают эмпирическую терапию. Оптимальная схема лечения инфекции, вызванной *M. avium,* не разработана. Обычно назначают длительную терапию 4–6 препаратами. Например, в течение 24 мес применяют изониазид, рифампин и этамбутол, причем первые 3 мес в сочетании со стрептомицином или амикацином.

В. **У больных с нарушениями клеточного иммунитета** довольно часто возникает инфекция, вызванная нетуберкулезными микобактериями; в частности, у больных СПИДом *M. avium* нередко вызывает диссеминированную инфекцию (см. разд. «Вирус иммунодефицита человека и СПИД»).

III. **Быстрорастущие микобактерии** представлены *Mycobasterium fortuitum* и *M. chelonei,* которые могут инфицировать хирургические раны и протезы (в частности клапанные). Они вызывают также легочные заболевания, лимфадениты и диссеминированные поражения с кожными проявлениями и септицемией (*Rev. Infect. Dis.* 5:657, 1983). Лечение включает хирургическую обработку раны, назначение амикацина в сочетании с цефокситином, доксициклином или рифампином в течение не менее 4–6 нед после достижения клинического эффекта.

Болезни, вызванные актиномицетами

I. **Актиномикоз.** Препарат выбора — пенициллин. Лечение начинают с пенициллина G, 1,5–3 млн МЕ в/в каждые 4 ч в течение не менее 6 нед, затем для профилактики рецидива в течение 6–12 мес применяют пенициллин VK, 2–4 г/сут внутрь. При аллергии к пенициллинам назначают тетрациклины. Иногда помогает дренирование очагов поражения.

II. **Нокардиоз** обычно требует длительного лечения. Препараты выбора — сульфадиазин или сульфизоксазол, которые назначают в дозе, обеспечивающей максимальную концентрацию в крови 120–150 мкг/мл (2 г в/в или внутрь каждые 6 ч). При аллергии к сульфаниламидам назначают миноциклин или сочетание ампициллина с эритромицином. Лечение проводят не менее 6 нед.

Системные микозы

Основные патогенные грибы, встречающиеся в Северной Америке, — *Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis* и *Sporothrix schenckii.* Оппортунистическую инфекцию часто вызывают *Cryptococcus neoformans, Candida* spp., *Torulopsis glabrata, Aspergillus* spp. и *Rhizopus* spp. Схема лечения большинства микозов основывается на клиническом опыте, поэтому приведенные ниже рекомендации носят общий характер.

I. **Криптококкоз.** Легочный криптококкоз у лиц с нормальным иммунитетом обычно излечивается спонтанно и не требует специальной терапии. Для исключения **менингеальной инфекции** обязательно проводят люмбальную пункцию; СМЖ исследуют на грибы (с контрастированием тушью) и криптококковые антигены. Локализованные формы у лиц с нарушениями иммунитета и диссеминированные формы, включающие менингит, всегда требуют лечения. **Лечение** менингита у больных, не страдающих СПИДом, проводят амфотерицином В, 0,3 мг/кг/сут в/в, и фторцитозином, 37,5 мг/кг внутрь каждые 6 ч; общая продолжительность лечения — 6 нед. Курс может быть сокращен до 4 нед при следующих условиях: (1) менингит выявлен рано и не сопровождается неврологическими нарушениями; (2) исходное число лейкоцитов в СМЖ превышает 20 в 1 мкл; (3) титр криптококкового антигена в сыворотке до лечения ниже 1:32; (4) после терапии в течение 4 нед при исследовании СМЖ с контрастированием тушью грибы не выявляются; (5) титр криптококкового антигена в СМЖ и сыворотке менее 1:8 (*N. Engl. J. Med.* 317:334, 1987). Поражение легких у больных с нарушениями иммунитета лечат по этой же схеме. В отношении *C. neoformans* эффективен флуконазол, 200–400 мг внутрь 1 раз в сутки.

II. **Бластомикоз** требует лечения, поскольку спонтанные ремиссии отмечаются редко. Наиболее эффективен амфотерицин В в общей дозе 2 г. Для лечения больных без иммунодефицита эффективен кетоконазол, 200–400 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 3–6 мес.

III. **Гистоплазмоз.** Лечение необходимо при хронической фибронодулярной и кавернозной легочных формах, при диссеминированном гистоплазмозе и у больных с иммунодефицитом. Препарат выбора — амфотерицин В, общая доза — 1,5–2,5 г. Препарат резерва у больных без иммунодефицита — кетоконазол, 200–400 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 3–6 мес.

IV. **Кокцидиоидомикоз.** Течение первичной инфекции, вызванной *C. immitis,*

обычно благоприятно, и она не требуют специального лечения. Риск диссеминации повышен у выходцев из Африки и Азии, при беременности, у ослабленных людей и больных с иммунодефицитом, а также при тяжелой первичной инфекции (если реакция связывания комплемента наблюдается в титре > 1:32, имеется прогрессирующее поражение легких, продолжительность заболевания > 6 нед, кожная проба отрицательна или длительно сохраняются преципитины в сыворотке в высоком титре). Таким больным назначают амфотерицин В в общей дозе 0,5–1,5 г в зависимости от эффективности лечения. При хроническом поражении легких амфотерицин В назначают в общей дозе 1–3 г. Во всех случаях проводят люмбальную пункцию для исключения менингита. Клиническое улучшение, а иногда полное излечение отмечается при длительном приеме кетоконазола в дозе 400–800 мг/сут, но окончательно роль этого препарата в лечении кокцидиоидомикоза не установлена. Флуконазол, 200–400 мг/сут, вероятно, эффективен при менингите (см. гл. 12).

V. Инвазивный аспергиллез обычно проявляется легочными инфильтратами, синуситами или узелками в коже преимущественно у больных с нейтропенией или другими выраженными нарушениями иммунитета. При этой угрожающей жизни инфекции применяют амфотерицин В, 1 мг/кг/сут в общей дозе 2,0–2,5 г. В настоящее время проходит испытания итраконазол; отмечена его активность в отношении аспергилл, но окончательно роль итраконазола в лечении аспергиллеза не установлена.

VI. *Candida* spp. и *T. glabrata*. Кандидоз рта и глотки встречается у больных как с сохраненным, так и с нарушенным иммунитетом. Он возникает на фоне приема контрацептивов, стероидов, антибиотиков и противоопухолевых препаратов, а также при СПИДе. Системный кандидоз обычно встречается при нарушениях иммунитета, лечении антибиотиками широкого спектра действия и полном парентеральном питании.

А. Кандидоз рта и пищевода. Кандидоз рта лечат нистатином или клотримазолом (например, таблетку клотримазола, 10 мг, медленно рассосать во рту, применять 5 раз в сутки). При кандидозе пищевода эффективны кетоконазол, 200–400 мг внутрь 1 раз в сутки; флуконазол, 100–200 мг внутрь или в/в 1 раз в сутки; амфотерицин В, 10–20 мг в/в 1 раз в сутки в течение 7–14 сут.

Б. Катетерная фунгемия, обусловленная этими возбудителями, – частая внутрибольничная инфекция, которая может спонтанно исчезнуть после удаления в/в катетера и устранения других факторов (например отмены антибиотиков). Однако у некоторых больных развиваются органные поражения, в частности остеомиелит и поражение глаз, поэтому в большинстве случаев фунгемия требует лечения. Быстрому исчезновению фунгемии после удаления катетера у больных без нарушений иммунитета и без органных поражений способствует короткий курс амфотерицина В в общей дозе 200 мг. В других случаях проводят лечение по схеме, принятой при диссеминированном процессе.

В. Диссеминированный кандидоз. Амфотерицин В назначают в дозе 0,5 мг/кг/сут, общая доза 0,5–1,5 г. Больным с нормальным числом нейтрофилов при аллергии к амфотерицину назначают флуконазол, 200–400 мг в/в или внутрь.

VII. Споротрихоз. При поражении кожи и подкожной клетчатки наиболее эффективны местное тепло и препараты йода внутрь (насыщенный раствор йодистого калия). Лечение йодистым калием начинают с 1 капли 3 раза в сутки, разводя его в молоке или соке. Постепенно дозу увеличивают, доводя до 8 капель 3 раза в сутки, при этом следует иметь в виду возможность непереносимости йода. Лечение продолжают не менее

1–2 мес после исчезновения всех симптомов. Среди побочных эффектов отмечаются слезо- и слюнотечение, неприятный вкус во рту, гастрит и диарея. Больным с диссеминированными формами и не переносящим йодистый калий назначают амфотерицин В в общей дозе 1,5–2,5 г.

Малярия

Малярию вызывают простейшие рода *Plasmodium*. Эндемическими очагами являются большинство тропических и субтропических стран. Малярия начинается с неспецифических симптомов – лихорадки и озноба, головной боли, миалгии, артралгии, тошноты, рвоты и диареи. Если лечение не проводится, болезнь может прогрессировать, вызывая тяжелую анемию, тромбоцитопению, отек легких, гипогликемию, энцефалопатию и смерть. Малярию следует заподозрить при возникновении симптомов у людей, недавно приехавших из эндемических регионов. **Диагноз** ставят при выявлении паразитов в мазках крови, окрашенных по Гимзе. Текущую информацию об устойчивости возбудителей малярии к лекарственным средствам в различных регионах мира, профилактике и лечении болезни можно получить в Центре по контролю заболеваемости, телефон 404-332-4555.

I. **Малярия, вызванная *Plasmodium falciparum,*** – наиболее опасная форма заболевания, требующая срочного лечения. Широко распространена устойчивость возбудителя к хлорохину. На сегодняшний день такая устойчивость не зарегистрирована только в Центральной Америке, на Гаити, в Доминиканской Республике и Египте. Устойчивость к фанзидару встречается в Юго-Восточной Азии и бассейне Амазонки (CDC, *Health Information for International Travel,* 1991). **Все случаи малярии, вызванной *P. falciparum,* следует расценивать как устойчивые к хлорохину;** исключение составляют больные, посещавшие только те регионы, где устойчивые возбудители не встречаются. Устойчивость к хлорохину следует также заподозрить при тяжелых формах заболевания (поражение плазмодиями более 5% эритроцитов или нарушения сознания) и у лиц, заболевших малярией несмотря на профилактику хлорохином.

А. **Малярию, вызванную *P. falciparum,*** предположительно устойчивыми к хлорохину, лечат двумя препаратами: хинином, 650 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 3 сут, и тетрациклином, 250 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7 сут. Вместо тетрациклина иногда назначают фанзидар, 3 таблетки внутрь на один прием, если только больной не был заражен в регионе, где распространены устойчивые к этому препарату возбудители. Если больной заразился *P. falciparum* в Таиланде и соседних с ним странах, назначают семидневный курс хинина и тетрациклина. При тяжелых формах вводят хинидина глюконат, 10 мг/кг в/в за 1–2 ч, с последующей длительной инфузией в дозе 0,02 мг/кг/мин (*N. Engl. J. Med.* 321:65, 1989), и доксициклин, 100 мг в/в каждые 12 ч, или тетрациклин, 250 мг внутрь 4 раза в сутки. Лечение хинидином в/в должно проводиться в блоке интенсивной терапии из-за опасности артериальной гипотонии и аритмий (гл. 7). Когда содержание пораженных плазмодиями эритроцитов снижается до 1% и больной может принимать препараты внутрь, в/в инфузию прекращают и назначают хинин внутрь. Общий курс лечения хинидином и хинином – 3 сут. Тетрациклин применяют внутрь в течение 7 сут. Если поражены более 10% эритроцитов, может потребоваться обменное переливание крови.

Б. **Малярию, вызванную *P. falciparum,*** в тех регионах, где устойчивость

к хлорохину не выявлена, лечат препаратами хлорохина. Начинают с приема хлорохина, 600 мг (хлорохина фосфат, 1000 мг) внутрь, через 6 ч назначают еще 300 мг внутрь, а затем в течение последующих 2 сут — 300 мг внутрь 1 раз в сутки. В тяжелых случаях следуют рекомендациям, приведенным в п. **I.А.**

II. **Малярия, вызванная другими плазмодиями,** характеризуется менее тяжелым течением и обычно поддается лечению хлорохином (см. п. **I.Б**). Если малярия вызвана *P. vivax* или *P. ovale,* то через несколько месяцев после первого приступа может возникнуть повторный. Это связано с сохранением в печени дремлющих тканевых форм. Назначают примахин, 15 мг внутрь в течение 14 сут, предварительно убедившись в отсутствии дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Рецидивы лечат хлорохином и примахином.

Вирус иммунодефицита человека и СПИД

Вирус иммунодефицита человека, тип 1 (ВИЧ-1), — это ретровирус человека, который инфицирует лимфоциты и другие клетки, несущие на своей поверхности рецепторы CD4. Инфицирование вирусом приводит к лимфопении, дефициту CD4-лимфоцитов (они же Т4-лимфоциты или хелперы) и нарушениям клеточного и гуморального иммунитета. Эти нарушения и лежат в основе **СПИДа,** который проявляется оппортунистическими инфекциями и необычными злокачественными новообразованиями. Время между инфицированием ВИЧ и появлением признаков СПИДа колеблется от 1 мес до многих лет (в среднем около 10 лет). Главные пути передачи вируса — половой и парентеральный. **Основные группы риска:** лица, имевшие половой контакт с инфицированными (в США 60% больных СПИДом — мужчины-гомосексуалисты), инъекционные наркоманы, реципиенты зараженной крови и дети ВИЧ-инфицированных матерей. Лечение СПИДа включает анти-ВИЧ терапию, лечение сопутствующих инфекций и новообразований.

I. **Лечение ВИЧ-позитивных больных.** ВИЧ-инфекция может быть выявлена как вскоре после заражения, так и на поздней стадии, когда уже развиваются осложнения. При первичном осмотре необходимо установить, следует ли проводить терапию ретровирусной инфекции и профилактическое лечение пневмоцистной пневмонии.

А. **Первичная ВИЧ-инфекция.** Начальный период после заражения обычно бывает бессимптомным, но иногда появляются симптомы, напоминающие мононуклеоз; лечение симптоматическое. При ВИЧ-инфекции могут развиваться асептический менингит, миелит, периферические невриты и подострый энцефалит.

Б. **Первичное обследование.** В начальном периоде симптомы обычно отсутствуют. Иногда выявляют рецидивирующий кандидоз рта, лимфаденопатию, похудание, лихорадку, потливость по ночам и хроническую диарею **(СПИД-ассоциированный комплекс)**. При лабораторных исследованиях обнаруживают анемию, тромбоцитопению и лейкопению. Наиболее важный тест на первом этапе — подсчет CD4(Т4)-лимфоцитов в периферической крови. У взрослых их число в норме составляет 600–1500 в 1 мкл. Уровень ниже 500 в 1 мкл обычно свидетельствует об иммунодефиците, обусловленном ВИЧ. Рекомен-

Таблица 13-2. Иммунологический мониторинг ВИЧ-инфицированных больных

Количество CD4-лимфоцитов (в 1 мкл крови)	Рекомендации
> 600	Повторять анализ каждые 6 мес
500–600	Повторять анализ каждые 3 мес
< 500	Повторить анализ через 1 нед; **назначить зидовудин**
300–500	Повторять анализ каждые 6 мес
200–300	Повторять анализ каждые 2–3 мес
< 200 (или < 20% от общего числа лимфоцитов)	**Начать профилактику пневмоцистной пневмонии;** необходимости в дальнейшем регулярном подсчете CD4-лимфоцитов нет

дации по периодичности определения CD4-лимфоцитов представлены в табл. 13-2.

В. Лечение ретровирусной инфекции. ВИЧ-инфицированным больным с числом CD4-лимфоцитов менее 500 в 1 мкл показана терапия зидовудином. Начальная доза — 200 мг внутрь каждые 8 ч. При появлении признаков угнетения кроветворения, препарат временно отменяют или снижают дозу; правда, эффективность препарата в низкой дозе точно не установлена (см. гл. 12). При непереносимости и неэффективности зидовудина назначают препараты резерва — дидезоксиинозин и дидезоксицитидин. Их основные побочные эффекты — панкреатит и тяжелые невралгии.

Г. Профилактические мероприятия. Туберкулез — серьезное осложнение ВИЧ-инфекции, поэтому обследование на туберкулез следует проводить всем ВИЧ-инфицированным (см. п. **II.В.1**). По мере прогрессирования иммунодефицита у многих больных кожные пробы (в частности туберкулиновая) становятся отрицательными. Таким больным показана рентгенография грудной клетки. Рекомендуют также проводить ежегодную иммунизацию противогриппозной вакциной, пневмококковой вакциной и вакциной гепатита В (у лиц с отрицательной серологической реакцией на гепатит В). Если число CD4-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл (или менее 20% от общего числа лимфоцитов), показана **профилактика пневмоцистной пневмонии** (см. п. **II.Д**).

II. Осложнения ВИЧ-инфекции

А. Вирусные инфекции

1. У больных СПИДом часто развивается цитомегаловирусная инфекция. Она проявляется виремией с лихорадкой и общими симптомами, ретинитом, эзофагитом, гастритом, энтероколитом, панкреатитом, бескаменным холециститом, угнетением костного мозга, некрозом надпочечников, а также инфекцией верхних и нижних отделов дыхательных путей. При ретините и поражениях желудочно-кишечного тракта показан **ганцикловир,** но этот препарат может вызвать угнетение костного мозга (см. гл. 12). Прекращение лечения ганцикловиром часто приводит к **рецидиву,** поэтому обычно препарат в поддерживающей дозе применяют длительно. При в/в введении ганцикловира терапию зидовудином необходимо прервать. Для уменьшения токсичности ганцикловира применяют колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов. При

ретините хороший эффект может дать внутриглазное введение. К такому способу приходится прибегать, если обычный метод введения не дает результатов. В случае устойчивости штаммов цитомегаловируса к ганцикловиру и при неэффективности этого препарата назначают **фоскарнет.**

2. **Другие герпесвирусы. Вирус простого герпеса** вызывает эзофагит, проктит, поражение легких и обширные атипичные кожные язвы, плохо поддающиеся лечению. В этих случаях эффективен **ацикловир в/в,** однако после прекращения лечения инфекция часто возобновляется. Инфекция, вызванная **вирусом varicella zoster,** протекает в виде типичных кожных поражений или диссеминирует, вызывая менингоэнцефалит и невриты черепномозговых нервов. Препарат выбора — ацикловир. У больных СПИДом часто развиваются инфекции, вызванные **вирусом Эпштейна—Барр,** в частности волосистая лейкоплакия. Эффективно применение ацикловира внутрь, но его обычно назначают при тяжелых проявлениях.
3. **JC-вирус** из семейства паповавирусов вызывает **прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию.** Заболевание характеризуется нарушениями психики, потерей зрения, мышечной слабостью, нарушениями походки. При КТ головного мозга выявляют очаги пониженной плотности. Более чувствительным методом диагностики является, по-видимому, МРТ. Эффективной терапии нет.

Б. Бактериальные инфекции у больных СПИДом развиваются очень часто и могут иметь атипичное, рецидивирующее или быстро прогрессирующее течение даже на фоне адекватной терапии. Часто возникает необходимость активной ранней терапии и последующего длительного поддерживающего лечения.

1. **Нетифозные сальмонеллы** (особенно *S. typhimurium*) вызывают диссеминированный рецидивирующий процесс, плохо поддающийся терапии. Сначала ампициллин, цефтриаксон или ТМП/СМК вводят в/в, а затем назначают длительный прием этих антибактериальных средств; выбор препарата зависит от чувствительности возбудителя (например амоксициллин, 500 мг внутрь 3 раза в сутки). Но даже при таком лечении после отмены препаратов возможны рецидивы.
2. **Сифилис.** Естественное течение сифилиса у больных СПИДом меняется. Имеются сообщения об обострении ранее леченного сифилиса, активном процессе при отрицательных серологических тестах, бессимптомном нейросифилисе и рецидивах после проведения стандартной терапии. Оптимальная схема лечения сифилиса на фоне ВИЧ-инфекции не выработана. К необходимым мероприятиям могут относиться люмбальная пункция у серопозитивных больных, в/в введение пенициллина G при первом подозрении на инфекцию и длительная поддерживающая терапия.
3. **Бактериальная пневмония** у больных СПИДом встречается все чаще. Обычно ее вызывают *Strep. pneumoniae, H. influenzae* или стрептококки группы В. Возбудителем пневмонии при тяжелой ВИЧ-инфекции может быть также грамотрицательная кишечная микрофлора. Рентгенография обнаруживает типичную картину долевой пневмонии, однако наблюдаются и диффузные интерстициальные инфильтраты, напоминающие пневмоцистную пневмонию. Антибактериальная терапия обычно эффективна, но нередко возникают рецидивы.

В. Инфекции, вызванные микобактериями

1. ***Mycobacterium tuberculosis.*** **Туберкулез** у больных СПИДом выяв-

ляют все чаще, особенно у инъекционных наркоманов и иммигрантов с Гаити. Заболевание характеризуется необычной рентгенологической картиной и частыми внелегочными поражениями; каверны в верхушках легких встречаются редко. **Противотуберкулезное лечение** нужно начинать сразу же после обнаружения кислотоустойчивых палочек при бактериоскопии мазка мокроты. Рекомендуется стандартное лечение изониазидом и рифампином (см. разд. «Болезни, вызванные микобактериями») в сочетании с пиразинамидом, 20–30 мг/кг внутрь 1 раз в сутки в течение первых 2 мес (*Am. Rev. Resp. Dis.* 136:492, 1987). Если есть подозрения на устойчивость возбудителя к изониазиду, дополнительно назначают этамбутол. Длительность терапии 9 мес, или не менее 6 мес после последнего обнаружения микобактерий в посеве мокроты. Если один из препаратов противопоказан, то терапию продолжают не менее 18 мес (например изониазид в сочетании с этамбутолом или рифампин в сочетании с этамбутолом), причем не менее 12 мес после последнего обнаружения микобактерий в посеве мокроты. Все ВИЧ-инфицированные с положительной туберкулиновой пробой (папула диаметром ≥ 5 мм) должны профилактически принимать изониазид в течение 12 мес. Вопрос о целесообразности пожизненной профилактики у этой категории и у больных СПИДом, перенесших активный туберкулез, остается открытым.

2. ***Mycobacterium avium-intracellulare*** – один из наиболее частых условно-патогенных возбудителей, вызывающий у больных СПИДом генерализованную инфекцию и поражение желудочно-кишечного тракта. Эффективная схема лечения не разработана; применяют схемы с большим числом препаратов, включая рифампин, клофазимин, этамбутол, амикацин, ципрофлоксацин и практически все противотуберкулезные препараты. В некоторых случаях такая комбинированная терапия оказывает благоприятное действие. Определенные надежды связаны с новым антибиотиком из группы макролидов – кларитромицином.

Г. Инфекции, вызванные грибами (см. разд. «Системные микозы»).

1. **Кандидоз**. У ВИЧ-инфицированных больных часто развивается стойкое поражение рта, пищевода и влагалища, но в отсутствие других факторов риска (например в/в катетеров) диссеминация происходит редко. Тяжесть кандидоза кожи и слизистых и его частота повышаются по мере снижения иммунитета.
2. ***Cryptococcus neoformans*** – наиболее частый возбудитель грибковых заболеваний ЦНС у больных СПИДом. Признаки заболевания могут быть выражены слабо, поэтому даже при вялой симптоматике нужно проводить люмбальную пункцию. В качестве начальной терапии назначают амфотерицин В и фторцитозин (см. разд. «Системные микозы») в течение 2–3 нед, а затем флуконазол, 400 мг 1 раз в сутки в течение 8–10 нед. По окончании острого периода проводят пожизненную поддерживающую терапию флуконазолом, 200 мг 1 раз в сутки. Эффективность лечения обычно оценивают клинически, при этом следует иметь в виду, что лечебное действие проявляется нескоро. Клиническое ухудшение служит показанием к повторной люмбальной пункции. Кроме обычного исследования СМЖ, подсчета клеток, определения криптококкового антигена и посева, необходимо измерить давление СМЖ, чтобы вовремя выявить повышение внутричерепного давления.
3. ***Histoplasma capsulatum*** представляет для больных СПИДом, про-

живающих в эндемических для этого гриба регионах, серьезную опасность. Он может вызвать развитие диссеминированного процесса и септицемию. Распространение процесса на костный мозг приводит к панцитопении. Хороший эффект дает лечение амфотерицином В (в общей дозе 1,5–2,0 г), однако нередко возникают рецидивы. По-видимому, целесообразна поддерживающая еженедельная терапия амфотерицином В, но опыт ее применения ограничен. Проводятся испытания итраконазола.

4. ***Coccidioides immitis*** также является возбудителем инфекции у больных СПИДом из эндемических регионов. Часто развиваются обширные поражения легких. Инфекция может быть диссеминированной. Хороший эффект дает лечение амфотерицином В (общая доза 1,5–2,0 г). Вероятно, показана пожизненная поддерживающая терапия этим препаратом, как и при гистоплазмозе. При кокцидиоидозном менингите амфотерицин В необходимо вводить непосредственно в цистерны или желудочки мозга (см. гл. 12). Перспективным препаратом для лечения кокцидиоидозного менингита, позволяющим избежать введения препарата в желудочки мозга, является флуконазол, 400 мг 1 раз в сутки.

Д. Пневмоцистная пневмония — наиболее частое осложнение и основная причина смерти при СПИДе. Возбудителя, которого ранее считали простейшим, теперь относят к грибам. Описаны и внелегочные поражения, особенно у больных, получающих профилактическое лечение пентамидином в аэрозоле. **Препарат выбора** — ТМП/СМК, 5/25 мг/кг внутрь или в/в каждые 6–8 ч в течение 21 сут. При его применении необходимо измерять концентрацию ТМП или СМК в крови (пиковая концентрация СМК должна составлять 100–151 мкг/мл). У больных СПИДом при приеме ТМП/СМК нередки кожные высыпания, которые не требуют изменений терапии (*Ann. Intern. Med.* 109:280, 1988). Эффективно также лечение пентамидином, 4 мг/кг в/в капельно в течение 2 ч 1 раз в сутки; длительность терапии — 21 сут. Пентамидин назначают при плохой переносимости ТМП/СМК и при отсутствии клинического улучшения через 5–7 сут лечения. В настоящее время испытывают другие сочетания препаратов, в частности, дапсон/ТМП и клиндамицин/примахин. Больным, излеченным от пневмоцистной пневмонии, если число CD4-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл, показано **профилактическое лечение:** ТМП/СМК, 160/800 мг внутрь 1 раз в сутки; дапсон, 50 мг внутрь 1 раз в сутки, или пентамидин, 300 мг ежемесячно в аэрозоле. **Если точно установлена пневмоцистная этиология и инфекция протекает тяжело** (pO_2 артериальной крови < 75 мм рт. ст. при дыхании атмосферным воздухом), назначение глюкокортикоидов предупреждает развитие дыхательной недостаточности и снижает летальность (*N. Engl. J. Med.* 323:1451, 1990). Применяют преднизон (или метилпреднизолон парентерально в эквивалентной дозе), 40 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 сут, затем 40 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 5 сут и далее 20 мг внутрь 1 раз в сутки в течение всего срока антимикробной терапии.

Е. Инфекции, вызванные простейшими

1. ***Toxoplasma gondii*** обычно вызывает множественное поражение ЦНС с развитием энцефалопатии и очаговых неврологических нарушений. Клинического улучшения часто достигают применением сульфадиазина, 25 мг/кг внутрь каждые 6 ч, в сочетании с пириметамином, 100–150 мг внутрь в первые сутки, далее — 50–75 мг внутрь 1 раз в сутки. Профилактика рецидивов не разра-

ботана. Для уменьшения миелотоксичности препаратов назначают фолиновую кислоту (5–10 мг/сут внутрь). При непереносимости сульфаниламидов показан клиндамицин, 600 мг внутрь 4 раза в сутки. При повышенном внутричерепном давлении назначают глюкокортикоиды (см. также разд. «Общие принципы», п. **VI.Б.2**).

2. ***Cryptosporidium* и *Isospora belli*** у больных СПИДом могут вызывать кишечные инфекции. Заболевания, вызванные *Isospora belli,* лечат ТМП/СМК, 160/800 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10 сут, затем 2 раза в сутки в течение 3 нед (*N. Engl. J. Med.* 315:87, 1986). Нередки рецидивы. Успешными могут быть также более короткие курсы ТМП/СМК с последующим профилактическим применением фансидара (*J. Infect. Dis.* 157:225, 1988). Лечение заболеваний, вызванных *Cryptosporidium,* не разработано.

Ж. Злокачественные новообразования, связанные со СПИДом, включают неходжкинские лимфомы и саркому Капоши. Часто встречаются первичные лимфомы центральной нервной системы, которые могут быть множественными.

14 Желудочно-кишечное кровотечение

С. Эдмундович
Г. Цукерман

Сокращения:
ЖКК желудочно-кишечное кровотечение
ЖКТ желудочно-кишечный тракт
ОЦК объем циркулирующей крови

Принципы лечения

Острое ЖКК может быть вызвано различными причинами; тяжесть его зависит от интенсивности кровопотери. **Ключ к успешному лечению ЖКК — поддержание достаточного ОЦК наряду с выявлением источника кровотечения и целенаправленным воздействием на него.** К неблагоприятным прогностическим факторам при ЖКК относятся (1) возраст больного > 60 лет, (2) наличие по меньшей мере двух сопутствующих заболеваний, (3) массивная кровопотеря (> 2 л), (4) шоковое состояние при поступлении, (5) рецидив кровотечения в течение 72 ч.

I. Диагностика и лечение в острой стадии

A. Первичная диагностика. Показания к немедленному вмешательству должны быть выявлены немедленно при поступлении. Объем первоначальных исследований определяется **общим состоянием**. Признаки критического состояния — спутанность сознания, заторможенность, обильный липкий пот, мраморность кожи, боль — указывают на необходимость срочного вмешательства. **При нарушении гемодинамики нужно одновременно прибегнуть к интенсивной терапии.**

1. **Объем циркулирующей крови** и показатели гемодинамики должны быть оценены немедленно. Исключительно важно многократно и точно определять **основные показатели центральной гемодинамики** (ЧСС, АД и их ортостатические изменения). Внезапное увеличение ЧСС — нередко единственный признак рецидива кровотечения. Следует учитывать, что некоторые препараты (например β-адреноблокаторы) и функциональные нарушения (например дисфункция вегетативной нервной системы) могут мешать интерпретации гемодинамических показателей. **Ортостатическая гипотония** (снижение систолического АД > 10 мм рт. ст. и увеличение ЧСС > 20 мин$^{-1}$ при переходе в вертикальное положение) свидетельствует об умеренной кровопотере (10–20% ОЦК). **Артериальная гипотония в положении лежа** свидетельствует о большой кровопотере (> 20% ОЦК). Дальнейшее уменьшение ОЦК ведет к **шоку**, который проявляется артериальной гипотонией, тахикардией, периферической вазоконстрикцией и **ишемическими органными нарушениями** (ишемия миокарда, спутанность сознания, резкое уменьшение диуреза). В такой ситуации восполнение ОЦК приобретает первостепенное значение (см. п. **I.Б.1** и гл. 26). **Признаки продолжающегося кровотечения** — рвота кровью, выделение крови из

анального отверстия, мелена, изменение показателей гемодинамики — требуют срочных лечебных мероприятий.

2. **Лабораторные исследования** включают определение группы крови, резус-фактора, клеточного состава крови, уровня тромбоцитов, протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени, биохимических показателей (см. п. **II.В**). Часть крови оставляют для дальнейшего определения индивидуальной совместимости. Гемоглобин и гематокрит — ненадежные показатели при острой кровопотере, так как они начинают снижаться лишь спустя несколько часов кровотечения.

Б. Интенсивная терапия должна быть начата сразу по выявлении нарушений гемодинамики.

1. **Быстрое восстановление ОЦК** солевыми растворами и компонентами крови — основная цель интенсивной терапии. Налаживают **инфузию в две крупные периферические вены** через катетеры большого диаметра (14—18 G). Катетеризация центральной вены не дает преимуществ и может задержать начало инфузии. По возможности для возмещения кровопотери при шоке должна использоваться цельная кровь, но если ее сразу получить не удается, то предварительно вводят физиологический раствор, раствор Рингера с лактатом или 5% гетастарч. **Скорость введения** определяется состоянием больного, объемом и интенсивностью кровотечения. При шоке иногда приходится вводить жидкость или кровь под давлением (большим шприцем вручную). Службу переливания крови следует оповестить о потребности в препаратах крови. До тех пор, пока состояние не стабилизируется, необходимо иметь в запасе не менее 6 доз эритромассы (1 доза = 200 млн клеток + 100 мл плазмы). В исключительных случаях оправдано переливание резус-отрицательной крови 0(I) группы без определения совместимости, одновременная инфузия в несколько вен и в/в введение вазопрессорных средств (см. гл. 26).
2. **Трансфузионная терапия** — см. гл. 18. К переливанию крови прибегают сразу же, как только выясняется, что продолжается массивное кровотечение и тяжесть его такова, что трудно ожидать адекватного возмещения ОЦК и оксигенации тканей от введения коллоидных растворов. Переливание эритромассы продолжают до стабилизации гемодинамики и повышения гематокрита до 25% и более. **У больных с заболеваниями сердца и легких** для предупреждения ишемии трансфузию проводят до достижения более высокого гематокрита (30%). В случае продолжающегося кровотечения объем трансфузии должен соответствовать объему кровопотери до достижения гемостаза. **Коагулопатию** корректируют введением свежезамороженной плазмы или факторов свертывания (см. гл. 17). Первоначально вводят 4 дозы свежезамороженной плазмы. Дальнейшая терапия зависит от состояния больного. **Тромбоцитопения** (< 50 000 в 1 мкл) требует переливания тромбоцитарной массы (см. гл. 18) либо устранения причины тромбоцитопении. При большом объеме трансфузии (> 2 л) из-за наличия хелирующих веществ в переливаемой крови возможно снижение концентрации факторов свертывания и кальция в крови. Мониторинг этих показателей и, в случае необходимости, заместительная терапия позволяют избежать осложнений.
3. **Мониторинг гемодинамики** при проведении интенсивной терапии показан при заболеваниях сердца. Однако установка венозного

катетера или катетера Свана—Ганса не должна мешать достижению основной цели — возмещению ОЦК.

4. **Обеспечение проходимости дыхательных путей. Профилактическая интубация трахеи** как мера предупреждения аспирации показана при нарушениях сознания, обусловленных шоком или печеночной энцефалопатией, при частой рвоте кровью или активном кровотечении из варикозных вен пищевода.
5. **Неотложная консультация** гастроэнтеролога, хирурга или рентгенохирурга показана после массивного кровотечения, при нарушениях гемодинамики или продолжающейся кровопотере.

II. **После стабилизации состояния** следует определить источник кровотечения, выявить факторы риска его рецидива и провести лечение в зависимости от основного заболевания.

А. Анамнез. Симптомы при поступлении помогают дифференцировать кровотечение из верхнего и нижнего отделов ЖКТ, а также предположить его причину. **Рвота кровью** практически всегда возникает при кровотечении из верхнего отдела ЖКТ. Характер и локализация боли помогают определить источник кровотечения и поставить предположительный диагноз (например гематобилии или инфаркта кишечника). Очень важны данные анамнеза, а именно: (1) предшествующие кровотечения, (2) злоупотребление алкоголем, (3) заболевания печени, (4) нарушения свертываемости крови и кровоточивость, (5) системные заболевания с поражением ЖКТ, (6) операции на органах брюшной полости, (7) травмы, (8) операции на брюшной аорте. Следует обратить внимание на прием препаратов, усугубляющих или провоцирующих ЖКК (например нестероидных противовоспалительных средств и глюкокортикоидов).

Б. Физикальное исследование помогает выявить источник кровотечения. При рвоте кровью всегда нужно исключать кровотечение из носа или ротоглотки. Следует обратить внимание на признаки портальной гипертензии (спленомегалия, асцит и расширение коллатеральных вен брюшной стенки). **Обследование прямой кишки** должно включать пальцевое исследование на предмет обнаружения опухоли или геморроидальных узлов, выявления явной крови в кале, а также анализ кала на скрытую кровь. Цвет и консистенция кала часто имеют диагностическое значение. **Мелена** (черный вязкий кал с характерным запахом) обычно свидетельствует о кровотечении проксимальнее слепой кишки. **Кал каштанового цвета** отмечают при кровотечении из дистального отдела тонкой или правой половины толстой кишки. Обнаружение **алой крови** при отсутствии изменений основных показателей гемодинамики и гематокрита указывает на кровотечение из прямой кишки или левой половины толстой кишки. Однако следует иметь в виду, что алую кровь в прямой кишке можно обнаружить и при интенсивном кровотечении из верхнего отдела ЖКТ и быстром пассаже содержимого по кишечнику.

В. Лабораторная диагностика при выраженном ЖКК нужна всегда.

1. **Общий анализ крови.** Гемоглобин и гематокрит могут не отражать степени кровопотери при остром и интенсивном кровотечении из-за отсроченной реакции этих показателей. Однако их определение необходимо для оценки эффективности трансфузий. Гематокрит возрастает в среднем на 3% после переливания одной дозы эритромассы. По гематокриту и гемоглобину проводят мониторинг продолжающегося кровотечения, а после стабилизации состояния их

используют как критерий прекращения трансфузии. При продолжающемся кровотечении гематокрит определяют каждые 6 ч.

2. **Подсчет тромбоцитов** должен проводиться у всех больных с ЖКК. Если имеется активное кровотечение, а уровень тромбоцитов ниже 50000 в 1 мкл, следует начать введение тромбоцитарной массы или других препаратов для увеличения их количества.
3. **Протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время** нужно определять у всех больных. В случае активного кровотечения и увеличения этих показателей показано переливание свежезамороженной плазмы (см. гл. 17). При стабильном состоянии можно попытаться скорректировать удлиненное протромбиновое время с помощью парентерального введения водного раствора витамина К (менадиол, 10 мг в/в или п/к 1 раз в сутки, либо фитонадион, 10 мг п/к 1 раз в сутки в течение 3 сут).

Г. **Применение назогастрального зонда.** Рвота кровью или примесь крови в желудочном содержимом, полученном из зонда, указывает на кровотечение из верхнего отдела ЖКТ проксимальнее тощей кишки.

1. **Исследование содержимого желудка.** О желудочном кровотечении свидетельствует выявление в содержимом желудка большого количества свежей крови (небольшая примесь крови часто наблюдается при введении зонда) или его очень темный цвет при резко положительной реакции на скрытую кровь. Наличие крови — показатель того, что источник кровотечения расположен в верхнем отделе ЖКТ. Иногда кровь в содержимом желудка обнаружить не удается: если конец зонда расположен в области дна желудка, если кровотечение непостоянное или его источник находится в двенадцатиперстной кишке, а кровь не забрасывается в желудок.
2. **Промывание желудка** водой или физиологическим раствором комнатной температуры проводят для удаления сгустков крови перед эндоскопией и для оценки интенсивности кровотечения в случае поступления алой крови через назогастральный зонд. **Промывание ледяным физиологическим раствором не дает преимуществ,** но может нарушить местный гемостаз и вызвать гипотермию. После промывания зонд удаляют, если пищевод проходим и нет сильной рвоты. Повторное кровотечение диагностируют по изменению гематокрита, показателей гемодинамики и внешнему виду кала. Длительно находящийся в желудке зонд вызывает повреждение слизистой и рефлюкс-эзофагит и увеличивает риск аспирации.

Кровотечение из верхнего отдела ЖКТ

I. **Диагностика.** Ведение больного с кровотечением из верхнего отдела ЖКТ зависит от общего состояния, интенсивности кровопотери, оснащенности клиники и опыта врачей. ЖКК вызывают различные заболевания (см. табл. 14-1). При проведении диагностических исследований нельзя прерывать наблюдения за больным и восполнения кровопотери.

А. **Эзофагогастродуоденоскопия** — основной метод обследования при кровотечении из верхнего отдела ЖКТ. Эндоскопию можно проводить у постели больного, она позволяет точно определить источник кровотечения, редко вызывает осложнения и, наконец, может быть использована для быстрого лечебного вмешательства. Эндоскопию нужно проводить как можно быстрее (желательно в первые 24 ч

кровотечения). Хотя ранняя диагностическая эндоскопия не снижает летальности, проведение лечебной эндоскопии способно сократить потребность в инфузионной терапии, продолжительность госпитализации и отсрочить хирургическое вмешательство (*N. Engl. Med. J.*, 316:1613, 1987). Эндоскопия позволяет определить локализацию кровотечения и выявить поражения, создающие опасность его рецидива. Эндоскопию назначают и для точной локализации источника кровотечения перед проведением опасных вмешательств, например баллонной тампонады пищевода (см. п. **II.Б.3**).

Б. Ангиография. При интенсивном кровотечении, когда невозможно очистить ЖКТ для проведения эндоскопии, источник кровотечения можно выявить при селективной брюшной артериографии. Однако с помощью этого метода выявить источник кровотечения можно только, если интенсивность кровопотери превышает 0,5 мл/мин. Этот метод, как и эндоскопию, применяют также с лечебной целью (см. п. **II.А.3**)

В. Рентгенографию верхнего отдела ЖКТ с барием на начальном этапе обследования при активном ЖКК не показана, если возможно проведение эндоскопии. Исследование с барием выявляет участки поражения слизистой, но не позволяет определить, какой из них кровоточит. Более того, сам барий затрудняет последующее проведение эндоскопии и ангиографии.

II. Лечение кровотечения в зависимости от основного заболевания. Результаты клинических исследований по оценке эффективности различных вмешательств при кровотечениях из верхнего отдела ЖКТ следует оценивать осторожно, так как почти в 85% случаев кровотечение останавливается при проведении только симптоматического лечения.

А. Язвенная болезнь — основная причина кровотечений из верхнего отдела ЖКТ.

1. Лечебная эндоскопия. Для остановки кровотечения применяют инъекционное лечение, монополярную и биполярную электрокоагуляцию, термокоагуляцию и лазерную коагуляцию. Эти методы удобны тем, что позволяют проводить лечение одновременно с диагностикой. Показано, что эндоскопическая электрокоагуляция во время активного кровотечения из верхнего отдела ЖКТ уменьшает потребность в гемотрансфузиях, продолжительность пребывания в стационаре и необходимость хирургического вмешательства (*N. Engl. J. Med.* 316:1613, 1987 и 318:186, 1988).

2. Оперативное вмешательство — средство выбора в случаях, когда язвенное кровотечение не поддается консервативному лечению или рецидивирует. При угрожающей жизни кровопотере больного сразу транспортируют в операционную, где проводят интенсивную терапию и эндоскопию. При интенсивном кровотечении следует как можно раньше обратиться за консультацией к хирургу. Оперативное лечение язвенной болезни показано в следующих случаях.

а. Тяжелое кровотечение, вызывающее нарушения гемодинамики несмотря на массивную гемотрансфузию (> 2 л за 24 ч). При этом общее состояние больного и невозможность поддержания гемодинамических показателей на должном уровне существенно важнее, чем объем перелитой крови.

б. Повторное кровотечение, возникшее в ту же госпитализацию, что и предыдущее (остановленное без хирургического вмешательства), и требующее переливаний крови.

в. Трудности получения достаточного объема совместимой крови.

Таблица 14-1. Причины кровотечений из верхнего отдела ЖКТ по данным 484 эндоскопических исследований

Диагноз[a]	Количество больных	%
Язва двенадцатиперстной кишки	99	21
Язва желудка	96	20
Эрозивный гастрит	63	13
Варикоз вен пищевода	50	10
Ангиодисплазия желудка или двенадцатиперстной кишки	34	7
Эрозивный эзофагит	30	6
Синдром Меллори—Вейсса	26	5
Язва пилорического канала	10	2
Опухоль желудка	9	2
Эрозивный дуоденит	7	1
Язва анастомоза	4	0,8
Аорто-кишечный свищ	2	0,4
Метастазы опухоли в двенадцатиперстную кишку	2	0,4
Полипоз желудка	1	0,2
Синдром Шенлейн—Геноха	1	0,2
Синдром Рандю—Ослера—Вебера	1	0,2
Кровь обнаружена, но причина не установлена	15	3
Источник кровотечения не найден или обнаружена нормальная эндоскопическая картина	50	10

[a] У некоторых больных выявлено несколько причин ЖКК.
По: G. R. Zuckerman et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure *Ann. Intern. Med.* 102:588, 1985.

3. **Эндоваскулярную хирургию** применяют для прекращения массивного ЖКК у больных с язвенной болезнью, если хирургическое вмешательство чревато высоким риском осложнений. Эта инвазивная методика требует высокой квалификации специалиста, который должен владеть селективной катетеризацией артерий.
   - **а. Внутриартериальное введение вазопрессина** может остановить кровотечение из язвы желудка или двенадцатиперстной кишки. Проводят селективную катетеризацию кровоточащей артерии, после чего длительно вводят в нее вазопрессин. Дозу препарата подбирают так, чтобы прекратить кровотечение с минимальным побочным действием препарата (брадикардия, ишемия миокарда и боль в животе). При ишемической болезни сердца риск осложнений, обусловленных системным действием вазопрессина, возрастает.
   - **б. Эмболизацию артерии** производят с помощью селективной катетеризации кровоточащего сосуда. Введение в пораженный сосуд кусочков абсорбирующей желатиновой губки, металлических спиралей или других приспособлений вызывает окклюзию

артерии и способствует заживлению язвы. Добиться остановки кровотечения удается не у всех больных, что связано с различной локализацией и характером поражений (*Gastroenterology,* 86:876, 1984). Наибольшее число осложнений бывает у больных, перенесших операцию на желудке, или при наличии стенозов мезентериальных артерий.

4. **Блокаторы H_2-рецепторов** эффективны при язвенной болезни, а также в предупреждении кровотечения из стрессовых язв (см. гл. 15), но не влияют на уже возникшее кровотечение. Способны ли они предупредить повторное кровотечение при профилактическом назначении, остается неясным (*Am. J. Med.* 76:361, 1984).

Б. Варикоз вен пищевода развивается чаще всего при портальной гипертензии. Кровотечение из варикозных вен пищевода характеризуется высокой летальностью (до 30%) и требует экстренного вмешательства (*N. Engl. J. Med.* 320:1393 и 1469, 1989, *Gastroenterology* 80:800, 1981). Идеального лечения не существует, все применяемые методы дают значительное число осложнений. Причины портальной гипертензии и ее тяжесть — главное, что определяет продолжительность жизни. Всех больных с активным ЖКК и доказанным или подозреваемым варикозом вен пищевода необходимо помещать в **блок интенсивной терапии.** Чтобы обеспечить проходимость дыхательных путей и предотвратить аспирацию, иногда выполняют **интубацию трахеи.** Как только состояние стабилизируется, для уточнения источника кровотечения проводят **эндоскопию**, и лишь после этого приступают к специальным, потенциально опасным лечебным мероприятиям. Если диагноз варикоза подтвержден, и кровотечение продолжается, применяют один из следующих методов лечения.

1. **Эндоскопическая склерозирующая терапия (склеротерапия)** может быть проведена у постели больного, как только подтвержден диагноз кровотечения из варикозных вен пищевода. Склеротерапия, способствующая облитерации варикозных вен, эффективна как при первичном кровотечении, так и после его прекращения для профилактики рецидива (*Am. J. Gastroenterol.* 82:823, 1987). Склеротерапия вызывает значительное число осложнений (*Am. J. Gastroenterol.* 82:823, 1987). После склеротерапии **повторное кровотечение** возникает у 50% больных. Обычно в этом случае кровотечение не бывает массивным и может быть остановлено продолжением склеротерапии. Однако если повторные инъекции неэффективны, применяют другие методы лечения. **Другие осложнения склеротерапии** — изъязвления, стриктуры и перфорации пищевода, а также сепсис. Кроме того, в течение 48 ч после процедуры у 40% больных повышается температура. Если лихорадка сохраняется более 2 сут, необходимо тщательное обследование, так как при склеротерапии часто возникает бактериемия. **Легочные осложнения** тоже нередки и варьируют от небольших изменений на рентгенограмме до плеврального выпота и респираторного дистресс-синдрома взрослых. Склеротерапия при варикозе вен пищевода рекомендуется: (1) при активном кровотечении в качестве первой помощи или для стабилизации состояния перед операцией шунтирования или пересадкой печени; (2) при невозможности оперативного лечения; (3) при безуспешности других методов. Склеротерапию иногда проводят с помощью чрескожного чреспеченочного доступа.
2. **Внутривенное введение вазопрессина** в течение многих лет служило стандартным методом лечения при кровотечении из варикоз-

ных вен, однако данные о его эффективности противоречивы (*N. Engl. J. Med.* 320:1393, 1989). Тем не менее доступность и простота применения препарата позволяют рекомендовать его в случаях, когда нельзя применить иные методы. **Стандартную дозу**, 100 МЕ вазопрессина в 250 мл 5% глюкозы (что соответствует 0,4 МЕ/мл) — вводят с помощью дозатора лекарственных веществ в центральную или периферическую вену (с хорошим кровотоком) по следующей схеме: 0,3 МЕ/мин в течение 30 мин с последующим повышением на 0,3 МЕ/мин каждые 30 мин вплоть до остановки кровотечения, развития осложнений, либо достижения максимальной дозы — 0,9 МЕ/мин (*Gastroenterology* 77:540, 1979). Как только кровотечение остановлено, дозу начинают снижать. В/в введение вазопрессина столь же эффективно, как и внутриартериальное, но вызывает меньше побочных эффектов. **Серьезные осложнения терапии вазопрессином** — ишемия и инфаркт миокарда, желудочковые аритмии, остановка сердца, ишемия и инфаркт кишечника и некроз кожи. Этот вид лечения следует применять с чрезвычайной осторожностью при заболеваниях периферических сосудов или ишемической болезни сердца. Вазопрессин вводят в блоке интенсивной терапии на фоне мониторинга сердечной деятельности. Инфузию уменьшают или прекращают при появлении стенокардии, аритмии или боли в животе. **Одновременное в/в введение нитроглицерина** уменьшает риск побочных эффектов и улучшает результаты лечения (*Hepatology* 6:523, 1986). О применении нитроглицерина следует помнить у всех больных с ишемической болезнью сердца или заболеваниями сосудов. Нитроглицерин назначают, если систолическое АД превышает 100 мм рт. ст. Обычная доза — 10 мкг/мин в/в с повышением на 10 мкг/мин каждые 10—15 мин, пока систолическое АД не снизится до 100 мм рт. ст., но не более 400 мкг/мин (*Hepatology* 6:410, 1986).

3. **Тампонада варикозных вен баллонным зондом** позволяет непосредственно воздействовать на кровоточащий узел или на кардиальный отдел желудка для остановки кровотечения. Существует несколько типов зондов: зонд **Сенгстейкена—Блейкмора** имеет и желудочный, и пищеводный баллоны; зонд **Линтона** имеет большой желудочный баллон без пищеводного, **миннесотский** зонд — большой желудочный и пищеводный баллоны. Зонды должны применяться опытными специалистами **в соответствии с инструкциями изготовителя** по их установке, продвижению, объему баллона. Баллонная тампонада — эффективный метод остановки кровотечения, однако она часто сопровождается серьезными осложнениями из-за смещения зонда (*Dig. Dis. Sci.* 34:913, 1989). Хотя временный гемостаз наступает часто, **окончательной остановки кровотечения удается добиться гораздо реже.** При кровотечении из варикозных вен желудка предпочтение отдают зонду Линтона. Ниже приводится схема проведения баллонной тампонады.
   - **а. Больного помещают в блок интенсивной терапии** для наблюдения и быстрого принятия мер в случае ухудшения состояния.
   - **б. Рекомендуется профилактическая интубация трахеи,** так как аспирация и асфиксия — главные причины смерти при баллонной тампонаде.
   - **в. Место кровотечения** должно быть точно установлено с помощью эндоскопии, от этого зависит выбор зонда.
   - **г. Баллонный зонд Сенгстейкена—Блейкмора** модифицируют,

присоединяя к нему назогастральный зонд так, чтобы его конец располагался непосредственно над пищеводным баллоном (*Gastroenterology* 61:291, 1971). Назогастральный зонд присоединяют к отсосу с высоким перемежающимся разрежением для удаления содержимого глотки и верхнего отдела пищевода, чтобы предупредить аспирацию. Зонд должен быть четко размечен, и его нельзя промывать.

д. Положение желудочного баллона проверяют с помощью рентгеноскопии. Если желудочный баллон раздувают, когда он находится в пищеводе, это может привести к разрыву пищевода.

е. Все ходы баллонного зонда должны быть четко помечены, а зонды с раздутым баллоном необходимо хорошо фиксировать для предупреждения утечки воздуха и смещения зонда. Рядом с кроватью должны находиться ножницы для рассечения и экстренного удаления зонда в случае необходимости.

ж. Изъязвление и некроз слизистой могут возникать очень быстро, особенно если для остановки кровотечения необходим большой объем баллона, высокое давление в нем или баллон приходится смещать. После прекращения кровотечения давление в баллоне следует снижать постепенно, в соответствии с инструкцией изготовителя. Зонд со спущенным баллоном оставляют на месте, чтобы при возобновлении кровотечения можно было повторить тампонаду.

4. **Операция шунтирования** (портокавальный или дистальный спленоренальный шунт) останавливает кровотечение из варикозных вен у 95% больных. Однако интраоперационная и госпитальная летальность довольно высока (около 12%), и часто развивается тяжелая энцефалопатия. Результаты хирургического лечения (уменьшение портальной гипертензии и остановка кровотечения из варикозных вен) зависят от выраженности декомпенсации печени, в соответствии с классификацией Чайлда (*Hepatology* 1:673, 1981). Тяжелое поражение печени остается основным фактором периоперационной летальности. У лиц с **сохраненной функцией печени** шунтирование следует производить по следующим показаниям: (1) кровотечение не поддается склеротерапии, (2) больной не может посещать врача для наблюдения, (3) больной живет далеко от медицинского учреждения или (4) повторное кровотечение представляет угрозу для жизни вследствие болезни сердца либо трудности получения препаратов крови. Операция шунтирования, выполненная после склеротерапии из-за тяжелых повторных кровотечений, имеет, по-видимому, преимущества перед шунтированием без склеротерапии (*Ann. Intern. Med.* 112:262, 1990).
5. **Трансплантацию печени** все чаще используют у больных в терминальной стадии печеночной недостаточности. Успешная пересадка печени ведет к обратному развитию портальной гипертензии и прекращению пищеводных и желудочных кровотечений из варикозных вен.
6. **Другие методы лечения. В/в введение соматостатина** применяют для снижения портальной гипертензии при кровотечении из варикозных вен. В нескольких исследованиях показано, что этот метод так же эффективен, как введение вазопрессина, а побочное действие выражено меньше (*Am. J. Gastroenterol.* 85:804, 1990). **Эндоскопическая перевязка варикозных узлов эластическими кольцами,** видимо, столь же эффективна, как и склеротерапия, но дает

меньше осложнений (*Gastrointest. Endosc.* 35:431, 1989). **Эндоваскулярное шунтирование,** при котором используют расширяющиеся стенты, вводимые через яремную вену, создает сообщение между системным и портальным венозным кровотоком. Это снижает давление в воротной вене и предупреждает повторное кровотечение (*Radiology* 174:1027, 1990). Другие оперативные методы, в частности пересечение пищевода, иногда приносят успех, если остановить кровотечение другими методами не удается. Для длительного лечения после кровотечения из варикозных вен применяют пропранолол внутрь.

В. Синдром Меллори—Вейсса — разрыв слизистой в месте соединения желудка и пищевода. Кровотечению предшествуют позывы на рвоту или рвота (которая и вызывает разрыв). Обычно кровотечение останавливается самостоятельно и редко возобновляется. Иногда требуется эндоскопическое (см. п. **II.А.1**) или эндоваскулярное вмешательство (см. п. **II.А.3**).

Г. Аорто-кишечный свищ — редкая, но крайне опасная причина кровотечения из верхнего отдела ЖКТ, встречается почти исключительно после протезирования аорты (*Surgery* 94:1, 1983). Более чем в половине случаев перед массивным кровотечением возникает небольшое **«сигнальное» кровотечение,** распознавание которого чрезвычайно важно, так как недиагностированный аорто-кишечный свищ почти всегда приводит к смерти. Свищ может возникнуть в сроки от 2 мес до 8 лет после операции (в среднем через 4 года). Более 90% свищей — аорто-дуоденальные. При выявлении кровотечения необходимо провести **эндоскопическое исследование**, включая осмотр дистальной четверти двенадцатиперстной кишки. Если кровотечение массивное, процедуру следует проводить в операционной. У всех больных, перенесших протезирование аорты, при появлении признаков ЖКК следует в первую очередь провести обследование, направленное на выявление аорто-кишечного свища, если нет другой явной причины кровотечения. С помощью брюшной аортографии и КТ можно обнаружить дефект протеза или признаки его инфицирования. Для предупреждения летального исхода врачи должны знать о методах диагностики и хирургической коррекции этого осложнения.

Д. Стрессовые язвы — частая причина ЖКК в блоках интенсивной терапии. К **группе риска** относятся больные с черепномозговой травмой, общей тяжелой травмой, шоком, сепсисом, тяжелыми поражениями ЦНС, требующими интенсивной терапии, а также находящиеся на длительной искусственной вентиляции легких; всем им требуется **профилактическое лечение.** Эффективны блокаторы H_2-рецепторов и антациды (*Ann. Intern. Med.* 106:562, 1987), а также сукральфат в виде суспензии (*N. Engl. J. Med.* 317:1376, 1987).

Е. Ангиодисплазия (артерио-венозная мальформация) желудка или тонкой кишки — редкая причина ЖКК в популяции в целом, но частая — при хронической почечной недостаточности (*Ann. Intern. Med.* 102:588, 1985). Возникающие при ангиодисплазии небольшие повреждения слизистой обычно бывают множественными. У некоторых больных одновременно имеется ангиодисплазия толстой кишки. Поражение верхнего отдела ЖКТ чаще всего распознается с помощью эндоскопии. Активное кровотечение из поврежденных участков слизистой лечат с помощью коагуляции или инъекционной терапии. Судя по немногочисленным данным, комбинированная терапия эстрогенами и прогестероном предупреждает кровотечения как при почечной недо-

статочности, так и без нее (*Ann. Intern. Med.* 105:371, 1986; *Lancet* 335:953, 1990). Хотя ангиодисплазия характеризуется частыми повторными кровотечениями, требующими массивных гемотрансфузий, летальные исходы редки.

Ж. Другие причины кровотечений из верхнего отдела ЖКТ включают гастрит, эзофагит (пептический и инфекционный) и опухоли. **Гематобилия** (кровотечение в желчные пути) встречается редко; активное кровотечение обычно сопровождается желтухой и желчной коликой.

Кровотечение из нижнего отдела ЖКТ

Основные причины кровотечений из нижнего отдела ЖКТ — дивертикулез, ангиодисплазия, новообразования, воспалительные заболевания кишечника, ишемический и инфекционный колит и заболевания аноректальной области. Интенсивное кровотечение из верхнего отдела ЖКТ или небольшое кровотечение из тонкой кишки могут симулировать кровотечение из нижнего отдела ЖКТ. Как и кровотечение из верхнего отдела, кровотечение из нижнего отдела ЖКТ в большинстве случаев останавливается под влиянием только симптоматической терапии. В первую очередь необходимо добиться стабилизации состояния на время проведения диагностических мероприятий.

I. Диагностика

А. Исследование прямой кишки и ректороманоскопию проводят для поиска источника кровотечения в прямой кишке. Однако точно диагностировать ректальное кровотечение можно только в случае обнаружения активно кровоточащего повреждения.

Б. Изотопная сцинтиграфия с введением собственных эритроцитов больного, меченых технецием-99m, позволяет выявить даже минимальное кровотечение (0,1 мл/мин). При положительном результате проводят дальнейшее уточнение локализации кровотечения и лечение с помощью рентгенохирургических методов. Если источник кровотечения не выявлен, прибегают к колоноскопии. При подозрении на рецидив кровотечения проводят повторное сканирование.

В. Ангиография — лучший метод первичной диагностики, когда кровотечение настолько сильно, что вызывает тяжелые нарушения гемодинамики. Метод позволяет быстро найти источник кровотечения, его можно использовать и для остановки кровотечения.

Г. Колоноскопия должна применяться во всех случаях, когда больного можно подготовить к процедуре с помощью слабительных. Она показана, если при изотопной сцинтиграфии и ангиографии источник кровотечения не выявлен. Метод позволяет выявлять поражения, не кровоточащие в момент исследования. При колоноскопии возможна биопсия поврежденной ткани и проведение таких мероприятий, как электро-, термокоагуляция и лазерная терапия.

Д. Если при первичном обследовании больного с подозрением на кровотечение из нижнего отдела ЖКТ источник кровотечения **не выявлен,** необходим дальнейший диагностический поиск. Следует учесть возможность кровотечения из верхнего отдела ЖКТ и тонкой кишки. Если ЖКК прекратилось, а при обследовании, включающем изотопную сцинтиграфию, гастро- и колоноскопию, рентгенографию кишечника или эндоскопию тонкой кишки, потенциального источника кровотечения не найдено, то больной может быть выписан с рекомен-

дацией обратиться в стационар при повторении кровотечения. В случае такого обращения немедленное проведение изотопной сцинтиграфии помогает установить источник кровотечения.

II. Лечение кровотечения в зависимости от основного заболевания

А. Дивертикулез — самая частая причина массивных кровотечений из нижнего отдела ЖКТ в странах Запада, но кровотечения возникают менее чем у 5% больных, страдающих дивертикулезом. Длительные кровотечения наблюдаются у 20% больных; нередки рецидивы. Часто при продолжающемся кровотечении эффективно селективное внутриартериальное введение вазопрессина. Операция необходима в случаях: (1) повторного кровотечения, (2) неудачи терапии вазопрессином при продолжающемся кровотечении или развитии осложнений (например ишемии миокарда), (3) чрезвычайно интенсивного кровотечения.

Б. Ангиодиоплазия (артерио-венозная мальформация) толстой кишки может вызывать острое или хроническое кровотечение из нижнего отдела ЖКТ. Обычно поражение локализуется в слепой кишке или в правой половине толстой кишки. Источники кровотечения обычно подвергают эндоскопической электро-, термо- или лазерной коагуляции, внутриартериально вводят вазопрессин или проводят операцию. Ангиодисплазию толстой кишки часто находят у пожилых людей без признаков ЖКК.

В. Другие причины кровотечений из нижнего отдела ЖКТ обсуждаются в гл. 15.

15 Болезни желудочно-кишечного тракта

Д. Рубин

Сокращения:
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

Тошнота и рвота

Тошноту и рвоту вызывают системные заболевания, поражения ЦНС, болезни ЖКТ, либо они могут быть проявлением побочного действия лекарственных средств. У женщин детородного возраста следует исключить связь тошноты и рвоты с **беременностью.** Лечение этих нарушений у беременных проводит акушер-гинеколог. Самая частая причина тошноты и рвоты у лиц без хронических заболеваний — **вирусная инфекция.** Тошнота и рвота могут быть обусловлены и **непроходимостью кишечника.** В условиях стационара эти жалобы часто вызваны побочным действием **препаратов,** в частности теофиллина и дигоксина. После выявления причины жалоб проводят лечение основного заболевания.

I. **Симптоматическая терапия.** Полностью отменяют прием пищи, жидкости и лекарств или (при хорошей переносимости) назначают жидкую «прозрачную» диету. Этими мерами ограничиваются у большинства больных с преходящими жалобами. При длительно сохраняющихся тошноте и рвоте облегчение приносит введение назогастрального зонда с целью декомпрессии. При гиповолемии парентерально вводят жидкость.

II. **Медикаментозное лечение**

А. **Противорвотные средства центрального действия** включают фенотиазины и их аналоги. Применяют прохлорперазин, 5—10 мг внутрь 3—4 раза в сутки, 10 мг в/м каждые 4 ч (максимальная доза при в/м введении — 40 мг/сут), или 25 мг в клизме 2 раза в сутки; прометазин, 12,5—25 мг внутрь, в/м или ректально каждые 4—6 ч; триметобензамид, 250 мг внутрь 3—4 раза в сутки, 200 мг в/м 3—4 раза в сутки или 200 мг ректально 3—4 раза в сутки; тиэтилперазин, 10 мг внутрь, в/м или ректально 1—3 раза в сутки. Частое побочное действие этих препаратов — сонливость; возможны острые дистонические реакции.

Б. **Метоклопрамид** — препарат, стимулирующий моторику ЖКТ, применяют для лечения рвоты, обусловленной парезом желудка при сахарном диабете. Обычная дозировка — 10 мг внутрь за 30 мин до еды и перед сном. При тошноте и рвоте на фоне химиотерапии обычно показано в/в введение высоких доз (см. гл. 19 и табл. 19-2). Препарат может вызвать сонливость и экстрапирамидные реакции.

Диарея

Ведение больных с диареей включает: (1) диагностику и лечение вызвавших ее заболеваний; (2) коррекцию нарушений водно-электролитного

баланса (см. гл. 3); (3) в отдельных случаях — применение антидиарейных препаратов.

I. **Острая диарея.** Основные причины острой диареи — микроорганизмы (вирусы, бактерии и простейшие), токсины, яды и лекарственные средства. Диарея может быть проявлением воспалительных заболеваний кишечника. У **госпитализированных больных** основные причины диареи — непереносимость лактозы, которая проявляется на фоне больничной диеты, применение антибиотиков (вплоть до развития псевдомембранозного колита) и других лекарственных препаратов, а также фекально-оральная инфекция.

А. **Вирусная и бактериальная инфекция.** В США к диарее чаще всего приводят вирусный энтерит и бактериальная инфекция, вызываемая *Escherichia coli* (штаммами, образующими энтеротоксин), *Shigella, Salmonella, Campylobacter* и *Yersinia.* (см гл. 13). При появлении в кале примеси крови, длительной диарее или подозрении на дизентерию проводят **исследования кала**: посев, окраску мазков метиленовым синим (для обнаружения лейкоцитов), исследование на яйца глист и простейшие; выполняют сигмоскопию. Обычно эпизоды диареи, вызванной вирусами и бактериями, проходят самостоятельно и не требуют специального лечения (см. гл. 13).

Б. **Инфекции, вызванные простейшими**

1. **Амебиаз** вызывает острую диарею (наибольшему риску подвержены жители регионов с плохими санитарными условиями, путешественники и гомосексуалисты). Диагноз устанавливают на основании сигмоскопии и обнаружения в кале трофозоитов или цист *Entamoeba histolytica.* При бессимптомном носительстве **применяют** йодохинол, 650 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 20 сут. При диарее назначают метронидазол, 750 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 сут, с последующим приемом йодохинола, 650 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 30 сут.
2. **Лямблиоз** проявляется острой или хронической диареей. Диагноз устанавливают при обнаружении трофозоитов *Giardia lamblia* в кале, дуоденальном содержимом или биоптате тонкой кишки. Эффективен прием хинакрина, 100 мг внутрь 3 раза в сутки, или метронидазола, 250 мг внутрь 3 раза в сутки, в течение 7 сут. Больным с иммунодефицитом показано более длительное лечение.

В. **Лекарственные средства,** часто вызывающие диарею, — это слабительные, антациды, сердечно-сосудистые средства (дигоксин, хинидин), колхицин и антимикробные препараты. Последние нарушают микрофлору кишечника и вызывают **псевдомембранозный колит.** Псевдомембранозный колит требует специального лечения (см. гл. 13); в остальных случаях диарея, обусловленная приемом антибиотиков, прекращается после их отмены.

II. **Хроническая диарея** может быть проявлением как тяжелого заболевания, так и функциональных нарушений.

А. **Анамнез.** Частый стул малыми порциями, позывы и тенезмы указывают на поражение дистального отдела толстой кишки. Обильный стул свидетельствует о поражении тонкой кишки. Стеаторея — признак заболевания тонкой кишки или поджелудочной железы.

Б. **Классификация хронической диареи.** Как правило, в развитии диареи участвуют два механизма: секреторный и осмотический. Чтобы понять, какой механизм преобладает, оценивают реакцию на прием пищи и голодание, а также определяют осмоляльность кала.

1. **Осмотическая диарея** обусловлена нарушением всасывания и на-

коплением в кишечнике растворенных веществ. Она обычно возникает после приема лактозы (при дефиците лактазы) и осмотических слабительных, таких как сульфат магния, прекращается на фоне голодания.

2. **Секреторная диарея** вызвана повышенным выделением воды и электролитов в просвет кишечника. Как правило, голодание не оказывает лечебного действия. Секреторная диарея может быть вызвана бактериальными энтеротоксинами, гормонами, стимулирующими секрецию (например гастрином и вазоактивным интестинальным пептидом), некоторыми слабительными, дигидроксилированными желчными кислотами и жирными кислотами.
3. **Повреждение слизистой.** Диарея, в развитии которой участвует и осмотический, и секреторный компонент, наблюдается при повреждении слизистой кишечника вследствие его воспалительных заболеваний, при целиакии, лимфоме и ишемическом повреждении кишечника.
4. **Нарушение моторики кишечника,** возникающее при синдроме раздраженной кишки, также вызывает диарею.

III. Диарея у больных СПИДом. Диарея часто возникает у гомосексуалистов (как у инфицированных, так и у не инфицированных вирусом иммунодефицита человека). Обычно она обусловлена инфекцией; выделяют один или несколько возбудителей. Причиной синдрома, получившего название «кишка гея», могут быть как венерические (сифилис, гонорея, хламидиоз, простой герпес), так и другие (амебиаз, лямблиоз, сальмонеллез, шигеллез) инфекции. При СПИДе кишечные инфекции вызываются также **условно-патогенными микроорганизмами,** например *Cryptosporidium, Isospora,* цитомегаловирусами и *Mycobacterium avium-intracellulare.* Диарею при СПИДе вызывают и опухоли (саркома Капоши и лимфомы).

А. Водянистые испражнения характерны для лямблиоза, криптоспоридиоза и инфекции, вызванной *M. avium-intracellulare.* Кал исследуют на простейшие, яйца глист и кислотоустойчивые палочки. Для уточнения диагноза проводят биопсию тонкой кишки. Лямблиоз часто рецидивирует и с трудом поддается лечению (см. гл. 13). Лечение инфекций, вызванных *Cryptosporidium* и *M. avium,* пока не разработано.

Б. Клиника дизентерии может быть обусловлена бактериальной инфекцией (см. гл. 13), цитомегаловирусной инфекцией (см. разд. «Болезни пищевода», п. **II.Г**) и амебиазом (см. п. **I.Б.1**).

В. Симптомы поражения аноректальной области. Проводят тщательное физикальное исследование, ректоскопию; выполняют микробиологические исследования для выявления гонококков, вирусов простого герпеса и бледных трепонем (лечение см. в гл. 13).

IV. Антидиарейные препараты применяют неоправданно широко. В большинстве случаев острой диареи они не нужны. При хронической диарее они не заменяют лечения основного заболевания. Эти препараты могут увеличить длительность сальмонеллеза и шигеллеза. Антиперистальтические препараты (дифеноксилат, парегорик, лоперамид) иногда вызывают токсический мегаколон у больных с инвазивной бактериальной инфекцией.

А. Препараты, увеличивающие объем содержимого кишечника — см. разд. «Запоры», п. **II.Б.2**.

Б. Абсорбенты, например каопектат, 60–120 мг обычной концентрации или 45–90 мг концентрата внутрь после каждой дефекации.

В. Препараты опия при бронхиальной астме, хронических заболеваниях легких, увеличении предстательной железы и острой глаукоме следует

применять с большой осторожностью. Эти препараты вызывают зависимость (см. гл. 1).

1. **Парегорик** (камфорная настойка опия), 4–8 мл внутрь 4 раза в сутки, или 4–8 мл после каждой дефекации, но не более 32 мл/сут.
2. **Дезодорированная настойка опия,** 0,3–1,0 мл внутрь 4 раза в сутки (максимальная суточная доза – 6 мл).
3. **Опий и белладонна** – 25 мг порошкообразного опия и 15 мг белладонны, 1 капсула внутрь 3–4 раза в сутки.
4. **Кодеин,** 30–60 мг внутрь 2–4 раза в сутки.
5. **Дифеноксилат,** производное меперидина, тормозит избыточную моторику кишечника. Побочные эффекты редки. Противопоказан при тяжелом поражении печени. При передозировке угнетает дыхательный центр. Действие препарата усиливают фенотиазины, барбитураты и трициклические антидепрессанты. В одной таблетке или 5 мл раствора содержится 2,5 мг дифеноксилата и 0,025 мг атропина (субтерапевтическая доза, добавленная для предупреждения намеренной передозировки). Препарат применяют по 5 мг внутрь 4 раза в сутки до ослабления симптомов диареи с последующим назначением минимальной эффективной дозы.
6. **Лоперамид,** 2–4 мг внутрь после каждой дефекации, – эффективный синтетический опиоидный антидиарейный препарат. Максимальная доза – 8 мг в сутки.

Запоры

I. **Этиология.** Многие лекарственные средства (наркотические анальгетики, алюминий-содержащие антациды, антихолинергические средства, препараты железа, а также некоторые гипотензивные средства) вызывают запоры. К запорам предрасполагают гипокинезия, болезненная дефекация (при тромбозе наружных геморроидальных узлов, анальных трещинах и стриктурах), а также системные заболевания, в частности сахарный диабет, гипотиреоз и гиперпаратиреоз. При возникновении запоров у лиц среднего и пожилого возраста необходимо исключить рак толстой кишки. Больные в стационаре часто страдают запорами, что обычно связано с длительным постельным режимом, применением сульфата бария и приемом различных препаратов. В некоторых ситуациях (при остром инфаркте миокарда и в ранние сроки после абдоминальной операции) предупреждение и лечение запоров особенно важны, так как натуживание крайне нежелательно.

II. **Лечение.** В первую очередь проводят лечение основного заболевания и корректируют предрасполагающие факторы. Многим больным показана дополнительная терапия.

А. **Клетчатка.** Если запор хронический и носит идиопатический характер, рекомендуется диета с повышенным содержанием нерастворимой клетчатки или препараты, увеличивающие объем содержимого кишечника. Клетчатку добавляют в пищу в виде пшеничных отрубей (2 столовые ложки в сутки). Можно использовать печенье, содержащее клетчатку, и таблетированные препараты.

Б. **Слабительные** следует применять осторожно, так как может развиться привыкание. Они противопоказаны при неясных болях в животе и непроходимости кишечника.

1. **Размягчающие слабительные.** Докузат натрия, 50–200 мг внутрь, и докузат кальция в суспензии, 240 мг внутрь 1 раз в сутки, размяг-

чают кал, способствуя проникновению в каловые массы воды и жира. Они увеличивают всасывание минерального масла в кишечнике, поэтому употреблять их вместе не следует.

2. **Препараты, увеличивающие объем содержимого кишечника.** Применяют производные псиллиума, например метамуцил, 1–2 чайные ложки в 200 мл воды внутрь 1–3 раза в сутки, или метилцеллюлозу, 1,0–1,5 г внутрь 2–3 раза в сутки.
3. **Средства, усиливающие перистальтику кишечника**
   а. **Касторовое масло,** 15 мл внутрь, действует на всю толстую кишку, вызывая быстрое опорожнение кишечника. В дозе 15–60 мл касторовое масло применяют для подготовки к рентгенологическому исследованию.
   б. **Бисакодил** стимулирует перистальтику толстой кишки. Его можно назначать как внутрь, так и в виде ректальных свечей. Доза – 10–15 мг перед сном. Свечи (по 10 мг) оказывают эффект через 15–60 мин.
   в. **Экстракты жостера и сенны** стимулируют перистальтику толстой кишки и, как правило, вызывают однократную дефекацию через 6–10 ч после приема. Экстракт жостера назначают по 2–6 мл внутрь 1 раз в сутки, экстракт сенны – по 1 таб 1–2 раза в сутки. Следует избегать длительного применения этих препаратов, так как они способствуют атонии толстой кишки.
4. **Осмотические слабительные** – плохо всасывающиеся соли или углеводы, которые задерживают воду в просвете кишки. К препаратам этой группы относят:
   а. **Гидроокись магния,** 15–30 мл водной суспензии внутрь.
   б. **Раствор цитрата магния,** 200 мл стандартного раствора внутрь.
   в. **Лактулоза,** 15–30 мл стандартного сиропа внутрь (обычно назначают пожилым больным).
   г. **Промывающие растворы** содержат невсасывающиеся сульфат и полиэтиленгликоль. Их применяют для быстрого очищения кишечника перед эндоскопическим исследованием или операцией. Доза – 4–6 л внутрь в течение 3–4 ч (по 200 мл каждые 10 мин).

Болезни пищевода

I. **Рефлюкс-эзофагит.** Нижний пищеводный сфинктер – основной физиологический барьер, препятствующий забросу (рефлюксу) желудочного содержимого в пищевод. Ослабление сфинктера может привести к патологическому рефлюксу, который проявляется воспалением слизистой пищевода, ее изъязвлением и изжогой. **Осложнения** рефлюкс-эзофагита включают стриктуру пищевода, синдром Баррета, аспирацию содержимого желудка и кровотечение. При рентгенологическом исследовании часто обнаруживают грыжу пищеводного отверстия диафрагмы. Но к эзофагиту в первую очередь приводит не грыжа, а неполноценность сфинктера. Лечение направлено на уменьшение количества и кислотности желудочного содержимого, попадающего при рефлюксе в пищевод, и повышение тонуса сфинктера (*Gastr. Clin. North Am.* 18:293, 1989).

A. **Немедикаментозное лечение** может существенно улучшить самочувствие больных.
   1. **Возвышенное положение головного конца кровати.** Предупреждению рефлюкса способствует подъем головного конца кровати на

Таблица 15-1. Применение блокаторов H_2-рецепторов и омепразола

	Внутрь				
	Язва двенадцатиперстной кишки				
	Заживление язвы	Поддерживающая терапия	Язва желудка	Рефлюкс-эзофагит	Парентеральное введение
Циметидин	300 мг 4 раза в сутки 400 мг 2 раза в сутки 800 мг на ночь	400 мг на ночь	300 мг 4 раза в сутки	300 мг 4 раза в сутки	300 мг каждые 6 ч
Ранитидин	150 мг 2 раза в сутки 300 мг на ночь	150 мг на ночь	150 мг 2 раза в сутки	150 мг 2 раза в сутки	50 мг каждые 8 ч
Фамотидин	40 мг на ночь	20 мг на ночь	40 мг на ночь		20 мг каждые 12 ч
Низатидин	300 мг на ночь 150 мг 2 раза в сутки	150 мг на ночь			
Омепразол	20 мг 1 раз в сутки			20–40 мг 1 раз в сутки	

10–15 см с помощью специальных подставок. Приподнимать только голову не следует, так как это приводит к повышению внутрибрюшного давления и может усугубить рефлюкс.

2. **Диета.** Необходимо исключить прием пищи и жидкости перед сном. Следует избегать употребления алкоголя, мяты, шоколада и кофе, так как они понижают тонус нижнего пищеводного сфинктера. При ожирении уменьшению рефлюкса помогает похудание.
3. **Курение следует прекратить.**

Б. Лекарственные средства назначают при неэффективности немедикаментозных мероприятий. Чтобы исключить инфекционный эзофагит, стриктуру пищевода и опухоль, проводят рентгенологическое исследование с барием или эзофагоскопию.

1. **Блокаторы H_2-рецепторов** (табл. 15-1) — высокоэффективные средства; они уменьшают выраженность симптомов и устраняют воспаление слизистой пищевода. Однако для достижения лечебного действия может потребоваться длительный прием препаратов (до 12 нед), а после их отмены заболевание нередко рецидивирует.
2. **Антациды.** При легком течении эзофагита достаточно приема 2 столовых ложек сильнодействующего жидкого антацида перед сном и при изжоге (табл. 15-2).
3. **Метоклопрамид** улучшает эвакуацию из желудка и повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера. В дозе 5–15 мг внутрь 4 раза в сутки препарат оказывает благоприятное действие (*Ann. Intern. Med.* 104:21, 1986), но часто дает побочные эффекты (см. разд. «Тошнота

Таблица 15-2. Антациды

Препараты	Буферная емкость (мэкв/15 мл)	Буферная емкость (мл/100 мэкв)	Содержание натрия (мэкв/15 мл)
$Al(OH)_3$			
Амфогель	30	50	0,30
Базалгель	34,5	43	0,39
Базалгель сильнодействующий	66	23	3,00
$Al(OH)_3$+$Mg(OH)_2$			
Маалокс ТС	82	18	0,09
Маалокс Плюс[а]	40	37,5	0,18
Миланта[а]	37,5	40	0,10
Миланта-II[а]	75	20	0,15
Риопан	45	33	0,04
Гелузил[а]	36	42	0,10
$CaCO_3$			
Таблетки Тамс	19,5[б]		0,125[б]
Титралак	33	45	0,00
$Al(OH)_3$+$Mg(OH)_2$+$CaCO_3$			
Камалокс	54	26	0,15

[а] Содержит симетикон.
[б] В 2 таблетках.

и рвота», п. **II.Б**). Рекомендуют лечение короткими курсами (до 4 нед).

4. **Омепразол** уменьшает секрецию кислоты в желудке, блокируя H^+-K^+-АТФ-азу обкладочных клеток. Препарат применяют для кратковременного лечения тяжелого эрозивного эзофагита, устойчивого к блокаторам H_2-рецепторов (см. табл. 15-1) (*Gastroenterology* 95:903, 1988). **Побочные эффекты** включают диарею, тошноту, головокружение и головную боль. Сообщения о развитии карциноидной опухоли при длительном применении препарата нуждаются в уточнении. При неэффективности блокаторов H_2-рецепторов перед назначением омепразола следует провести эзофагоскопию, чтобы исключить другие заболевания пищевода.
5. **Антихолинергические препараты** назначать не следует, так как они снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера.

В. Оперативное лечение показано, если эзофагит приводит к аспирации, кровотечению, стриктуре пищевода (при неэффективности бужирования) и не поддается активной терапии. Перед операцией необходимо с помощью эндоскопии и биопсии подтвердить наличие выраженного эзофагита, а также с помощью манометрии убедиться в сохранности перистальтики пищевода.

II. Инфекционный эзофагит проявляется болью при глотании и дисфагией. Чаще всего возникает при злокачественных новообразованиях, сахарном диабете и других заболеваниях, сопровождаемых нарушениями иммунитета. Наиболее распространенные возбудители — *Candida albicans*, вирус простого герпеса и цитомегаловирус. Диагностика упрощается, если в

полости рта обнаруживают типичные изменения (молочницу, герпетические высыпания). Для идентификации возбудителя проводят эндоскопию с биопсией и цитологическим исследованием слизистой.

А. Симптоматическое лечение. Чтобы на время устранить боль при глотании, назначают суспензию 2% лидокаина, 15 мл внутрь каждые 3–4 ч.

Б. Эзофагит, вызванный *Candida*. При слабо выраженном поражении применяют водную суспензию нистатина, 500 000 МЕ внутрь 4 раза в сутки, или таблетированную форму, 5 раз в сутки в течение 2 нед. При более тяжелом течении назначают кетоконазол, 200 мг внутрь 1–2 раза в сутки. Если лечение неэффективно, главным образом при нарушениях иммунитета, проводят короткий курс амфотерицина В парентерально. Препарат является средством выбора у больных с нейтропенией (см. гл. 13).

В. Эзофагит, вызванный вирусом простого герпеса, на фоне иммунодефицита лечат ацикловиром, 5 мг/кг в/в каждые 8 ч в течение 7 сут. Если нарушена функция почек, интервалы между введениями увеличивают. Больные без иммунодефицита выздоравливают без лечения. В отдельных случаях показана симптоматическая терапия.

Г. Эзофагит, вызванный цитомегаловирусом. Больным с нарушениями иммунитета назначают ганцикловир (*Ann. Intern. Med.* 113:589, 1990).

III. Нарушения моторики пищевода сопровождаются болью в грудной клетке и дисфагией во время приема твердой и жидкой пищи. Если с помощью рентгенологического исследования и эндоскопии изменения не выявляются, проводят пищеводную манометрию, чтобы подтвердить спазм пищевода и воспроизвести симптомы заболевания. Оптимальная схема лечения не разработана, хотя используют различные препараты, в том числе нитраты пролонгированного действия, антагонисты кальция и психотропные средства, такие как тразодон, 50 мг внутрь 2–3 раза в сутки (*Gastroenterology* 92:1027, 1987). Показана консультация гастроэнтеролога.

Язвенная болезнь

Язвенная болезнь (пептическая язва) – изъязвление слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки, захватывающее мышечный слой стенки. Язвенная болезнь развивается в течение жизни у 5–10% людей, примерно у половины из них в течение 5 лет возникает обострение.

I. Принципы лечения. Лечение язвенной болезни направлено на устранение симптомов и профилактику обострений и осложнений. В большинстве клинических исследований заживление язвы рассматривается как основная цель лечения и как критерий сравнительной оценки эффективности различных препаратов. Однако практический врач должен в первую очередь ориентироваться на жалобы больного, а при лечении язвы **двенадцатиперстной кишки** не следует во что бы то ни стало стремиться доказать ее заживление. Молодым больным без хронических заболеваний и с типичными жалобами сначала проводят короткий курс эмпирической терапии. Дополнительные исследования (рентгенологическое и эндоскопическое) выполняют, если лечение неэффективно, людям более старшего возраста, а также в случаях атипичного или рецидивирующего течения (*Ann. Intern. Med.* 102:266, 1985).

А. Язва желудка. Злокачественное перерождение наблюдается в 5% случаев, поэтому при выявлении язвы рекомендуют биопсию. После 6–8 нед медикаментозного лечения следует повторить рентгенogра-

фию или эндоскопию. Если язва не уменьшается, проводят повторную биопсию. При уменьшении язвенного дефекта (но не полном исчезновении) рентгенологическое исследование или гастроскопию повторяют еще через 6 нед лечения. За большой немалигнизированной язвой наблюдают дольше (*Arch. Intern. Med.* 143:264, 1983). Если язва не заживает, ставят вопрос об оперативном лечении.

Б. Язва двенадцатиперстной кишки. Злокачественное перерождение крайне редко, и язва часто заживает даже без лечения. Однако показано, что применение блокаторов H_2-рецепторов, сукральфата и антацидов в высоких дозах ускоряет и повышает скорость и частоту заживления. Препараты каждой из этих групп приводят к заживлению в течение 4–6 нед у 70–85% больных по сравнению с 40–50% на фоне плацебо.

II. Лечение. Уменьшение кислотности желудочного сока — основа успешного лечения язвенной болезни. Этим действием обладают антациды, блокаторы H_2-рецепторов и омепразол.

А. Блокаторы H_2-рецепторов — см. табл. 15-1.

1. Язва двенадцатиперстной кишки

а. Заживление. Язву двенадцатиперстной кишки успешно лечат коротким курсом циметидина, ранитидина, фамотидина или низатидина. Больные лучше выполняют рекомендации врача, когда препарат назначается редко — 1 или 2 раза в сутки. При почечной недостаточности интервалы между приемами увеличивают (см. прилож. Г). В случае непереносимости приема внутрь препараты вводят парентерально.

б. Профилактика обострений. После заживления язвы почти у 80% больных в течение года возникает обострение. На фоне профилактической терапии частота рецидивов уменьшается до 10–15% в первый год. Профилактическое лечение показано при частых или тяжелых обострениях, после перенесенных осложнений (см. п. **III**) и при сопутствующих заболеваниях, затрудняющих хирургическое лечение. Если обострения нетяжелые и редкие, профилактическое лечение не назначают, а во время обострений в течение 6 нед проводят такую же терапию, как при острой язве (*Ann. Intern. Med.* 105:757, 1986).

2. Доброкачественная язва желудка. Эффективны циметидин, ранитидин и фамотидин. Нужно наблюдать за больным вплоть до полного заживления язвы, чтобы быть уверенным в отсутствии злокачественного перерождения (см. п. **I.А**). Препараты применяют в тех же дозах, что и при острой язве двенадцатиперстной кишки. Опыт применения низатидина при язве желудка небольшой.

3. Побочное действие и взаимодействие лекарственных средств. Короткие курсы лечения указанными препаратами обычно хорошо переносятся.

а. Циметидин. При длительном лечении синдрома Золлингера–Эллисона высокими дозами циметидина возможна обратимая импотенция. У больных, получающих очень высокие дозы препарата, возможны гинекомастия и олигоспермия. У лиц пожилого возраста, а также с заболеваниями печени или почек иногда развиваются нарушения сознания. Лейкопения и тромбоцитопения возникают редко. **Циметидин изменяет метаболизм варфарина, теофиллина и фенитоина** (см. прилож. Б).

б. Ранитидин, фамотидин и низатидин появились позже, чем циметидин, поэтому проявления их побочного действия изучены

слабо. Опыт применения низатидина особенно мал, и его побочные эффекты при длительном применении неизвестны. Эти препараты гораздо реже, чем циметидин, вызывают импотенцию, гинекомастию и нарушения сознания. Они оказывают минимальное воздействие на систему микросомальных ферментов печени. Каждый из препаратов этой группы может стать причиной преходящего лекарственного гепатита; чаще всего его вызывает ранитидин (*Am. J. Gastroenterol.* 82:987, 1987).

Б. Сукральфат, 1 г внутрь 4 раза в сутки (за 1 ч до еды и перед сном) или 2 г внутрь 2 раза в сутки, так же эффективен для заживления язвы двенадцатиперстной кишки, как антациды в высоких дозах и блокаторы H_2-рецепторов. Сукральфат не подавляет секрецию кислоты, но воздействует локально на поверхность слизистой; препарат плохо всасывается. Побочные эффекты минимальны, в 2% случаев возникают запоры. **Сукральфат уменьшает всасывание циметидина, фенитоина и тетрациклина.** Сукральфат применяют также для заживления язв желудка и предупреждения обострений. Его роль в лечении рефлюкс-эзофагита не установлена.

В. Антациды (см. табл. 15-2) назначают в основном в качестве дополнительной терапии для устранения боли, поскольку препараты других групп можно применять реже, и они приятнее на вкус. Выбор антацида зависит от его буферной емкости, содержания натрия и побочного действия. Жидкие антациды эффективнее таблетированных. Как правило, для устранения боли достаточно принять 30 мл сильнодействующего антацида в жидком виде. Гидроокись магния, хотя и оказывает достаточное лечебное действие, но при частом применении или в больших дозах может вызывать сильную осмотическую диарею, поэтому в большинство ее препаратов входит гидроокись алюминия. Если и комбинированные препараты приводят к диарее, назначают препараты чистой гидроокиси алюминия, вызывающие запоры. Гидроокись алюминия связывает фосфат в просвете тонкого кишечника и может вызвать гипофосфатемию. Гидроокись алюминия связывает некоторые препараты, например тетрациклин, тироксин и хлорпромазин, и уменьшает их всасывание. Гидроокись алюминия чаще применяют при почечной недостаточности, поскольку антациды, содержащие магний, в этом случае противопоказаны. Эффективным и хорошо переносимым антацидом является карбонат кальция, но в больших дозах он вызывает гиперкальциемию и гиперкальциурию.

Г. Омепразол — ингибитор H^+-K^+-АТФазы — значительно уменьшает секрецию соляной кислоты в желудке (см. разд. «Болезни пищевода», п. **I.Б.4**). При язве двенадцатиперстной кишки препарат назначают в дозе 20 мг/сут.

Д. Другие лечебные мероприятия

1. **Диета.** Не доказано, что жидкая щадящая диета уменьшает проявления и способствует заживлению язвы. Больные должны избегать тех продуктов, которые вызывают у них диспепсию. Противопоказан поздний ужин, поскольку он стимулирует продукцию соляной кислоты в ночное время, когда больной спит и не может принять антацид.
2. **Госпитализация** показана редко и на короткое время в случаях, когда язвенная болезнь не поддается терапии.
3. **Прекращение курения** должно быть настоятельно рекомендовано, так как эта вредная привычка увеличивает риск язвенной болезни,

замедляет заживление, уменьшает вероятность выздоровления и повышает опасность обострений (*N. Engl. J. Med.* 311:689, 1984).

4. **Аспирин и нестероидные противовоспалительные средства** при язвенной болезни противопоказаны. У больных, принимающих аспирин в высокой дозе, чаще возникают гастрит и язва желудка. Для уменьшения повреждающего действия аспирин применяют в таблетках, покрытых оболочкой, или одновременно назначают противоязвенные препараты. Нестероидные противовоспалительные средства повреждают слизистую желудка и могут вызывать диспепсию и изъязвление слизистой. В случае необходимости их длительного приема показана одновременная терапия блокаторами H_2-рецепторов или сукральфатом. Для предупреждении язвы и воспаления, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных средств, с недавнего времени применяют мизопростол (производное синтетического простагландина Е), 200 мкг внутрь 4 раза в сутки (*Gastroenterology* 96:675, 1987). Побочные эффекты — прерывание беременности, боль в животе, преходящая диарея.
5. **Алкоголь.** Крепкие алкогольные напитки повреждают слизистый барьер желудка и вызывают гастрит. Не доказано, что алкоголь приводит к обострению язвы.

III. Осложнения язвенной болезни

А. Желудочно-кишечное кровотечение — см. гл. 14.

Б. Стеноз антрального отдела желудка возникает в 5% случаев язвенной болезни. Стеноз чаще развивается, если язва расположена около привратника. Характерные проявления — сильные тошнота и рвота. При обзорной рентгенографии брюшной полости обнаруживают расширенный желудок с уровнем жидкости. Устанавливают назогастральный зонд и отсасывают содержимое желудка в течение по крайней мере 72 ч с целью декомпрессии. Необходимо устранить обезвоживание, метаболический алкалоз и гипокалиемию. Во многих случаях успеха достигают терапевтическими мерами, однако возможны рецидивы; может потребоваться эндоскопическая дилатация привратника или хирургическое вмешательство.

В. Прободение язвы возникает у небольшого числа больных. Как правило, показано экстренное хирургическое вмешательство. У некоторых прободение служит первым проявлением язвенной болезни. Диагностике прободной язвы помогает обнаружение свободного газа под диафрагмой на обзорной рентгенограмме брюшной полости, выполненной в положении стоя.

Г. Пенетрация в поджелудочную железу происходит чаще всего при язве задней стенки луковицы двенадцатиперстной кишки. С начала пенетрации клиническая картина язвенной болезни меняется. Боль становится сильной и постоянной, иррадиирует в спину и не уменьшается после приема антацидов. Нередко повышается активность амилазы крови. Основной метод лечения — хирургический.

Д. Неэффективность терапии. С внедрением в практику новых препаратов число оперативных вмешательств по поводу язвенной болезни резко сократилось. Перед проведением операции необходимо убедиться, что язва не зарубцевалась; проводят рентгенологическое или эндоскопическое исследование. В предоперационном периоде следует определить уровень гастрина сыворотки (натощак) и выявить устранимые факторы риска (препараты, способные вызывать язву, курение). Врач должен помнить о риске послеоперационных осложнений

(см. п. **IV**). Вид вмешательства зависит от локализации язвы (в желудке или двенадцатиперстной кишке) и наличия осложнений.

IV. Осложнения резекции желудка и ваготомии

А. Диспепсия. После операции на желудке больных чаще всего беспокоят неприятные ощущения в животе и рвота после еды. В ряде случаев эти жалобы вызваны рецидивом язвы, стенозом отводящей петли, гастритом вследствие рефлюкса желчи, стенозом антрального отдела желудка и карциномой культи (позднее осложнение). Эти нарушения могут быть устранены с помощью повторной операции. Но у большинства больных, перенесших операцию и жалующихся на диспепсию, нарушения носят функциональный характер и не поддаются хирургической коррекции. Жалобы чаще всего обусловлены **демпинг-синдромом,** который возникает как результат быстрого опорожнения желудка и высокой осмотической нагрузки на верхние отделы тонкой кишки. Дискомфорт и тошнота при этом синдроме сочетаются с вегетативными нарушениями (сердцебиение, потливость, головокружение). Улучшению способствует перевод больного на шестиразовое питание малыми порциями со сравнительно высоким содержанием белка и низким содержанием легко усваиваемых углеводов. Прием жидкости во время еды должен быть исключен. Для облегчения симптомов применяют также антихолинергические препараты.

Б. Нарушенное всасывание. После операции может возникать стеаторея, которая обусловлена ускоренным прохождением пищи по кишечнику и недостаточным смешиванием ее с желчью и соком поджелудочной железы. В редких случаях к стеаторее приводит избыточный рост бактерий, вызванный стазом в отводящей петле. Часто наблюдают значительное нарушение всасывания кальция и витамина D. После резекции желудка по Бильрот-II **метаболические болезни костей** (как правило, остеомаляция) возникают у 30% больных. Показаны препараты кальция и витамин D (см. гл. 23).

В. Анемия. Пострезекционная анемия развивается постепенно. Она возникает вследствие дефицита фолиевой кислоты, витамина B_{12} и, чаще всего, железа. К железодефицитной анемии приводит нарушение всасывания поступающего с пищей железа, но могут также играть роль потеря крови при гастрите и язва анастомоза. После установления причины анемии назначают соответствующую терапию.

Г. Диарея. Склонность к диарее часто отмечается после ваготомии. К диарее после операции могут привести дефицит лактазы и нарушение всасывания жиров. Если причина не установлена, показана пробная симптоматическая терапия дифеноксилатом или настойкой опия (см. разд. «Диарея», п. **IV.В**).

V. Синдром Золлингера—Эллисона вызывается небета-клеточной гастрин-секретирующей опухолью островковой части поджелудочной железы. Такие же опухоли возникают и в двенадцатиперстной кишке. В результате резко повышается секреция соляной кислоты в желудке (*N. Engl. J. Med.* 317:1200, 1987). Примерно две трети этих опухолей злокачественные. Почти у 25% больных выявляется множественная эндокринная неоплазия типа I. **Наиболее частое проявление** — обычная язва луковицы двенадцатиперстной кишки, однако синдром Золлингера—Эллисона следует заподозрить при обнаружении большой язвы или множественных язв дистальной части двенадцатиперстной кишки, либо тощей кишки, а также при рецидиве язвы после успешной операции. Другой, не менее частый симптом — диарея. После введения в клиническую практику блокаторов H_2-рецепторов и омепразола летальность и осложнения забо-

левания обусловлены в основном уже не гиперсекрецией кислоты, а ростом опухоли. Для подавления гиперсекреции кислоты блокаторами H_2-рецепторов и омепразолом (начальная доза 60 мг/сутки) требуются гораздо большие дозы, чем для лечения язвенной болезни. Дозу подбирают, основываясь на определении секреции кислоты в желудке. Необходимо обнаружить опухоль, чтобы определить возможность резекции, а также провести поиск метастазов, чтобы не допустить ненужного хирургического вмешательства.

VI. ***Helicobacter pylori*** (устаревшее название — *Campylobacter pylori*) — спиралевидный грамотрицательный микроорганизм. Его обнаруживают в биоптате слизистой желудка при микроскопии или посеве при гастрите, язвенной болезни и неязвенной диспепсии. Доказано, что *H. pylori* участвует в развитии хронического гастрита, но его роль в патогенезе язвенной болезни не выяснена (*Arch. Intern. Med.* 150:951, 1990). В настоящее время изучают эффективность препаратов висмута и их сочетаний с амоксициллином и метронидазолом в подавлении роста *H. pylori*.

VII. **Неязвенная диспепсия** встречается часто и проявляется жалобами, характерными для тяжелой язвенной болезни, но без ее рентгенологических или эндоскопических признаков. Возникновение этого синдрома объясняют нарушением моторики желудка, минимальным воспалением, гастритом, обусловленным *H. pylori*, и психическими расстройствами. Терапия в основном эмпирическая. Блокаторы H_2-рецепторов помогают некоторым больным, но в двойном слепом контролируемом исследовании эффективность этих препаратов не была доказана (*N. Engl. J. Med.* 314:339, 1986). В отдельных случаях благоприятное действие оказывают транквилизаторы, в частности альпразолам, 0,25–0,50 мг внутрь 2 раза в сутки, и трициклические антидепрессанты, например амитриптилин, 25–50 мг внутрь перед сном.

Парез желудка

I. **Этиология.** Задержку опорожнения желудка вызывают многие острые и хронические заболевания, метаболические расстройства (гипокалиемия, гипер- или гипокальциемия, острая гипергликемия) и лекарственные средства (трициклические антидепрессанты, наркотические анальгетики и антихолинергические препараты). **Хроническое нарушение эвакуации** часто обусловлено сахарным диабетом, склеродермией и перенесенной операцией на желудке, а также атрофическим гастритом. Парез желудка может быть идиопатическим. Необходимо исключить **механическую обструкцию,** обусловленную язвой двенадцатиперстной кишки или стенозом привратника. К нарушению моторики желудка могут привести и другие хронические заболевания: метаболические, эндокринные и коллагенозы. Хронический парез желудка плохо поддается лечению.

II. **Диагностика.** Характерные жалобы — тошнота, рвота, чувство распирания в эпигастрии и быстрое насыщение. Эвакуаторную способность желудка определяют с помощью сцинтиграфии, которую проводят после приема твердой пищи, меченной радиоактивной меткой.

III. **Лечение.** Больные должны избегать жирной пищи и продуктов, богатых клетчаткой. В тяжелых случаях назначают высококалорийную изоосмолярную жидкую диету. Применяют препараты, усиливающие моторику желудка, — метоклопрамид, домперидон и цизаприд; два последних препарата еще не утверждены официально. Метоклопрамид, 10 мг внутрь 4 раза в сутки, при хроническом парезе желудка не всегда эффективен,

часто оказывает побочное действие в виде дискинезии и сонливости. Для стимуляции моторики желудка применяют эритромицин, 250 мг внутрь 3 раза в сутки или 200 мг в/в (*N. Engl. J. Med.* 322:1028, 1990), однако его эффективность пока не доказана.

Синдром нарушенного всасывания

I. **Диагностика.** О нарушенном всасывании макрокомпонентов пищи (в первую очередь жиров) следует думать при необъяснимой потере веса, стеаторее и характерных биохимических изменениях. Нарушение всасывания жиров можно заподозрить на основании анамнестических сведений и качественного определения жиров в кале при его окраске суданом черным. Для количественной оценки измеряют содержание жира в кале, собранном в течение 72 ч. За 24 ч до сбора кала назначают диету с фиксированным содержанием жира (обычно 100 г/сут). Признак нарушенного всасывания — содержание жира в кале, превышающее 6 г. Для скрининга диффузного поражения слизистой тонкой кишки (нарушенное всасывание) и недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы (нарушенное переваривание) (см. разд. «Панкреатит», п. **II.Б**) используют тесты с D-ксилозой и бентиромидом (химекс), соответственно. Необходимо измерять уровень кальция и магния в сыворотке. При заболеваниях подвздошной кишки нарушается всасывание желчных кислот и витамина B_{12}. Иногда также нарушается всасывание жирорастворимых витаминов, что требует заместительной терапии (см. табл. 15-3).

II. **Отдельные заболевания.** При синдроме нарушенного всасывания важно установить его причину. Рентгенография с барием позволяет выявить изменения, обусловленные болезнью Крона, целиакией, синдромом слепой петли, амилоидозом и множественным дивертикулезом тощей кишки. **Биопсия тонкой кишки** — ценный диагностический метод при многих диффузных заболеваниях тонкой кишки, включая целиакию, лямблиоз, болезнь Уиппла и лимфангиэктазию.

А. **Целиакия** (глютеновая энтеропатия). Больные с целиакией не переносят глютен — группу белков, содержащихся в пшенице, ячмене, ржи и, возможно, овсе. Диагноз устанавливают на основании биопсии тонкой кишки (отсутствие ворсинок слизистой) и положительной клинико-морфологической динамики на фоне безглютеновой диеты (M. N. Wood, *Gourmet Food on a Wheat-Free Diet.* Springfield, Il.: Thomas, 1972). Биопсию проводят всем больным с подозрением на целиакию, учитывая, что болезнь требует пожизненного лечения. Поскольку глютен содержится во многих продуктах, больным следует давать подробную инструкцию по диете. При целиакии часто возникает **вторичный дефицит лактазы,** поэтому лактозу исключают из питания вплоть до ремиссии. По показаниям назначают препараты железа, кальция, фолиевую кислоту и витамины (см. табл. 15-3). При тяжелом течении и неэффективности диетотерапии благоприятное действие может оказать преднизон, 20 мг внутрь 1 раз в сутки. Нарушения диеты — самая частая причина сохранения и нарастания симптомов. При целиакии повышен риск лимфомы тонкой кишки; если на фоне правильной диеты болезнь прогрессирует, показано рентгенологическое исследование с барием или КТ брюшной полости.

Б. **Непереносимость лактозы** — распространенное состояние, обусловленное избирательным дефицитом лактазы. В США оно наблюдается

Таблица 15-3. Применение солей и витаминов при синдроме нарушенного всасывания

Кальций: суточная потребность 1–2 г; препараты кальция карбоната – титралак (400 мг Ca^{2+}/5 мл) и Ос-Кал (250 и 500 мг Ca^{2+}/таблетка).

Магний: магния глюконат, 500 мг 4 раза в сутки (таблетка содержит 29 мг магния).

Железо: железа сульфат, 325 мг (1 таблетка) 4 раза в сутки; (таблетка содержит 64 мг железа).

Жирорастворимые витамины

Витамин А: 25 000 МЕ (1 таблетка); при тяжелом дефиците – 25 000–100 000 МЕ/сут; поддерживающая доза – 3000–5000 МЕ/сут.

Витамин D: начальная доза – 50 000 МЕ 2–3 раза в неделю; в дальнейшем дозы корректируют в зависимости от уровня кальция в сыворотке и моче.

Витамин К: витамин K_1 (смешивается с водой), 10 г внутрь или в/м 1 раз в сутки, или витамин K_3 (менадион; водорастворимый), 10 мг внутрь 1 раз в сутки.

Фолиевая кислота: 1–5 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 4–5 нед – для восполнения депо и коррекции анемии; поддерживающая доза – 1 мг внутрь 1 раз в сутки.

Витамин B_{12}: насыщающая доза (при необходимости) – 100–1000 мкг/сут в/м в течение 2 нед; поддерживающая доза – 1000 мкг/мес.

Витамины группы В: любой препарат поливитаминов, содержащий необходимую суточную дозу (тиамин 1,6 мг, рибофлавин 1,8 мг, ниацин 20 мг); 2 раза в сутки.

у 70–90% взрослых черной расы, представителей Азии, американских индейцев и у 10% выходцев из Западной Европы. Непереваренная лактоза накапливается в просвете кишечника и вызывает осмотическую диарею. Заболевание проявляется кишечными коликами, вздутием живота и поносом после приема молочных продуктов. При других заболеваниях тонкой кишки, таких как вирусный и бактериальный энтерит и болезнь Крона, может возникать временная недостаточность лактазы. В большинстве случаев достаточно исключить из диеты молочные продукты. Лишь в отдельных случаях показан тест на переносимость лактозы. Дают 50–100 г лактозы внутрь и повторно определяют уровень глюкозы крови (сразу, через 15, 30, 60 и 120 мин после приема). Тест считается положительным, если в ответ на прием лактозы появляются кишечные колики, диарея, а уровень глюкозы повышается менее, чем на 20 мг% от исходного уровня. Некоторые больные, у которых синтез лактазы частично сохранен, хорошо переносят небольшое количество пищи, содержащей лактозу (например высокосортные сыры – чеддер, пармезанский, рокфор). Как правило, не противопоказан йогурт, так как в нем содержится мало лактозы (*N. Engl. J. Med.* 310:1, 1984). Для возмещения дефицита лактазы применяют лактаид и лактразу.

В. Избыточный рост бактерий в тонкой кишке возникает при любых заболеваниях, приводящих к застою в кишечнике, таких как дивертикулез тощей кишки, склеродермия, синдром отводящей петли после резекции желудка по Бильрот-II и частичная непроходимость тонкой кишки в результате спаек и болезни Крона. Бактериальный рост вызывает распад солей желчных кислот, что приводит к нарушению всасывания жира. Бактерии также оказывают непосредственное токсическое действие на слизистую и захватывают поступающий в тон-

кую кишку витамин B_{12}, приводя к мегалобластной анемии. Диагноз избыточного роста бактерий в тонкой кишке устанавливают на основании анамнеза и рентгенографии. **Лечение** проводят антибиотиками широкого спектра действия, в частности тетрациклином, 250 мг 4 раза в сутки внутрь. Длительную антимикробную терапию обычно назначают в виде прерывистых курсов (например по 2 нед ежемесячно). Если заболевание, вызвавшее стаз, операбельно, показана его хирургическая коррекция.

Г. **Резекция подвздошной кишки.** Соли желчных кислот и витамин B_{12} всасываются в терминальном отделе подвздошной кишки. Удаление более 50 см этого участка (например в связи с болезнью Крона) ведет к нарушению всасывания солей желчных кислот; выключение еще большего участка может привести к дефициту витамина B_{12}. Невсосавшиеся соли желчных кислот поступают в толстую кишку и вызывают секреторную диарею (см. разд. «Диарея», п. **II.Б.2**).

1. **Холестирамин** в дозе 4 г внутрь 4 раза в сутки прекращает диарею у этих больных, связывая соли желчных кислот в просвете кишечника. При резекции более 100 см подвздошной кишки теряется такое количество солей желчных кислот, что нарушается всасывание жира. В этих случаях диарея возникает в результате раздражающего действия гидроксилированных жирных кислот на слизистую толстой кишки и может усилиться на фоне приема холестирамина; улучшения достигают назначением диеты с низким содержанием жиров.
2. **Диета с низким содержанием жиров** (50–75 г/сут) после резекции более 100 см подвздошной кишки уменьшает стеаторею, а вкусовые качества пищи в основном сохраняются. При содержании жиров менее 40 г/сут пища невкусная и недостаточно калорийная. В качестве дополнительного источника жиров больным с нарушенным всасыванием назначают среднецепочечные триглицериды, для усвоения которых не требуются соли желчных кислот. Масло с этими триглицеридами невкусно, но его можно добавлять к различным блюдам. Назначают 3–4 столовые ложки триглицеридов в сутки (14 г жиров в одной столовой ложке). Прием большего количества вызывает диарею. После резекции подвздошной кишки при нарушении всасывания жиров нередко показан прием жирорастворимых витаминов и препаратов кальция, а также парентеральное введение витамина B_{12} (см. табл. 15-3).

Д. **Лямблиоз** приводит к нарушению всасывания у больных с гипогаммаглобулинемией (см. разд. «Диарея», п. **I.Б.2**).

Воспалительные заболевания кишечника

I. **Неспецифический язвенный колит** — идиопатическое хроническое заболевание толстой и прямой кишки, характеризующееся чередованием обострений и ремиссий. Основной симптом — **частый жидкий стул с примесью крови**. Для диагностики и оценки эффективности лечения в первую очередь проводят ректоскопию, поскольку при этом заболевании всегда поражена прямая кишка. При впервые выявленном язвенном колите следует сделать посев кала для выявления возбудителей кишечных инфекций и анализ кала на простейшие и яйца глист. Для уточнения распространенности процесса выполняют ирригоскопию. Это исследо-

вание может вызвать ухудшение и противопоказано в острой фазе заболевания. Большинство больных можно лечить амбулаторно, но иногда заболевание протекает тяжело, создавая угрозу для жизни. Оперативное лечение показано, если на фоне терапии сохраняются частые рецидивы или заболевание быстро прогрессирует. К излечению приводит тотальная проктоколонэктомия. Одним из наиболее серьезных осложнений при длительном течении заболевания является **рак толстой кишки;** в этом случае также необходимо хирургическое вмешательство.

А. Медикаментозное лечение

1. **Сульфасалазин** применяют для лечения нетяжелых обострений, а также в качестве поддерживающей терапии для продления ремиссии. В неизмененном виде препарат поступает в толстую кишку, где бактерии превращают его в сульфапиридин (дает большую часть побочных эффектов) и 5-аминосалициловую кислоту, оказывающую лечебное действие.
   - **а. Дозировка.** В остром периоде рекомендуется начать с дозы 0,5 г внутрь 2 раза в сутки. При хорошей переносимости препарата дозу повышают до 0,5–1,0 г 4 раза в сутки. Обычная поддерживающая доза – 1 г внутрь 2 раза в сутки.
   - **б. Побочные эффекты**
     1) **Токсические реакции** включают головную боль, тошноту, рвоту и боль в животе и зависят от дозы препарата. Чаще всего они возникают при приеме дозы 4 г/сут. При развитии токсических реакций препарат отменяют на 1–2 нед. Возобновляя лечение, начинают с дозы 0,25 г/сут в течение 1 нед, затем увеличивают ее на 0,125 г/сут каждую неделю вплоть до 2 г/сут (*Ann. Intern. Med.* 101:377, 1984).
     2) **Реакции гиперчувствительности** возникают реже и проявляются кожными высыпаниями, лихорадкой, агранулоцитозом, поражением печени и апластической анемией. У больных с кожными высыпаниями лечение после перерыва можно возобновить, применяя меньшие дозы. При более тяжелых реакциях препарат отменяют. Изредка сульфасалазин вызывает парадоксальную реакцию в виде обострения колита.
2. **5-Аминосалициловая кислота** в отличие от сульфасалазина не содержит сульфатную группу, поэтому побочные эффекты возникают реже. Для приема внутрь используют олсалазин, в котором две молекулы 5-аминосалициловой кислоты соединены диазогруппой, что обеспечивает их доставку в толстую кишку. Олсалазин хорошо зарекомендовал себя для профилактики обострений язвенного колита при непереносимости сульфасалазина. Выпускают также препарат для ректального введения (месаламин); 4 г (60 мл) препарата вводят в клизме 1 раз в сутки на ночь при поражении левой половины толстой кишки (*Gastroenterology* 92: 1984, 1987).
3. **Глюкокортикоиды** применяют при умеренном и тяжелом течении заболевания. Их можно назначать в сочетании с сульфасалазином. Стероиды эффективны и для лечения **внекишечных проявлений болезни** (поражение глаз, кожи и мелких суставов, обычно синхронное с обострением колита, хотя может предшествовать или возникать позже). **Язвенный проктит** – изолированное поражение прямой кишки – лечат клизмами с глюкокортикоидами (100 мг гидрокортизона или 20 мг метилпреднизолона 1 раз в сутки). При более распространенных формах заболевания применяют преднизон, 20–40 мг/сут внутрь в течение нескольких недель. При улучше-

нии состояния и положительной эндоскопической динамике дозу преднизона снижают в течение 2–3 мес, а затем препарат отменяют. Если при амбулаторном лечении симптомы заболевания сохраняются, больного госпитализируют и назначают гидрокортизон, 50–100 мг в/в каждые 6 ч. Если для достижения ремиссии приходится длительно (многие месяцы) применять преднизон в дозе, превышающей 15 мг/сут, следует рассмотреть возможность колонэктомии. Эффективность профилактического назначения преднизона с целью продления ремиссии не доказана. При обострении колита на фоне приема сульфасалазина повторно назначают глюкокортикоиды в полной дозе с постепенным ее снижением после достижения ремиссии.

4. **Иммуносупрессивные средства,** такие как азатиоприн и 6-меркаптопурин (до 1,5 мг/кг/сут внутрь), нечасто используются в лечении язвенного колита, но их применяют при неэффективности обычной терапии и невозможности проведения операции.
5. **Антихолинергические и антидиарейные препараты** оказывают обезболивающее действие и останавливают диарею. Применяют настойку белладонны, настойку опия, дифеноксилат и кодеин (см. разд. «Диарея», п. **IV.В**). Эти препараты противопоказаны при тяжелом обострении заболевания.

Б. Диета. В период ремиссии строгих ограничений в диете не требуется. Отдельные больные плохо переносят лактозу. В период обострения симтоматическому улучшению способствует отмена грубой пищи. При обострении назначают также элементные смеси (см. гл. 2).

В. Молниеносное течение и токсический мегаколон. Молниеносное течение наблюдается у 5–20% больных неспецифическим язвенным колитом и проявляется выраженной диареей, болями в животе, кровотечением, гипоальбуминемией, лихорадкой, сепсисом, электролитными нарушениями и дегидратацией. **Токсический мегаколон,** характеризующийся атонией и расширением толстой кишки, возникает у 1–2% больных неспецифическим язвенным колитом. Токсический мегаколон диагностируют, если диаметр поперечной ободочной кишки на рентгенограмме ≥ 6 см и имеются признаки выраженной интоксикации. Лечение включает следующие мероприятия.

1. **Аспирация через назогастральный зонд** для предупреждения дальнейшего растяжения кишечника; исключают прием пищи, жидкости и лекарств. Иногда необходимо полное парентеральное питание (см. гл. 2).
2. **Дегидратацию и электролитные нарушения** необходимо интенсивно корректировать. Часто развивается гипокалиемия; дополнительно назначают препараты калия (до 200 мэкв калия в сутки).
3. **Парентеральное введение антибиотиков широкого спектра действия** показано при перитоните (см. гл. 13).
4. **Парентеральное введение глюкокортикоидов.** Назначают гидрокортизон, 100 мг в/в каждые 6 ч.
5. **Тотальная колонэктомия.** Хирургическое вмешательство показано, если интенсивное медикаментозное лечение в течение 48 ч оказалось безрезультатным. В тяжелых случаях показана срочная консультация хирурга.
6. **Антихолинергические и опиоидные препараты противопоказаны,** — они могут вызвать или усугубить токсический мегаколон.

Г. Рак толстой кишки. У больных с неспецифическим язвенным колитом аденокарцинома толстой кишки возникает в 10 раз чаще, чем в

популяции в целом. Частота рака со временем повышается: через 15 лет болезни кумулятивная частота аденокарциномы составляет 5–8%, через 25 лет – 25%. При распространенном поражении кишечника риск возрастает. Больных с 8–10-летним сроком заболевания, особенно при тотальном поражении толстой кишки, необходимо наблюдать и периодически подвергать эндоскопическому исследованию с множественной биопсией слизистой.

II. **Болезнь Крона,** как и неспецифический язвенный колит, характеризуется периодами обострений и ремиссий. Больные жалуются на диарею, боль в животе и похудание. В отличие от неспецифического язвенного колита болезнь Крона часто рецидивирует и может поражать любой отдел ЖКТ, поэтому хирургическая резекция редко приводит к излечению. Часто возникают осложнения: свищи, парапроктит и стриктуры. Терапия направлена на устранение симптомов и лечение осложнений.

A. Лечение неосложненной болезни Крона

1. **Антидиарейные препараты** назначают в качестве основной терапии больным со слабо выраженным обострением и пострезекционной диареей.
2. **Глюкокортикоиды,** например преднизон, 20–40 мг внутрь 1 раз в сутки, эффективны при обострении. При тяжелом течении эти препараты назначают парентерально в дозе, эквивалентной 50–100 мг гидрокортизона в/в каждые 6 ч. Эффективность профилактического применения глюкокортикоидов во время ремиссии не доказана. Как и при неспецифическом язвенном колите, обострения болезни Крона часто сопровождаются внекишечными проявлениями (поражением глаз, кожи и суставов), которые поддаются лечению стероидами.
3. **Сульфасалазин,** 0,5 г внутрь 2 раза в сутки, с постепенным увеличением дозы до 0,5–1,0 г 4 раза в сутки, эффективен для лечения нетяжелых обострений колита и энтероколита. При изолированном поражении подвздошной кишки препарат неэффективен. Применение сульфасалазина в период ремиссии не оказывает профилактического действия.
4. **Иммуносупрессивные средства.** Значение 6-меркаптопурина и азатиоприна для лечения обострений болезни Крона оценивают неоднозначно. Их применяют, если кортикостероиды неэффективны или дозу гормонов необходимо уменьшить в связи с тяжелыми осложнениями стероидной терапии (*N. Engl. J. Med.* 302:981, 1980). Опасные проявления побочного действия – угнетение костномозгового кроветворения и панкреатит. Иммуносупрессивные средства должны назначать только специалисты, имеющие опыт лечения осложненных форм болезни Крона. Следует часто повторять анализы крови и физикальное исследование, чтобы вовремя выявить побочное действие препаратов. Циклоспорин применяют при тяжелом обострении болезни Крона, не поддающемся обычному лечению, но этот метод находится на стадии клинических испытаний.
5. **Метронидазол,** 250 мг внутрь 3 раза в сутки, используют при болезни Крона реже, чем другие лекарственные средства. В то же время показано, что при поражении толстой кишки этот препарат по лечебному действию не уступает сульфасалазину. Метронидазол применяют при неэффективности других препаратов или их непереносимости (*Gastroenterology* 83:550, 1982). Препарат противопоказан при беременности.
6. **Адекватное питание** – важный компонент лечения. Больным с

илеитом показано парентеральное введение витамина B_{12}; при дефиците солей желчных кислот для улучшения всасывания жиров и уменьшения стеатореи пищевой жир заменяют маслами, содержащими среднецепочечные жирные кислоты. По показаниям дополнительно назначают внутрь препараты кальция, магния, железа, фолиевую кислоту, витамин D и другие микрокомпоненты. После резекции подвздошной кишки и при распространенном поражении тонкой кишки могут образовываться оксалатные камни в почках; в этих случаях назначают диету с низким содержанием жиров и оксалатов и высоким содержанием кальция. При тяжелых обострениях назначают элементные смеси или парентеральное питание (см. гл. 2).

Б. Лечение осложнений

1. **Парапроктит.** После вскрытия и дренирования абсцесса с успехом применяют метронидазол, 250 мг внутрь или в/в 3 раза в сутки (*Gastroenterology* 79:357, 1980). При длительном применении препарат может вызвать периферическую нейропатию и оказать тератогенное действие (см. гл. 12).
2. **Свищи** (наружные и межорганные – кишечно-пузырный, кишечно-влагалищный). Наряду с хирургическим лечением необходимо: (1) перевести больного на полное парентеральное питание, чтобы обеспечить покой кишечника, (2) назначить метронидазол или 6-меркаптопурин.
3. **Кишечная непроходимость** возникает при формировании стриктур. Проводят срочную декомпрессию с помощью назоэнтерального зонда, парентерально восполняют потери жидкости и назначают глюкокортикоиды. Эти меры позволяют уменьшить отек и спазм кишки и избежать операции. Если непроходимость рецидивирует, следует предостеречь больного от употребления плохо перевариваемых продуктов (орехов, кукурузы и фруктов с твердой кожурой), которые способствуют кишечной непроходимости.

В. Другие лечебные мероприятия. Большинство неосложненных случаев болезни Крона лечат медикаментозно. Операцию производят при развитии осложнений: свищей, кишечной непроходимости, абсцесса, перфорации и кровотечения и, изредка, при неэффективности терапии. Иногда применяют чрескожное дренирование абсцесса и эндоскопическую баллонную дилатацию стриктур. Необходимо избегать множественных резекций, так как в результате может развиться синдром короткой кишки.

Дивертикулез и дивертикулит

I. Дивертикулез. Частота дивертикулеза заметно увеличивается с возрастом. Дивертикулез встречается в промышленно развитых странах значительно чаще, чем в странах третьего мира, как результат потребления высоко очищенных продуктов с низким содержанием клетчатки. Как правило, дивертикулы не проявляются клинически и не требуют лечения; однако они могут вызывать профузное **кровотечение из нижнего отдела ЖКТ,** которое в большинстве случаев прекращается самостоятельно. У некоторых больных дивертикулез сочетается с синдромом раздраженной кишки (лечение см. в разд. «Синдром раздраженной кишки»).

II. Дивертикулит может привести к прободению дивертикула. Острый ди-

вертикулит чаще всего проявляется болью в левой подвздошной области в сочетании с лихорадкой и ознобом, нарушением функции кишечника и лабораторными признаками воспаления. Иногда в левой подвздошной области выявляют инфильтрат. В редких случаях образуются наружные и межорганные свищи (кишечно-пузырный, кишечно-влагалищный). Больных в тяжелом состоянии госпитализируют, полностью исключают прием пищи и жидкости, потери жидкости возмещают в/в. В случае непроходимости кишечника налаживают аспирацию желудочного содержимого через назогастральный зонд. При амбулаторном лечении назначают жидкую «прозрачную» диету до стихания симптомов. Выбор и путь введения антимикробных средств зависит от тяжести состояния. При локальном воспалительном процессе антибиотики дают внутрь; применяют ампициллин, цефалоспорины или тетрациклины. При системном распространении инфекции парентерально вводят антибиотики широкого спектра действия, активные в отношении микрофлоры кишечника (см. гл. 13). Госпитализированных больных следует проконсультировать у хирурга, поскольку при развитии осложнений может потребоваться оперативное вмешательство. После успешного лечения острого дивертикулита для предупреждения рецидивов назначают диету, обогащенную клетчаткой.

Синдром раздраженной кишки

Из всех заболеваний ЖКТ синдром раздраженной кишки встречается в терапевтической практике чаще всего. Он характеризуется тем, что в течение долгого времени больных беспокоят схваткообразные боли в животе, чувство распирания, метеоризм, диарея, запоры или чередование поносов и запоров. В первую очередь следует исключить непереносимость лактозы, так как симптомы обоих заболеваний сходны; они могут присутствовать одновременно (см. разд. «Синдром нарушенного всасывания», п. **II.Б**). Диагноз синдрома раздраженной кишки устанавливают после исключения всех других заболеваний кишечника. Однако если заболевание носит хронический характер, но больной не теряет вес, и при физикальном исследовании нарушений не выявляют, лечение начинают без дополнительных исследований. Часто у этих больных имеются психические расстройства. Дополнительные исследования назначают в случаях, когда жалобы появились недавно или пробное лечение оказалось неэффективным. Некоторым больным достаточно назначения лишь диеты с увеличенным содержанием клетчатки (см. разд. «Запоры»). Часто используют антихолинергические препараты, хотя их эффективность не доказана. Назначают также настойку белладонны, 5–10 капель 3 раза в сутки до еды; гиосциамин, 0,125 мг под язык по мере необходимости или 0,375 мг внутрь 2 раза в сутки; дицикломин, 20 мг внутрь 4 раза в сутки. Если лечение неэффективно или имеются симптомы психических нарушений, применяют низкие дозы трициклических антидепрессантов: амитриптилин, 10–20 мг внутрь на ночь; доксепин, 10–50 мг внутрь на ночь; дезипрамин, 50 мг внутрь на ночь (*Dig. Dis. Sci.* 32:257, 1987).

Болезни аноректальной области

I. Геморрой

А. Тромбоз наружных геморроидальных узлов начинается с внезапной боли. При исследовании выявляют напряженные багрово-синюшные подкожные узлы. При выраженной боли немедленное облегчение приносит иссечение тромбированного узла под местной анестезией. Если боль незначительная или начала стихать, назначают анальгетики внутрь, сидячие ванны, размягчающие слабительные и местные смягчающие средства (см. п. **I.Б**).

Б. Внутренние геморроидальные узлы проявляются выпадением (вправляемым или нет) из заднего прохода и кровотечением. Боль обычно не выражена. Выпавшие узлы выглядят как конгломераты, разделенные радиальными складками. Их верхняя часть покрыта слизистой. Лечение включает следующие меры.

1. **Препараты, увеличивающие объем содержимого кишечника** назначают для предотвращения запоров (см. разд. «Запоры», п. **II.Б.2**).
2. **Сидячие ванны,** по 15 мин 2 раза в сутки, уменьшают воспаление и предупреждают инфицирование. Улучшению способствует применение ватных тампонов, смоченных соком гамамелиса вирджинского.
3. **Мази и свечи,** содержащие различные анальгетики, смягчающие, вяжущие вещества и гидрокортизон (например ректальные свечи «Анузол» 2 раза в сутки в течение 7–10 сут) эффективны в качестве симптоматического лечения внутреннего геморроя. Свечи с кортикостероидами не следует применять длительно.
4. **Оперативное лечение** показано при отсутствии эффекта от консервативной терапии.

II. Анальные трещины проявляются острой болью во время дефекации и часто возникают при прохождении плотных каловых масс. Обычно обнаруживают трещину кожи овальной формы, расположенную за анальным отверстием по средней линии. Острые трещины заживают, как правило, через 2–3 нед на фоне размягчающих слабительных, анальгетиков и сидячих ванн. Хронические трещины лечат хирургически.

III. Парапроктит проявляется болезненным уплотнением в перианальной области. Риск парапроктита высок при сахарном диабете, нарушениях иммунитета и воспалительных заболеваниях кишечника. В связи с большой вероятностью тяжелых (даже смертельных) осложнений при несвоевременно начатом лечении, абсцессы необходимо срочно дренировать. Антимикробную терапию, направленную на подавление кишечной микрофлоры, назначают больным с сопутствующим целлюлитом, интоксикацией, сахарным диабетом и при нарушениях иммунитета.

Панкреатит

I. Острый панкреатит часто обусловлен злоупотреблением алкоголем и желчнокаменной болезнью. К более редким причинам относятся гиперкальциемия, гипертриглицеридемия и прием различных лекарственных средств. Прогноз оценивают на основании **критериев Рэнсона.** Тяжелое течение и неблагоприятный прогноз определяются следующими факторами: возраст старше 55 лет, лейкоцитоз > 16 000 в 1 мкл, уровень

глюкозы крови > 200 мг%, активность лактатдегидрогеназы > 350 МЕ/л, аспартатаминотрансферазы > 250 МЕ/л, снижение гематокрита > 10%, повышение азота мочевины > 5 мг%, pO_2 в артериальной крови < 60 мм рт. ст., дефицит оснований > 4 мэкв/л, уровень кальция < 8,0 мг% и приблизительная задержка жидкости > 6 л. Терапия направлена на поддержание жизненно важных функций; кроме того, проводят лечение осложнений.

А. Поддерживающее лечение. Для снятия боли показаны наркотические анальгетики. Чаще всего применяют меперидин, который не оказывает значительного влияния на функцию сфинктера Одди. Отменяют прием пищи, жидкости и лекарственных препаратов до прекращения боли и рвоты. Аспирацию содержимого желудка через назогастральный зонд выполняют только при упорной тошноте и рвоте. Показано **интенсивное возмещение объема циркулирующей крови** с помощью в/в инфузии жидкости. Проводят тщательный мониторинг вводимой и выделяемой жидкости с учетом накопления жидкости в брюшной полости. Наблюдают за уровнем кальция, магния и глюкозы сыворотки и своевременно корректируют нарушения. Роль профилактического назначения антибиотиков при остром панкреатите неясна. Хотя благоприятное действие блокаторов H_2-рецепторов в лечении острого панкреатита и не доказано, их применяют при тяжелом течении заболевания для уменьшения риска кровотечения из стрессовой язвы (см. гл. 14).

Б. Лечение осложнений

1. **Инфекция.** При остром панкреатите лихорадка может быть вызвана панкреонекрозом, абсцессом, инфицированием ложной кисты, аспирационной пневмонией. При тяжелой форме заболевания с лихорадкой необходимо сделать посев крови и назначить антибиотики широкого спектра действия, активные в отношении кишечной микрофлоры (см. гл. 13). Позднее появление лихорадки (≥ 2 нед после начала панкреатита) свидетельствует о развитии абсцесса поджелудочной железы. Для уточнения диагноза показана КТ.
2. **Ложная киста.** На формирование ложной кисты могут указывать постоянная боль в животе и повышение активности амилазы крови. После установления диагноза обеспечивают длительный покой кишечника, переводя больного на парентеральное питание. Эти меры способствуют обратному развитию кисты или утолщению ее стенок, что повышает безопасность хирургического и чрескожного дренирования. Ложная киста, сохраняющаяся после 4–6 нед консервативной терапии, подлежит хирургическому лечению из-за высокого риска инфекции, кровотечения и разрыва (*Am. J. Surg.* 137:135, 1979).
3. **Легочные осложнения.** При тяжелом течении панкреатита могут возникнуть ателектаз, выпот в плевральную полость, пневмония и респираторный дистресс-синдром взрослых (см. гл. 10).
4. **Острая почечная недостаточность.** Причины ее развития – резкая гиповолемия и острый тубулярный некроз. Отдельным больным показан срочный диализ (см. гл. 11).
5. **Хирургическое лечение** показано при тяжелом геморрагическом панкреатите, панкреонекрозе, абсцессе поджелудочной железы, длительно сохраняющейся ложной кисте и, реже, при обструкции общего желчного протока или двенадцатиперстной кишки.

II. Хронический панкреатит, как правило, возникает у больных хроническим алкоголизмом. Основные осложнения, требующие лечения, – посто-

янная боль, а также экзокринная и эндокринная недостаточность. Диагноз хронического панкреатита подтверждает кальцификация поджелудочной железы на обзорной рентгенограмме брюшной полости.

А. Боль. Основное проявление заболевания — мучительная боль, для снятия которой прибегают к наркотическим анальгетикам; может развиться наркомания. Если хронический панкреатит сопровождается умеренной экзокринной недостаточностью, для уменьшения боли назначают ферменты поджелудочной железы (*Gastroenterology* 87:44, 1984). Иногда при неустранимой боли показана операция.

Б. Экзокринная недостаточность. У больных, перенесших острый панкреатит, об экзокринной недостаточности поджелудочной железы свидетельствуют похудание и стеаторея.

1. **Диагностика.** Для скрининга используют **тест с бентиромидом** (*Gastroenterology* 89:685, 1985). Утром натощак больной принимает 500 мг бентиромида, а через 3 ч — 250 мл воды. В течение 6 ч собирают мочу. Выявление в моче менее 50% принятого препарата в форме ариламинов указывает на выраженную экзокринную недостаточность. Реже используют более сложный метод — прямое определение секреции поджелудочной железы. Кроме того, с диагностической целью можно назначить пробный курс ферментов поджелудочной железы.
2. **Лечение.** Хороший эффект дает диета с низким содержанием жиров (менее 50 г/сут) в сочетании с ферментами поджелудочной железы. Последние следует употреблять за 20—30 мин перед каждым приемом пищи. Непокрытые оболочкой препараты, такие как виоказа и котазим, по 2—4 таблетки, можно сочетать с блокаторами H_2-рецепторов, чтобы предупредить разрушение ферментов кислотой желудочного сока. Покрытые оболочкой препараты, креон и панкреаза, по 1—2 капсуле во время еды, используют гораздо шире. Они оказывают меньшее побочное действие на ЖКТ и не требуют назначения блокаторов H_2-рецепторов. По показаниям применяют жирорастворимые витамины (см. разд. «Синдром нарушенного всасывания»).

В. Эндокринная недостаточность. У многих больных хроническим панкреатитом нарушается толерантность к глюкозе в результате разрушения островковых клеток, что может потребовать терапии инсулином (см. гл. 20).

Желчнокаменная болезнь

I. **Желчнокаменная болезнь.** Бессимптомная желчнокаменная болезнь — частая случайная находка; обычно она не требует лечения. Клинические проявления включают печеночную колику — приступ острой боли в правом подреберье с лихорадкой, тошнотой и рвотой (при холецистите), а также панкреатит.

А. Холецистэктомия — метод выбора при выраженной симптоматике. Недавно стали применять лапароскопическую методику операции.

Б. Медикаментозное лечение (длительный прием **хенодезоксихолевой кислоты**, 13—16 мг/кг/сут в 2 приема, или **урсодезоксихолевой кислоты**, 8—10 мг/кг/сут) показано отдельным больным с холестериновыми камнями, если приступы желчной колики проходят без осложнений или высок риск периоперационных осложнений. Критерии

отбора больных для медикаментозного лечения — сохраненная функция желчного пузыря и мелкие (диаметр < 20 мм) рентгенонегативные камни, выявляемые при пероральной холецистографии. Камни полностью растворяются примерно у 30% больных после 1 года лечения. **Побочные эффекты** включают диарею и обратимое повышение активности аминотрансфераз; эти нарушения наблюдаются несколько реже при приеме урсодеоксихолевой кислоты.

B. Другие нехирургические методы лечения включают чрескожное введение в желчный пузырь растворителя — третичного метил-бутилового эфира (*N. Engl. J. Med.* 320:633, 1989), волновую литотрипсию (*N. Engl. J. Med.* 314:818, 1986) и их сочетание. Ограниченный опыт применения этих методов показывает, что обычно они дают лишь временный эффект, так как в измененном желчном пузыре камнеобразование может продолжаться. Иногда необходимо одновременное назначение препаратов, растворяющих камни желчного пузыря.

II. Холецистит. К острому холециститу обычно приводит обструкция пузырного протока камнями, но он может быть и бескаменным, особенно у госпитализированных больных. Основной метод лечения — холецистэктомия. Одновременно вводят в/в жидкость и антибиотики широкого спектра действия (в первую очередь при подозрении на сепсис, перитонит и абсцесс). При противопоказаниях к операции и тяжелом общем состоянии проводят чрескожное дренирование желчного пузыря.

III. Осложнения желчнокаменной болезни и холецистита включают холедохолитиаз с обструкцией общего желчного протока и холангитом, панкреатит, непроходимость кишечника, эмпиему и прободение желчного пузыря. После холецистэктомии осложнения может вызвать **оставшийся в общем желчном протоке камень.** Холедохолитиаз приводит к **восходящему холангиту,** который проявляется болью в правом подреберье, лихорадкой и желтухой (**триада Шарко**). В этих случаях парентерально вводят антибиотики широкого спектра действия и дренируют желчные протоки. Эффективно сочетание ампициллина с аминогликозидами; в некоторых случаях дополнительно назначают антибиотики, действующие на анаэробную микрофлору. Для обеспечения оттока желчи применяют эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию с папиллосфинктеротомией и удалением камня или устанавливают назобилиарный зонд; используют также методы оперативной и рентгенохирургической декомпрессии.

16 Болезни печени

Х. Уайт

Сокращения:

АлАТ	аланинаминотрансфераза
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
γ-ГТ	γ-глуамилтранспептидаза
ПВ	протромбиновое время
ХАГ	хронический активный гепатит
ХПГ	хронический персистирующий гепатит
ЩФ	щелочная фосфатаза

Болезни печени принято разделять на острые и хронические. Под острыми понимают те заболевания, которые продолжаются менее 6 мес, а под хроническими — более полугода. Молниеносная («фульминантная») форма печеночной недостаточности развивается менее чем за 4 нед после начала заболевания печени.

Оценка функции печени

I. **Биохимическая диагностика** включает ряд скрининговых исследований функции печени, при которых определяют: (1) активность ферментов сыворотки, в том числе аминотрансфераз, ЩФ и 5′-нуклеотидазы; (2) содержание продуктов экскреции — билирубина, желчных кислот и аммиака; (3) содержание продуктов синтеза — альбумина, факторов свертывания крови и холестерина.

А. **Активность ферментов сыворотки.** Заболевания, при которых происходит в основном повышение активности АсАТ и АлАТ, связывают с повреждением клеток печени, а заболевания, сопровождающиеся повышением активности ЩФ и 5′-нуклеотидазы, — с холестазом.

1. **Аминотрансферазы (АсАТ и АлАТ).** Значительное (более 500 МЕ/л) повышение активности АсАТ и АлАТ характерно для острого гепатита (вирусного или лекарственного, либо гепатита, развивающегося при ишемическом повреждении печени). Менее существенное повышение активности (до 300 МЕ/л) может наблюдаться при многих заболеваниях печени (при остром и хроническом гепатитах, диффузных заболеваниях печени, обструкции желчных протоков). Вирусный гепатит, как правило, сопровождается более значительным повышением активности АлАТ, чем АсАТ. При алкогольном поражении печени активность АсАТ обычно превышает активность АлАТ в два и более раз (*Dig. Dis. Sci.* 24:835, 1979).
2. **Щелочная фосфатаза** содержится в различных тканях и органах, включая костную ткань, кишечник и печень. Чтобы установить причину повышенной активности ЩФ в сыворотке, можно использовать тепловое фракционирование, однако, обычно для выявления заболевания печени определяют активность не только ЩФ, но и других печеночных ферментов. Активность сывороточной ЩФ ча-

ще всего повышается при обструкции желчных путей, холестазе, объемных образованиях и диффузных поражениях печени.

3. **5′-Нуклеотидаза.** Активность этого фермента повышается при тех же заболеваниях печени, которые сопровождаются повышением активности ЩФ и γ-ГТ. При обструкции желчных путей, холестазе и диффузных заболеваниях печени диагностическое значение изменений активности 5′-нуклеотидазы и ЩФ примерно одинакова.
4. **Гамма-глутамилтранспептидаза** — фермент, содержащийся в различных тканях. Активность γ-ГТ и ЩФ повышается при одних и тех же заболеваниях. Использование данных об активности γ-ГТ для диагностики заболеваний печени затрудняется тем, что этот фермент крайне чувствителен к средствам, стимулирующим работу смешанной микросомной оксидазной системы печени (например барбитураты, фенитоин, алкоголь).

Б. Продукты экскреции

1. **Билирубин** образуется в результате распада гема. Концентрация билирубина в сыворотке зависит от соотношения между скоростью его образования и выделения. Билирубин сыворотки состоит из **прямой** (конъюгированной) и **непрямой** (неконъюгированной) фракций. Уровень непрямого билирубина возрастает чаще всего в результате увеличения скорости его образования (гемолиза или неэффективного эритропоэза), нарушения связывания с глюкуроновой кислотой (синдромы Жильбера и Криглера—Найяра), а также в результате уменьшенной утилизации в печени (сердечная недостаточность, портокавальный шунт). Повышение уровня прямого билирубина обычно вызвано печеночно-клеточной недостаточностью или обструкцией желчевыводящих путей.
2. **Желчные кислоты** образуются в печени, выделяются с желчью и участвуют в расщеплении и всасывании жиров. В норме желчные кислоты всасываются в кишечнике и возвращаются в печень. Повышение уровня желчных кислот в сыворотке может происходить при самых незначительных нарушениях функции печени.
3. **Уровень аммиака** в сыворотке повышается у больных с дисфункцией печени вследствие нарушения цикла мочевины. Однако следует иметь в виду, что абсолютное значение этого показателя не всегда коррелирует с тяжестью симптомов.

В. Продукты синтеза

1. **Альбумин сыворотки.** Снижение уровня альбумина чаще всего наблюдается у больных с хроническими заболеваниями печени. Гипоальбуминемия может возникать и при неполноценном питании или болезнях почек. Период полувыведения альбумина довольно велик, поэтому его уровень в крови при острых заболеваниях печени остается постоянным достаточно долго.
2. **Факторы свертывания крови.** Все факторы свертывания, за исключением фактора VIII, синтезируются в печени, и период полувыведения большинства из них составляет несколько часов или суток. Синтез факторов II, VII, IX и X зависит от витамина K. Способность печени синтезировать факторы свертывания оценивают путем измерения **ПВ**, отражающего взаимодействие факторов II, V, VII и X (см. гл. 17). ПВ увеличивается как в случае нарушения синтеза факторов свертывания, так и при дефиците витамина K. О дефиците последнего свидетельствует уменьшение ПВ после назначения витамина K.
3. **Холестерин и образующиеся из него гормоны** синтезируются в

печени. Поэтому у больных с тяжелыми заболеваниями печени уровень холестерина бывает очень низким; пониженным может быть и содержание некоторых гормонов (например тестостерона).

II. Инструментальные исследования

А. Ультразвуковое исследование — лучший скрининговый метод выявления расширенных желчных протоков и конкрементов желчного пузыря; его используют также для диагностики заболеваний паренхимы печени. Правильность интерпретации результатов во многом зависит от квалификации исследователя. Применение цветного допплеровского сканирования позволяет исследовать кровоток в сосудах печени.

Б. Компьютерную томографию с в/в введением контрастного вещества используют в первую очередь для диагностики заболеваний паренхимы печени, но этот метод находит применение и в диагностике расширения желчных протоков. Контрастирование позволяет получить дополнительную информацию об объемных образованиях печени, таких, как абсцесс или опухоль.

В. Магниторезонансную томографию применяют в тех же случаях, что и КТ. Метод позволяет визуализировать кровеносные сосуды и желчные протоки без введения контрастного вещества. Однако во время обследования больной должен быть способен выполнять указания врача; кроме того, метод не всегда доступен.

Г. Изотопная сцинтиграфия печени — относительно старый метод, основанный на неравномерном распределении коллоидных препаратов при нарушении функции гепатоцитов.

Д. Чрескожная чреспеченочная холангиография и эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография основаны на введении в желчные протоки рентгеноконтрастного вещества. Как правило, их применяют в том случае, если при неинвазивных исследованиях были выявлены какие-либо изменения желчевыводящих путей.

Гепатотропные вирусы

I. К вирусам этой группы относятся вирусы гепатита А, В, С, D, Е и ни-А ни-В (табл. 16-1).

А. Гепатит А. Вирус гептита А обычно передается фекально-оральным путем, и при заражении им пищевых продуктов и воды могут возникать эпидемические вспышки этого заболевания (*Semin. Liver Dis.* 6:42, 1986). Наибольшую опасность представляют больные в период двух недель до появления клинических признаков; однако меры предосторожности принимают в течение первых 2—3 нед после появления симптомов. Период виремии непродолжителен, но болезнь может передается с препаратами крови.

Б. Гепатит В. Вирус (частица Дэйна) состоит из нуклеокапсида, в котором находится кор-антиген вируса гепатита В (HBcAg), окруженного белковой оболочкой, содержащей поверхностный антиген вируса гепатита В — HBsAg. **HBsAg** почти всегда обнаруживается в сыворотке при острых и хронических формах гепатита В. **HBcAg** не циркулирует в свободном состоянии, но может присутствовать в клетках печени, где происходит активная репликация вируса. Одним из компонентов HBcAg, вероятно, является антиген е (**HBeAg**); обычно его выявляют в сыворотке в период активной репликации вируса. При заболевании гепатитом в крови появляются антитела к различным антигенам

вируса, которые легко обнаруживаются в сыворотке при серологических тестах. Антитела к HBsAg (**анти-HBs**) обнаруживаются после перенесенного гепатита В или после вакцинации и обеспечивают иммунный ответ (за исключением редких случаев хронической инфекции с низкими титрами гетеротропных анти-HBs). **Антитела к кор-антигену** выявляют в виде суммарных антител (анти-HBc) и антител — иммуноглобулинов класса М (анти-HBcIgM). Анти-HBcIgM обычно выявляют при остром гепатите, но иногда обнаруживают и у больных хроническим гепатитом в периоды интенсивной репликации вируса. Анти-HBc содержат фракции IgM и IgG и выявляются при остром гепатите (благодаря присутствию IgM), хроническом течении болезни (в основном благодаря присутствию IgG) и у лиц, перенесших инфекцию (благодаря IgG). Вирус гепатита В передается парентерально (через инъекционную иглу) и при половых контактах. Основным источником вируса является кровь, но он содержится также в других биологических жидкостях (например в слюне и сперме), которые тоже могут служить источником инфекции. HBsAg редко обнаруживают в кале и моче. **Больные гепатитом В не должны тесно контактировать с членами семьи (в частности, никто не должен пользоваться их бритвой или зубной щеткой); риск заражения сохраняется, пока больной не станет серонегативным** (*Semin. Liver Dis.* 6:1, 1986; *Semin. Liver. Dis.* 6:11, 1986) или **пока контактирующим с больным не будет проведена вакцинация.**

В. Гепатит С. Инкубационный период при инфекции вирусом гепатита С может составлять всего 2 нед, но обычно он варьирует от 6 нед до 6 мес. Единственным серологическим тестом, применяемым в настоящее время для диагностики этого заболевания, является определение антител к вирусу гепатита С (HCVAb). **Выявление HCVAb свидетельствует о хроническом инфицировании вирусом, причем антитела не обеспечивают иммунитета против вируса гепатита С.** HCVAb при остром гепатите часто (в 60—90% случаев) не обнаруживаются, и могут появиться в крови только спустя 12 мес. В то же время при хроническом гепатите тест на HCVAb бывает положительным в 60—80% случаев (*Science* 244:362, 1989; *N. Engl. J. Med.* 321:1494, 1989). Разрабатываются и другие диагностические тесты и системы антиген-антитело. Основной установленный к настоящему времени путь заражения — парентеральный (во время гемотрансфузий или в/в инъекций), однако почти у 60% больных источник инфекции выявить не удается. Данные, свидетельствующие о возможности передачи вируса половым путем, спорны. Имеются указания на то, что вирус гепатита С может передаваться при половых контактах, но гораздо реже, чем вирус гепатита В (*J.A.M.A.* 262:1204, 1989; *Ann. Intern. Med.* 112:544, 1990). Возможность инфицирования плода точно не установлена, хотя HCVAb (IgG) проникают через плаценту. Вопрос о необходимости изоляции больных гепатитом С остается открытым. По крайней мере следует иметь в виду, что вирус может присутствовать в крови и других биологических жидкостях.

Г. Гепатит D. Необходимым условием инфицирования вирусом гепатита D (дельта-частица) и его репликации является присутствие у данного больного вируса гепатита В. Гепатит D развивается либо у хронических носителей вируса гепатита В, инфицированных вирусом гепатита D (суперинфекция), либо при одновременном заражении обоими вирусами. Вирус гепатита D распространен повсеместно, но эпидемическими зонами являются Средиземноморье, Ближний Восток и неко-

торые регионы Южной Америки; вне этих зон инфекция возникает в первую очередь у тех, кому часто переливают препараты крови, а в США — у инъекционных наркоманов. При гепатите D относительно часто встречается молниеносное течение; часто развивается хронический гепатит (*Semin. Liver Dis.* 6:18, 1986). Острый гепатит D диагностируют по наличию в сыворотке HDVAg и анти-HDVIgM.

Д. Гепатит Е. Инкубационный период составляет 2—6 нед. Путь передачи вируса сходен с таковым при гепатите А. Эпидемии возникают в таких регионах, как Индия, Юго-Восточная Азия, Африка и Мексика. Единичные случаи заболевания в США зарегистрированы у лиц, побывавших в указанных регионах. Методы диагностики этого заболевания только разрабатываются. Летальность при гепатите Е высока среди беременных.

Е. Гепатит ни-А ни-В диагностируют при отрицательном результате серологических тестов на вирусы гепатита. Ранее сюда включалось много случаев HCV-инфекции. Гепатит ни-А ни-В возникает спорадически и передается через кровь. Для предупреждения распространения инфекции применяются те же меры, что и при гепатите С.

II. Лечебные мероприятия при вирусном гепатите включают предупреждение возможности контакта с источником инфекции и лечение больных; при этом характер лечения зависит от тяжести заболевания и развития хронических форм.

А. Профилактика до контакта с вирусом — очень важное, но редко осуществляемое мероприятие. Профилактику гепатита А необходимо проводить среди лиц, посещающих эндемические регионы. При кратковременных поездках (не более 2 мес) показано введение сывороточного иммуноглобулина, 0,02 мл/кг в/м; при более длительном пребывании в эндемических регионах иммуноглобулин следует вводить каждые 5 мес, 0,06 мл/кг в/м. К лицам, которым может быть показана профилактика гепатита В и D, относятся: больные, которым предстоит массивная гемотрансфузия (например перед трансплантацией органов); медицинские работники; инъекционные наркоманы; члены семьи носителя HBsAg; гомосексуалисты; лица, имеющие гетеросексуальные контакты с носителями HBsAg; умственно отсталые, постоянно находящиеся в лечебных учреждениях; эскимосы, живущие на Аляске (*Semin. Liver Dis.* 6:23, 1986). Группы риска перед вакцинацией необходимо обследовать, чтобы исключить иммунизацию лиц, перенесших гепатит, или хронических носителей вируса. Профилактика гепатита В до контакта заключается в иммунизации вакциной против гепатита В. Вакцинацию повторяют через 1 и 6 мес. Применяют два типа вакцин: получаемую из плазмы, 20 мкг (1 мл), и рекомбинантную, 10 или 20 мкг (1 мл) (в зависимости от препарата). Вакцину вводят в дельтовидную мышцу. Больным, которым проводится гемодиализ, а также при иммуносупрессии показано трехкратное введение 40 мкг вакцины, получаемой из плазмы, по описанной выше схеме (*Ann. Intern. Med.* 107:353, 1987). Если эффект от вакцинации отсутствует, то ревакцинация обычно не рекомендуется (*N. Engl. J. Med.* 315:209, 1986); вопрос о целесообразности повторной вакцинации и сроках ее проведения остается открытым. Специфической вакцины против гепатита D нет, однако вакцинация против гепатита В предупреждает и развитие гепатита D. Методы профилактики гепатита С и ни-А ни-В не разработаны. Отсутствуют и методы профилактики гепатита Е (иммуноглобулин неэффективен).

Б. Профилактика после контакта с вирусом (табл. 16-1). Особенно важ-

Таблица 16-1. Клинические и эпидемиологические особенности вирусного гепатита в зависимости от возбудителя

Вирусный гепатит	A	B	C	D	E	ни-A ни-B
Инкубационный период	2–6 нед	1–6 мес	2 нед–6 мес	3 нед–3 мес	3–6 нед	2 нед–6 мес
Пути передачи	фекально-оральный, редко через кровь или половой	через кровь, половой, перинатальный	через кровь, половой? (при большом числе партнеров), перинатальный?	через кровь, половой	фекально-оральный, через пищу	неизвестен, через кровь, половой? перинатальный?
Группы риска	военные, работники детских учреждений	инъекционные наркоманы, гомосексуалисты, коренные жители Азии, медики, больные, нуждающиеся в гемотрансфузиях	инъекционные наркоманы, медики, больные, нуждающиеся в гемотрансфузиях	инъекционные наркоманы, (высокий риск в США), носители вируса гепатита B	посещающие эндемические регионы	инъекционные наркоманы, медики, больные, нуждающиеся в гемотрансфузиях
Лихорадка	часто	редко	редко	редко	часто	редко
Тошнота и рвота	часто	часто	часто	часто	часто	часто
Образование иммунных комплексов	редко	часто	часто	часто	редко	неизвестно
Течение	легкое	легкое, средней тяжести	легкое, средней тяжести	средней тяжести, тяжелое	легкое, средней тяжести	легкое, средней тяжести
Диагностика						
Острый гепатит	анти-HAVIgM	анти-HBcIgM, HBsAg	по клиническим признакам	анти-HDVIgM, HDVAg	по клиническим признакам	по клиническим признакам, после исключения другой этиологии
Хронический гепатит		Анти-HBc, общий, HBsAg ±HBeAg	HCVAb	HDVAg		
Исход						
Молниеносная форма печеночной недостаточности	0,1–0,2%	< 5%	< 5%	5–20%	1–2%, у беременных – 10–30%	< 5%
Вирусоносительство	–	+	неизвестно	+	–	неизвестно
Хронический гепатит	–	+	+	+	–	+
Профилактика						
Среди взрослых	СывIg[а]	HBIg[б] + вакцина[в]	СывIg[а]?	не разработана	не разработана	СывIg[а]?
В перинатальном периоде	СывIg[а]	HBIg[г] + вакцина[д]	СывIg[а]?			СывIg[а]?

[а] Сывороточный иммуноглобулин, 0,02 мл/кг в/м. Целесообразность применения при гепатите ни-A ни-B и гепатите C не доказана.
[б] Иммуноглобулин против гепатита B, 5 мл в/м.
[в] Применяется Гептавакс, 20 мкг в/м, или Рекомбивакс, 10 мкг в/м, (после первой вакцинации ее повторяют через 1 и 6 мес).
[г] Иммуноглобулин против гепатита B, 0,5 мл в/м в первые 12 ч после рождения.
[д] Применяется Гептавакс B, 10 мкг в/м, или Рекомбивакс, 5 мкг в/м, (в первые 24 ч после рождения, затем через 1 и 6 мес).
Примечание. В отсутствие иммуноглобулина против гепатита B можно применять сывороточный иммуноглобулин (0,12 мл/кг).

на профилактика гепатита В в перинатальном периоде. Всем новорожденным от инфицированных матерей необходимо ввести иммуноглобулин против гепатита В и в первые 24 ч провести вакцинацию, поскольку риск хронической инфекции у них очень высок.

В. Лечение вирусного гепатита в основном симптоматическое. При остром гепатите роль диеты незначительна. Если у больного возникает тошнота или рвота, можно перейти на прием жидкой пищи. При диарее, тошноте и рвоте необходимо ограничить потребление жиров. **Иногда при резкой дегидратации больных приходится госпитализировать.** Необходимо исключить прием алкоголя. Истощенным и больным с тяжелой формой анорексии показаны поливитамины. Если после восстановления физической активности наблюдаются рецидивы клинических или биохимических нарушений, необходимо снизить физические нагрузки. **Лечение острого гепатита проводят преимущественно амбулаторно. Периодически определяют активность печеночных ферментов (АсАТ, АлАТ) и содержание билирубина, а также оценивают синтетическую функцию печени (содержание альбумина, ПВ).** В редких случаях (см. табл.16-1) развивается молниеносная форма печеночной недостаточности, сопровождающаяся уменьшением активности аминотрансфераз и содержания альбумина, а также увеличением концентрации билирубина и возрастанием ПВ.

Г. Молниеносная форма печеночной недостаточности может развиться вследствие вирусного гепатита, побочного действия лекарственных средств, ишемии печени, действия токсических веществ, острой жировой печени беременных, при болезни Вильсона и синдроме Рейе. Чаще всего это состояние развивается при вирусном гепатите, но клиническая картина и лечение не зависят от этиологии. **Проявлениями печеночной недостаточности** могут быть энцефалопатия, прогрессирующая желтуха, желудочно-кишечное кровотечение, сепсис, коагулопатия, гипогликемия, почечная недостаточность и нарушение электролитного баланса. **В условиях стационара проводят лечение, направленное на поддержание основных жизненных функций.** Больных кормят парентерально путем в/в введения растворов, содержащих глюкозу. Уровень глюкозы плазмы необходимо определять каждые 4 ч или даже чаще, если он ниже 60 мг%. Показаны витамины (включая витамин К). Для предотвращения кровотечения из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта можно применять антациды или **блокаторы H_2-рецепторов,** поддерживая pH желудочного сока выше 5,0. (*Lancet* 1:617, 1989). Если кровотечение все-таки возникает, переливают свежезамороженную плазму и кровь. Профилактическое переливание свежезамороженной плазмы не рекомендуется, поскольку может вызвать перегрузку объемом, а также затруднить определение сохранившейся синтетической функции печени. При повышении внутричерепного давления (см. гл. 25) или больным в III или IV стадии печеночной комы устанавливают монитор внутричерепного давления и назначают маннитол в/в (1 г/кг). Поскольку головной мозг адаптирован к хронической гипервентиляции, в случае резкого повышения внутричерепного давления следует прибегнуть к гипервентиляции (pCO_2 нужно снизить до уровня менее 30 мм рт. ст.). По данным контролируемых испытаний, глюкокортикоиды малоэффективны при отеке головного мозга, обусловленном острой печеночной недостаточностью (*N. Engl. J. Med.* 294:681, 1976; *Gastroenterology* 75:992, 1978; *Gastroenterology* 76:1297, 1979; *Gut* 23:625, 1982). Летальность при IV стадии печеночной комы превышает 80%; в таких случаях может

помочь пересадка печени (см. разд. «Трансплантация печени»). Причины смерти — печеночная недостаточность, желудочно-кишечное кровотечение, отек мозга, сепсис и нарушения ритма сердца.

Д. Хронический вирусный гепатит — это воспалительный процесс в печени, продолжающийся по крайней мере 6 мес и вызванный вирусами гепатита B, C, D или ни-A ни-B. Хронический вирусный гепатит разделяют на следующие формы: (1) **вирусоносительство,** при котором сохраняется нормальная активность ферментов и отсутствуют признаки воспаления в биоптатах печени, но в крови обнаруживаются вирусные частицы; (2) **ХПГ,** при котором хроническое воспаление ограничено портальным трактом; (3) **ХАГ,** при котором воспалительный процесс захватывает как портальный тракт, так и перипортальную паренхиму. ХПГ и ХАГ могут приводить к циррозу печени. Хроническое вирусоносительство при гепатите B известно давно; в сыворотке выявляют HBsAg, а в биоптате печени при иммунофлуоресцентном исследовании — вирус. Вирусоносительство может наблюдаться и при гепатите D, однако в этом случае должен присутствовать также вирус гепатита B. Существует ли вирусоносительство при гепатите C и ни-A ни-B, неизвестно, однако это вполне возможно. Для лечения ХПГ и ХАГ использовались многие препараты, но на сегодняшний день наилучший эффект дает применение α-интерферона. Показано, что его применение при гепатите B в течение 4 мес вызывает стойкое подавление репликации вируса; кроме того, примерно у 30% больных наступает биохимическая и гистологическая ремиссия, а у 10% исчезает HBsAg (*N. Engl. J. Med.* 323:295, 1990). Введение α-интерферона в течение 6–12 мес при гепатите C давало эффект в 50% случаев, однако при этом наблюдалось относительно большое число рецидивов (*Semin. Liver Dis.* 9:259, 1989). При гепатите C и ни-A ни-B вводили также интерферон α-2b, 3 млн МЕ (1 мл) п/к 3 раза в неделю в течение 6 мес. Применение этой схемы ограничено высокой токсичностью препарата и выраженными побочными эффектами. Эффективность α-интерферона при гепатите D значительно ниже; в этом случае для достижения даже небольшого эффекта необходимо вводить препарат в высокой дозе в течение нескольких лет (*Semin. Liver Dis.* 9:264, 1989). Если болезнь прогрессирует, может возникнуть необходимость в трансплантации печени, но и тогда при гепатите B, C и D возможны рецидивы инфекции.

Токсические и лекарственные поражения печени

I. Гепатотропные яды оказывают либо **прямое** повреждающее действие на клетки печени (четыреххлористый углерод, фосфор), либо **опосредованное** (тетрациклин, метотрексат, 6-меркаптопурин, ацетаминофен, яд бледной поганки — *Amanita phalloides* и алкилированные анаболические стероиды), изменяя метаболические процессы в гепатоцитах или нарушая секрецию желчи. Пероральные контрацептивы могут вызвать умеренные изменения активности печеночных ферментов, но холестатическая желтуха возникает при этом крайне редко. Прием пероральных контрацептивов может привести к аденомам печени и синдрому Бадда–Киари. Лечение отравлений гепатотропными ядами состоит в выведении из

Таблица 16-2. Средства, способные вызывать хронический гепатит или цирроз[a]

Амиодарон	Нитрофурантоин
Ацетаминофен	Оксифенизатин
Галотан	Пропилтиоурацил
Дантролен	Сульфаниламиды
Изониазид	Хлорпромазин
Метилдофа	Этиловый спирт

[a] Эти средства следует применять с осторожностью или избегать их назначения при хронических заболеваниях печени.

организма токсичного вещества и назначении симптоматической терапии. Необходимо удалить яд из желудочно-кишечного тракта, используя промывание желудка или слабительные (см. гл. 26). За исключением отравлений ацетаминофеном (см. гл. 26) и метотрексатом (см. гл. 19) никакой специфической терапии при этих состояниях не проводится.

II. **Идиосинкразические гепатотоксины** могут вызывать реакции гиперчувствительности или метаболическую идиосинкразию.

А. **Реакции гиперчувствительности** развиваются после периода сенсибилизации (1–5 нед) и проявляются повреждением печени при повторном воздействии данного вещества. Для этих состояний характерны лихорадка, сыпь и эозинофилия. Типичным гистологическим признаком является эозинофильная или гранулематозная инфильтрация. Подобную реакцию вызывают такие лекарственные вещества, как сульфаниламиды, нитрофураны, парааминосалициловая кислота, фенитоин и галотан.

Б. **Метаболическая идиосинкразия** у предрасположенных лиц возникает в результате нарушенного клиренса лекарственных веществ (изониазида, метилдофа и, возможно, галотана) или слишком быстрого образования их гепатотоксичных метаболитов (H. Zimmerman, *Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and other Chemicals on the Liver.* New York: Appleton-Century-Crofts, 1978). Средства, чаще других вызывающие хронический гепатит и цирроз печени, перечислены в табл. 16-2.

III. **Алкоголь.** Алкогольные поражения печени — это одна из серьезных проблем в США. По имеющимся данным, алкоголь оказывает прямое токсическое действие на печень, однако серьезные клинические поражения печени наблюдаются только у 10–20% больных хроническим алкоголизмом. Таким образом, для патогенеза алкогольных повреждений печени большое значение могут иметь дополнительные факторы (наследственность, характер питания, факторы окружающей среды). Спектр алкогольных поражений печени весьма велик, причем у одного и того же больного могут проявляться разные формы болезни.

А. **Жировая дистрофия печени** — наиболее частая патология у больных хроническим алкоголизмом. В отсутствие других поражений печени течение заболевания обычно бессимптомное. При обследовании выявляются гепатомегалия и небольшое повышение активности печеночных ферментов (обычно ЩФ). При отказе от алкоголя и полноценном питании возможно обратное развитие болезни.

Б. **Алкогольный гепатит.** Течение заболевания варьирует от бессимптомного до тяжелого с быстрым развитием печеночной недостаточности

и летальным исходом. Клиническая картина включает лихорадку, боли в животе, анорексию, тошноту, рвоту и потерю веса; при развитии цирроза преобладают симптомы портальной гипертензии. В типичных случаях при лабораторном исследовании выявляется повышение активности АсАТ, АлАТ и ЩФ с более высокими показателями активности АсАТ по сравнению с АлАТ; иногда наблюдаются гипербилирубинемия и увеличение ПВ. Для уточнения характера поражения печени необходима биопсия, при которой выявляется характерная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами, некрозы, тельца Меллори и интерстициальное отложение коллагена. Увеличение ПВ, не корректируемое введением витамина К, значительное повышение уровня общего билирубина, лейкоцитоз и повышение содержания азота мочевины крови и креатинина свидетельствует о **неблагоприятном прогнозе.**

В. **Алкогольный цирроз печени, или цирроз Лаэннека,** — самая частая форма цирроза в США. Диагноз устанавливается только на основании данных биопсии печени.

Г. **Лечение алкогольных поражений печени** состоит прежде всего в исключении алкоголя, полноценном питании, приеме витаминов. Продлить жизнь некоторым больным и улучшить биохимические показатели крови может назначение глюкокортикоидов, анаболических гормонов и пропилтиоурацила, однако показания к их применению и лечебный эффект окончательно не определены. Глюкокортикоиды могут привести к улучшению состояния у больных с тяжелым холестатическим алкогольным гепатитом, особенно осложненным энцефалопатией (*Ann. Intern. Med.* 110:685, 1989).

Д. **Взаимодействие алкоголя с различными лекарственными веществами** подробно изучено. Алкоголь может усиливать действие некоторых препаратов или нарушать их метаболизм. Не следует употреблять алкоголь на фоне приема седативных препаратов, антикоагулянтов и ацетаминофена (даже в отсутствие алкогольного поражения печени), поскольку алкоголь может усиливать окисление этих веществ (*Ann. Intern. Med.* 104:399, 1986).

IV. **Ацетаминофен** в больших дозах способен вызывать тяжелые повреждения гепатоцитов. Нежелательный эффект иногда дает прием препарата даже в терапевтических дозах при одновременном употреблении алкоголя. Лечение отравления ацетаминофеном описано в гл. 26. Необходимо своевременно выявлять признаки печеночной недостаточности.

Холестатические заболевания печени

Холестатические заболевания характеризуются преимущественным повышением активности ЩФ и уровня билирубина; впрочем, последний показатель может оставаться в пределах нормы вплоть до терминальной стадии заболевания.

I. **Первичный билиарный цирроз** — прогрессирующее холестатическое заболевание неизвестной этиологии, которое в основном возникает у женщин среднего возраста. Течение болезни очень разнообразно; иногда многие годы клинические проявления отсутствуют. Больше всего больных беспокоит кожный зуд. К типичным симптомам относят гиперпигментацию кожных покровов, ксантелазмы, камни в желчном пузыре и остеопороз. Характерными лабораторными признаками являются по-

вышение активности ЩФ, уровня холестерина, IgM и желчных кислот. У 95% больных обнаруживают антитела к митохондриям.

А. Нарушения усвоения питательных веществ. Из-за нарушения всасывания жиров в кишечнике больные могут быть истощены. При диарее назначают диету с низким (40–60 г/сут) содержанием жиров. На более поздних стадиях заболевания и у больных со стеатореей возникает дефицит жирорастворимых витаминов (A, D, K). Для лечения авитаминоза назначают витамин A, 5000–25000 МЕ /сут внутрь; витамин D, 50 000 МЕ внутрь 3–5 раз в неделю; витамин K_1, 10 мг п/к или в/м 1 раз в неделю, или в таблетках по 5–10 мг/сут. Эффективность лечения оценивают, контролируя ПВ, а также содержание витамина A и 25-гидроксивитамина D в сыворотке. Дефицит витамина A отмечается реже; существенно, что витамин A в высоких дозах может оказывать гепатотоксическое и тератогенное действие, так что его необходимо применять с осторожностью. У некоторых больных возникает дефицит цинка; для коррекции этого нарушения применяют сульфат цинка, 220 мг/сут внутрь (50 мг цинка) в течение 4 нед.

Б. Спонтанные переломы могут возникать в результате остеопороза. Для их предупреждения все больные первичным билиарным циррозом должны получать кальций, 1,0–1,5 г/сут внутрь. С этой же целью может быть назначен витамин D (гл. 23). Всем больным показано проведение КТ двойной энергии или абсорбциометрия позвоночника или костей запястья.

В. Кожный зуд у больных первичным билиарным циррозом и другими холестатическими заболеваниями лучше всего поддается лечению холестирамином — анионообменной смолой, связывающей желчные кислоты в кишечнике. Одну дозу препарата (4 г) смешивают с водой и принимают перед завтраком. Если зуд не исчезает, препарат назначают перед каждым приемом пищи. Холестирамин не следует принимать одновременно с витаминами и другими препаратами, поскольку он может ухудшать их всасывание. Если холестирамин не снимает зуд, дополнительно назначают фенобарбитал, 60–120 мг/сут внутрь.

Г. Лечение первичного билиарного цирроза. Специфическая терапия, прерывающая прогрессирование болезни, не разработана. В настоящее время изучают эффективность колхицина, циклоспорина, метотрексата и урсодезоксихолевой кислоты. В далеко зашедших случаях возможна трансплантация печени.

II. Первичный склерозирующий холангит — идиопатическое хроническое холестатическое заболевание, характеризующееся воспалением, фиброзом и в конечном счете облитерацией внутри- и внепеченочных желчных протоков. Большинство больных — мужчины среднего возраста, причем часто прослеживается связь с воспалительными заболеваниями кишечника. Для уточнения диагноза проводят **чрескожную чреспеченочную холангиографию** и **эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию;** во время исследований выявляют сужения или неровность контуров внутри- и внепеченочных желчных протоков. Характерными признаками заболевания обычно являются периодически возникающая желтуха, гепатомегалия, зуд, потеря веса и общая слабость. У больных, перенесших хирургическое дренирование желчных протоков, может возникнуть бактериальный холангит. Для таких больных характерен повышенный риск развития холангиокарциномы. Эффективная терапия не разработана. Проводятся экспериментальные исследования воздействия циклоспорина, метотрексата и урсодезоксихолевой кислоты. Симптоматическая терапия такая же, как при первичном билиарном циррозе.

Лечение **холангита** описано в гл. 15. В далеко зашедших случаях болезни и при рецидивирующем холангите показана трансплантация печени.

III. **Гранулематозный гепатит** возникает при различных заболеваниях. Клинические проявления обусловлены внутрипеченочным холестазом. Обычно наблюдаются лихорадка и изменение активности печеночных ферментов (особенно ЩФ), возможна гепатоспленомегалия. Дифференциальный диагноз проводят в основном между туберкулезом, хронической грибковой инфекцией (вызываемой, например, *Cryptococcus* или *Histoplasma*), саркоидозом, лекарственным поражением и идиопатическим гранулематозным гепатитом. В зависимости от этого назначают то или иное лечение. Если есть серьезные основания подозревать туберкулез, может быть назначена противотуберкулезная терапия даже при отрицательном результате микробиологического анализа. В отдельных случаях неинфекционных поражений печени показана терапия стероидами.

Метаболические поражения печени

Некоторые метаболические болезни, поддающиеся лечению (болезнь Вильсона, гемохроматоз и дефицит α_1-антитрипсина), проявляются изменениями функции гепатоцитов. К другим редким болезням относятся гликогенозы, фосфолипидоз и синдром Байлера.

I. **Болезнь Вильсона** проявляется либо в форме острой печеночной недостаточности, либо — гораздо чаще — в виде прогрессирующего нарушения функции печени, которое может сопровождаться психоневрологическими расстройствами. Основанием для диагностики служат повышение уровня меди, низкое содержание церулоплазмина в сыворотке, а также повышенное содержание меди в суточной моче. Диагноз подтверждают количественным определением меди в биоптате печени. Назначают пеницилламин или триентин — средства, образующие комплексные соединения с медью.

II. **Гемохроматоз** может проявляться дымчато-серой пигментацией кожи, сахарным диабетом, кардиомиопатией и нарушением функции печени. Заболевание, как правило, выявляют у больных среднего возраста. Основаниями для постановки диагноза гемохроматоза служат повышение уровня железа в сыворотке и высокая насыщенность трансферрина железом. Окончательный диагноз ставят после количественной оценки отложений железа в биоптате печени. Лечение заключается в кровопусканиях; рекомендуется также генетическая консультация.

III. **Дефицит α_1-антитрипсина** может проявляться симптомами поражения легких, печени или поджелудочной железы. Указанием на наличие этого заболевания служит пониженное содержание α_1-антитрипсина. Для подтверждения диагноза проводят биопсию печени. Медикаментозное лечение поражения печени в этом случае не разработано. Хороший эффект может дать трансплантация печени.

Другие заболевания

I. **Сосудистые заболевания печени** возникают при нарушениях артериального или венозного кровотока.

A. Ишемия в бассейне печеночной артерии может возникать при резком снижении АД; проявлением служит значительное повышение

активности аминотрансфераз, которая обычно нормализуется в течение 24—48 ч после начала лечения артериальной гипотонии. Тромбоз печеночной артерии наблюдают редко, в основном после пересадки печени или оперативных вмешательств в области ворот печени. Печеночная артерия может быть поражена при артериите. Окклюзии печеночных вен встречаются значительно чаще.

Б. Тромбоз печеночных вен (синдром Бадда—Киари) — самое распространенное сосудистое заболевание печени. Классически этот синдром проявляется асцитом и увеличенной болезненной печенью. Он наблюдается при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях и синдроме гиперкоагуляции. У одной трети больных причина тромбоза печеночных вен остается неустановленной. Вопрос о применении тромболитиков в остром периоде заболевания остается открытым. Прогноз неблагоприятный. Если злокачественная опухоль не обнаружена, рекомендуют трансплантацию печени.

В. Вено-окклюзивный синдром — редкое заболевание, вызываемое окклюзией внутрипеченочных вен. Чаще всего оно развивается после тотального облучения и применения высоких доз химиопрепаратов у больных, которым планируется пересадка костного мозга. Описаны случаи заболевания на фоне иммуносупрессивной терапии азатиоприном после пересадки почек и при употреблении ямайского кустового чая.

Г. Тромбоз воротной вены бывает при различных заболеваниях, в том числе при циррозе печени (в основном при внезапной декомпенсации), злокачественных новообразованиях, которые вызывают обструкцию как вследствие прорастания портальной вены, так и при сдавлении в результате портальной лимфаденопатии, а также при септическом поражении брюшной полости.

II. Абсцесс печени может быть пиогенным или амебным.

А. Пиогенный абсцесс печени в большинстве случаев развивается при заболеваниях желчевыводящих путей и злокачественных новообразованиях. Его симптомами являются лихорадка, боли в животе, анорексия, увеличение и болезненность печени. При лабораторном исследовании выявляют лейкоцитоз и повышение активности ЩФ. Диагноз обычно устанавливают с помощью УЗИ или КТ. Терапия включает прием антибиотиков и чрескожную пункцию абсцесса; в отдельных случаях проводят хирургическое дренирование абсцесса. Прежде чем применять антибактериальные препараты, следует попытаться получить материал для посева. Если результаты бактериологических тестов сразу получить не удается или возбудитель не идентифицируется, рекомендуют проводить комбинированную терапию ампициллином (или пенициллином), препаратом из группы аминогликозидов и антибиотиком, активным в отношении анаэробной флоры. Если лечение оказывается эффективным, продолжают парентеральное введение антибиотиков в течение 10—14 сут с последующим их приемом внутрь в течение 4—6 нед (*Medicine* 66:472, 1987). Чтобы подтвердить эффективность лечения, повторно проводят УЗИ или КТ.

Б. Амебный абсцесс. Всегда нужно помнить о возможности амебного происхождения абсцесса, особенно если речь идет о больных, побывавших в эндемических регионах. Диагностике помогает определение амебных титров. Амебный абсцесс во всех случаях лечат метронидазолом в сочетании с хлорохином или без него. Ни в коем случае нельзя проводить пункционное или хирургическое дренирование.

III. Сепсис, вызванный различными микроорганизмами, долгое время сопро-

вождается слабо выраженными преходящими нарушениями функциональных печеночных тестов, не имеющими прогностического значения (*Arch. Intern. Med.* 149:2246, 1989). Чаще всего отмечается повышение уровня прямого билирубина, а также небольшое (обычно не более чем в три раза) повышение активности АсАТ, АлАТ и ЩФ.

IV. **Аутоиммунный хронический активный гепатит** возникает чаще всего у лиц женского пола и нередко приводит к циррозу в детском или юношеском возрасте. Это заболевание характеризуется наличием аутоантител (антинуклеарные антитела и антитела к гладким мышцам) и гипергаммаглобулинемией. Увеличение продолжительности жизни отмечалось у больных, получавших глюкокортикоиды. Лечение начинают с преднизона, 40–60 мг внутрь 1 раз в сутки; после уменьшения активности аминотрансфераз дозу снижают до поддерживающей – 7,5–10 мг/сут внутрь. Применяют также азатиоприн, 1–2 мг/кг/сут внутрь, в сочетании с преднизоном, что уменьшает частоту проявлений побочного действия стероидной терапии. Гистологическая ремиссия достигается в 80% случаев. Если нет улучшения клинических, биохимических и гистологических показателей, то через 18 мес лечение прекращают (*Gastroenterology* 73:1422, 1977). Более чем у 50% больных, прекративших прием препаратов, наблюдается рецидив. Возобновление лечения, как правило, дает положительный результат, но частота побочных эффектов при этом увеличивается (*N. Engl. J. Med.* 304:5, 1981). Многим больным приходится принимать небольшие дозы препаратов всю жизнь. В терминальной стадии иногда рекомендуется трансплантация печени.

Осложнения печеночной недостаточности

I. **Печеночная энцефалопатия** – синдром, который проявляется нарушениями сознания и нервно-мышечными расстройствами и возникает при печеночно-клеточной недостаточности и портакавальных анастомозах. В норме печень препятствует попаданию токсичных веществ и продуктов метаболизма кишечной флоры из кишечника в системный кровоток. Сами токсины и механизм их действия точно не известны. Установлено, что вредное воздействие оказывают аммиак, γ-аминомасляная кислота, другие аминокислоты, меркаптаны и жирные кислоты с небольшой длиной цепи.

А. **Провоцирующие факторы:** азотемия, обусловленная дегидратацией, приемом диуретиков или почечной недостаточностью; применение транквилизаторов, опиоидов и седативных средств; желудочно-кишечное кровотечение; гипокалиемия и алкалоз; запоры; инфекции; высокое потребление белков; прогрессирующее нарушение функции гепатоцитов; операция (особенно портокавальное шунтирование).

Б. **Лечение** следует начинать как можно раньше. Необходимо выявить и по возможности устранить провоцирующие факторы. В первую очередь следует исключить белок из диеты, сохраняя ее калорийность (25–30 ккал/кг). Питательные вещества вводят как энтерально, так и парентерально. При появлении клинических признаков улучшения к диете добавляют белок, начиная с 20–40 г/кг/сут с последующим увеличением на 10–20 г/сут каждые 3–5 сут. Больные с печеночной энцефалопатией усваивают растительный белок лучше, чем живот-

ный (*Dig. Dis. Sci.* 27:1109, 1982). Если обычные меры не дают эффекта, назначают препараты, обогащенные разветвленными аминокислотами. Эти препараты производят как для приема внутрь, так и для парентерального питания.

В. Медикаментозное лечение включает применение лактулозы, неомицина и метронидазола

1. **Лактулоза** — синтетический дисахарид, слабо всасывающийся в кишечнике. Механизм действия точно не известен. Препарат вызывает осмотическую диарею и, изменяя кишечную флору, — кислотную диарею.
   - **а. Лактулозу внутрь** назначают по 15—45 мл 2—4 раза в сутки. Поддерживающую дозу подбирают так, чтобы вызвать дефекацию мягким калом 2—3 раза в сутки. Для достижения быстрого эффекта в начале лечения, если заболевание сопровождается запорами или в желудочно-кишечном тракте обнаруживается кровь, лактулозу назначают каждый час по 30—45 мл. Лактулоза внутрь противопоказана при предполагаемой или подтвержденной кишечной непроходимости. Передозировка может привести к дегидратации, гипернатриемии и выраженной диарее.
   - **б. Клизмы с лактулозой.** К 700 мл воды добавляют 300 мл лактулозы, назначают 2—4 раза в сутки. Клизму ставят в положении больного на левом боку или в положении Тренделенбурга; после введения жидкости больного поворачивают на правый бок, головной конец кровати приподнимают для того, чтобы проксимальная часть толстой кишки лучше наполнилась.
2. **Антибиотики.** Для лечения печеночной энцефалопатии применяют неомицин. Его назначают внутрь или вводят через назогастральный зонд, 1 г каждые 4—6 ч. Можно также ставить клизмы с 1% раствором неомицина (1—2 г в 100—200 мл физиологического раствора) 2—4 раза в сутки. Примерно 1—3% введенного неомицина всасывается, поэтому в редких случаях препарат оказывает ототоксическое и нефротоксическое действие. Риск этих осложнений возрастает при почечной недостаточности. Лактулоза столь же эффективна, как и неомицин, и дает меньше побочных эффектов, поэтому ее предпочитают использовать для лечения печеночной энцефалопатии (*Gastroenterology* 72:573, 1977).
3. **Комбинированное лечение** лактулозой и неомицином проводят, если каждый из этих препаратов отдельно не дает эффекта.
4. **Метронидазол** применяют для непродолжительного лечения в отсутствие неомицина или при его плохой переносимости. Метронидазол, 250 мг внутрь каждые 8 ч, как правило, оказывает лечебное действие и не вызывает серьезных побочных эффектов.

II. Асцит и отеки возникают в результате задержки натрия почками, уменьшения онкотического давления плазмы, увеличения висцерального лимфотока, повышения гидростатического давления в печеночных синусоидах или воротной вене. Лечение асцита проводят осторожно и постепенно, поскольку сам по себе он обычно жизни не угрожает.

А. Ограничение приема натрия. Лечение асцита следует начинать с ограничения приема поваренной соли (не более 1 г натрия в сутки). Иногда приходится прибегать к более строгим ограничениям, однако больные считают такую диету безвкусной, содержащей слишком мало белка и неохотно на нее соглашаются. После достижения адекватного диуреза потребление натрия можно увеличить до 1—2 г/сут. Некоторым больным показана жидкая диета с низким содержанием натрия.

Б. Постельный режим иногда помогает больным, у которых асцит нарастает, несмотря на проводимое лечение. После достижения адекватного диуреза постепенно переходят на менее строгий режим.

В. Диуретики показаны, если ограничение приема соли и постельный режим не дают положительного эффекта. В оптимальных условиях реабсорбция асцитической жидкости не превышает 700—900 мл/сут, поэтому диурез следует увеличивать постепенно. Больным с повышенным уровнем креатинина сыворотки диуретики противопоказаны. Признаком адекватности терапии диуретиками служит ежедневное снижение веса на 0,5—1,0 кг у больных с отеками и на 0,25 кг у больных без отеков. Дозу диуретика можно увеличивать каждые 3—5 сут, чтобы вызвать или поддержать адекватный диурез. Препарат выбора — спиронолактон. Начальная доза — 25 мг внутрь 2 раза в сутки, максимальная — 150 мг внутрь 4 раза в сутки. Больным, которые не переносят спиронолактон, назначают амилорид или триамтерен. Если спиронолактон не стимулирует диурез, применяют петлевые диуретики — фуросемид, этакриновую кислоту, буметанид. Фуросемид назначают в начальной дозе 20 мг внутрь 1 раз в сутки с последующим увеличением дозы каждые 3—5 сут до достижения эффекта. Петлевые диуретики оказывают сильное действие и могут вызвать серьезные побочные эффекты. За больными, принимающими эти препараты, следует тщательно наблюдать, чтобы своевременно выявить уменьшение объема циркулирующей крови, нарушения электролитного баланса, энцефалопатию и почечную недостаточность. В отдельных случаях показаны другие препараты, например метолазон или тиазиды.

Г. Ограничения приема жидкости обычно не требуется. У больных с гипонатриемией на фоне внеклеточной гипергидратации потребление жидкости ограничивают до 1—1,5 л/сут. При тяжелой гипонатриемии и почечной недостаточности с олигурией ограничения могут быть более существенными.

Д. Парацентез производят с диагностической целью (при первом появлении асцита, подозрении на злокачественное новообразование, спонтанном перитоните) или у больных с напряженным асцитом, вызывающим нарушения функции дыхания или угрожающие разрывы брюшины. Без всяких опасений можно удалять до 5 л асцитической жидкости при условии, что: (1) имеются отеки; (2) жидкость выводят медленно (30—90 мин); (3) в дальнейшем ограничивают прием жидкости для предупреждения гипонатриемии (*Hepatology* 5:403, 1985). В редких случаях удаление всего 1 л жидкости приводит к коллапсу, энцефалопатии или почечной недостаточности.

Е. Перитонеовенозное шунтирование (по Ле Вину или денверское) показано 5—10% больных с асцитом, рефрактерным к лекарственной терапии (*Gastroenterology* 82:790, 1982). Это вмешательство может вызвать такие осложнения, как синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, окклюзия шунта и лихорадка. При явном кровотечении шунт должен быть перевязан. Шунтирование не следует проводить больным с инфицированным асцитом, геморроидальным кровотечением в анамнезе, при значительном повышении уровня билирубина в сыворотке, гепаторенальном синдроме и коагулопатии.

Ж. Другие средства. Для лечения асцита иногда применяют раствор альбумина с низким содержанием солей и дофамин. Изредка назначение альбумина оказывает благоприятное действие на больных с азотемией и уменьшенным объемом циркулирующей крови. К сожалению, альбумин быстро выводится из сосудистого русла, дорого стоит

и, по-видимому, не имеет существенных преимуществ перед солевыми растворами для возмещения объема. У больных с напряженным асцитом благоприятное действие без существенных побочных эффектов оказывает комбинированное лечение альбумином и повторными парацентезами (*Gastroenterology* 93:234, 1987). Иногда для улучшения почечного кровотока назначают дофамин в дозах, оказывающих вазодилатирующее действие (1–5 мкг/кг/мин). Его роль в лечении асцита еще не выяснена.

III. **Спонтанный бактериальный (первичный) перитонит** возникает только у больных с уже образовавшимся асцитом. Характерными признаками этого осложнения являются боли в животе, лихорадка, вздутие живота, ослабленная перистальтика кишечника и нарастающая печеночная энцефалопатия; иногда не отмечается никаких клинических проявлений. Для исключения перитонита всем больным циррозом печени при ухудшении состояния показано проведение диагностического парацентеза. Бактериальный перитонит диагностируют при содержании в асцитической жидкости более 250 гранулоцитов в 1 мкл или при явных клинических признаках заболевания. Для подтверждения диагноза высевают 10 мл асцитической жидкости на кровяную среду. Чаще всего выявляют *E. coli*, пневмококки и стрептококки (*Hepatology* 8:171, 1988). Эмпирически применяют цефалоспорины третьего поколения (цефтриаксон или цефотаксим). Назначения аминогликозидов следует избегать, поскольку эти препараты не накапливаются в асцитической жидкости в терапевтической дозе, инактивируясь в кислой среде; кроме того, они могут вызвать почечную недостаточность. Если результаты первого посева оказываются отрицательными или состояние больного ухудшается, то через 48–72 ч после начала лечения проводят повторный диагностический парацентез.

IV. **Портальная гипертензия** – серьезное осложнение цирроза печени, обычно проявляющееся в виде желудочно-кишечного кровотечения и гиперспленизма. Источник кровотечения, как правило, – варикозные вены пищевода или застойные слизистые (см. гл. 14). В тяжелых случаях спленомегалия обычно сочетается с тромбоцитопенией; иногда наблюдается лейкопения или панцитопения.

V. **Коагулопатия** возникает в результате нарушения синтетической функции печени, особенно при нарушении синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания. Обычно при этом выявляют только увеличение ПВ, но в далеко зашедших стадиях болезни может увеличиваться также активированное частичное тромбопластиновое время. Для возмещения дефицита витамина К его назначают в дозе 5–10 мг внутрь 1 раз в сутки или 10 мг п/к 1 раз в сутки (если нарушено всасывание витамина в кишечнике или больной находится в стационаре).

VI. **Нарушение клиренса лекарственных веществ.** Печень и почки – основные органы, участвующие в метаболизме и выведении лекарственных веществ; при хронических заболеваниях печени клиренс лекарственных веществ может нарушиться. Накопление лекарственных веществ в крови бывает обусловлено шунтированием кровотока через портокавальный анастомоз и уменьшением связывания этих веществ белками плазмы (например альбумином). Большинству больных с заболеваниями печени лекарственные препараты следует назначать с осторожностью. Необходимо помнить, что (1) лекарственные средства, которые подвергаются метаболизму в печени и выводятся с желчью, следует назначать в меньших, чем обычно, дозах; (2) необходимо тщательно наблюдать за больным, чтобы незамедлительно выявить признаки токсического действия препарата; кроме того, если это возможно, следует контролировать кон-

центрацию лекарственного вещества в крови; (3) лучше применять лекарственные средства, которые не подвергаются интенсивному метаболизму и экскреции в печени; (4) следует избегать назначения препаратов, которые могут вызвать хронические заболевания печени.

Трансплантация печени

Трансплантация печени — признанный метод лечения больных с необратимой острой печеночной недостаточностью и хроническими заболеваниями печени в терминальной стадии. Определить, когда именно следует проводить операцию, весьма сложно. У больных с молниеносной формой печеночной недостаточности трансплантацию проводят, если имеются признаки выраженной энцефалопатии (III или IV стадия), нарушено свертывание крови (ПВ более 20 с) или выявлена гипогликемия. Пересадка печени больным с хроническими заболеваниями печени показана при таких осложнениях, как асцит, не поддающийся терапии, спонтанный бактериальный перитонит, энцефалопатия, кровотечение из варикозных вен пищевода и тяжелое нарушение синтетической функции печени, проявляющееся коагулопатией или гипоальбуминемией (*Ann. Intern. Med.* 104:377, 1986).

17 Расстройства гемостаза

С. Ленц

Сокращения:

АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИТП	идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
ПВ	протромбиновое время
ПДФ	продукты деградации фибрина/фибриногена
ТТП	тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ФфВ	фактор фон Виллебранда

Исследование гемостаза

I. **Регуляция гемостаза.** Целостность кровеносной системы поддерживается благодаря взаимодействию между эндотелием сосудов, макромолекулами, входящими в состав субэндотелия, тромбоцитами и плазменными факторами свертывания крови. Нарушение существующего в норме равновесия между прокоагулянтной и антикоагулянтной активностями может стать причиной кровотечений либо тромбообразования.

А. Первичный гемостаз. В самом начале ответной реакции на повреждение сосуда тромбоциты прикрепляются к субэндотелиальному матриксу. Для этого необходим ФфВ. Затем тромбоциты агрегируют, образуя гемостатический сгусток; при этом высвобождается тромбоксан A_2, что вызывает сужение просвета сосудов.

Б. Каскадный механизм свертывания крови (рис. 17-1). Для активации каскада свертывания крови необходимы кальций, белковые кофакторы (фактор Va, VIIIa и тканевой фактор), а также отрицательно заряженные фосфолипидные поверхности (их создают тромбоциты в местах первичных тромбов). Формирование фибринового сгустка происходит под действием тромбина, образующегося из протромбина. Помимо расщепления молекулы фибриногена с образованием мономеров фибрина, тромбин (по механизму положительной обратной связи) активирует факторы V и VIII, а также фермент, обеспечивающий поперечную сшивку мономеров фибрина – фактор XIII. Внешний механизм свертывания крови запускается в результате поступления в плазму тканевого тромбопластина – мембранного белка, содержащегося в большинстве тканей вне кровеносных сосудов и при нормальных условиях отсутствующий в клетках крови и в неповрежденном эндотелии. Иногда избыточный синтез тканевого тромбопластина приводит к ДВС-синдрому (*N. Engl. J. Med.* 322:1622, 1990). Реакции, запускающие внутренний механизм свертывания крови, еще мало изучены. In virto показано, что при дефиците фактора XII, прекалликреина и высокомолекулярного кининогена увеличивается АЧТВ, однако in vivo недостаточность этих факторов не сопровождается клинически значимыми кровотечениями. Вместе с тем все



Рис. 17-1. Каскадная схема свертывания крови. Стрелками указано последовательное превращение неактивных факторов плазмы (неактивных ферментов) в активные протеазы («а» после римской цифры номера фактора обозначает его активную форму). Белки-кофакторы, не обладающие ферментативной активностью, но необходимые на некоторых стадиях каскадного свертывания крови, обведены овалом. Факторы IX, X и протромбин активируются на фосфолипидных поверхностях. Тромбин расщепляет фибриноген с образованием фибриновых мономеров, которые подвергаются полимеризации и образуют тромб.
ВМК — высокомолекулярный кининоген.

другие факторы внутреннего, внешнего и общего механизмов свертывания крови необходимы для нормального гемостаза.

В. Фибринолиз (рис. 17-2). Фибрин расщепляется под действием протеолитического фермента плазмина, который в свою очередь образуется из плазминогена (связанного с фибрином) под действием активатора плазминогена тканевого типа. Плазминоген может также активироваться урокиназой (фермент мочевыделительной системы) или стрептокиназой, продуцируемой β-гемолитическим стрептококком. Циркулирующие α_2-антиплазмин и ингибиторы активатора плазминогена ограничивают фибринолиз и препятствуют деградации фибриногена. Растворимые ПДФ, образующиеся под действием плазмина на фибрин или фибриноген, способны связываться с мономерами фибрина и блокировать свертывание крови.

Г. Физиологические антикоагулянты способствуют локализации про-



Рис. 17-2. Фибринолиз. Плазмин, обладающий протеазной активностью, образуется ферментативным путем из связанного с фибрином плазминогена под действием активатора плазминогена тканевого типа или, независимо от наличия фибрина, урокиназы. Бактериальный кофактор, стрептокиназа, образует не обладающий ферментативной активностью комплекс с плазминогеном, что приводит к переходу дополнительного количества плазминогена в плазмин. Плазмин расщепляет фибриновый сгусток, в результате чего образуются продукты деградации фибрина. Активация плазминогена и деградация фибрина угнетаются соответственно ингибиторами активации плазминогена и α_2-антиплазмином.

цесса коагуляции в месте повреждения сосуда и предотвращают образование тромбов в неповрежденных сосудах.

1. **Простациклин,** синтезируемый эндотелиальными клетками, ингибирует агрегацию тромбоцитов и стимулирует расширение сосудов.
2. **Антитромбин III** ингибирует тромбин и факторы IXa, Xa и XIa путем создания прочного комплекса с этими протеазами. Ингибирование усиливается протеогликанами, расположенными на поверхности эндотелия и гепарином.
3. **Тромбомодулин** — белок, содержащийся на поверхности эндотелия, прямо тормозит прокоагулянтную активность тромбина и ускоряет активацию протеина С тромбином. В присутствии своего кофактора, протеина S, активированный протеин С избирательно разрушает факторы Va и VIIIa, что приводит к еще большему ингибированию свертывания крови.

II. **Анамнез и физикальное исследование.** Нередко причину кровотечения или тромбоза можно установить уже при тщательном изучении анамнеза. Патология тромбоцитов часто проявляется в виде петехий и экхимозов при незначительных травмах и в увеличении времени кровотечения при порезах и царапинах. О дефиците факторов гемостаза может свидетельствовать значительно более позднее по сравнению с обычным развитие гемартрозов и глубоких гематом после травмы. При сборе анамнеза следует уточнить детали предшествующих кровотечений (их длительность и тяжесть), потребность в гемотрансфузиях, продолжительность кровотечения при удалении зубов, травмах, беременности, полостных операциях и малых хирургических вмешательствах. Необходимо также выяснить, что принимал больной в последнее время по назначению врача или самостоятельно, в том числе алкоголь, аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства, пероральные контрацептивы и

антикоагулянты. Необходимо также собрать семейный анамнез, включая все известные случаи кровотечений и тромбозов у ближайших родственников. При физикальном исследовании тщательно осматривают кожу, слизистую оболочку полости рта и суставы; кроме того, проверяют, нет ли явных признаков заболеваний печени, уремии, нарушения питания или злокачественных новообразований.

III. Лабораторное исследование. Многие нарушения гемостаза можно диагностировать на основании лабораторных данных. Больным с повышенной кровоточивостью проводят стандартные исследования для оценки свертывающей системы: подсчет числа тромбоцитов, определение ПВ, АЧТВ и времени кровотечения. Однако при незначительной патологии тромбоцитов и факторов гемостаза эти показатели могут оставаться в пределах нормы. Вместе с тем, ни один из этих тестов не выявляет дефицит фактора XIII, который определяют лишь по растворимости фибринового сгустка. Следовательно, при выраженной кровоточивости и нормальных показателях стандартных анализов необходимы дополнительные исследования.

А. Изучение мазка периферической крови проводят у всех больных с нарушениями гемостаза. В норме при использовании иммерсионного объектива в поле зрения определяется 10–20 тромбоцитов. Однако в препарате крови, взятой из пальца, тромбоциты могут распределяться неравномерно. Количественные и качественные изменения лейкоцитов и эритроцитов позволяют предполагать патологию кроветворения. Фрагментированные эритроциты, указывающие на возможную микроангиопатию, встречаются при ТТП, гемолитико-уремическом синдроме и ДВС-синдроме.

Б. Исследование тромбоцитов

1. **Подсчет числа тромбоцитов.** В норме в 1 мкл крови содержится 150–400 тыс тромбоцитов при определении с помощью автоматического счетчика крови или методом фазово-контрастной микроскопии. Изредка при использовании ЭДТА в качестве антикоагулянта определяется псевдотромбоцитопения; этот артефакт можно исключить при более тщательном исследовании мазка периферической крови или при повторном подсчете числа тромбоцитов в пробе крови, взятой с цитратом.
2. **Определение времени кровотечения** относится к функциональным тестам, применяемым при оценке первичного гемостаза. В норме время кровотечения составляет от 2,5 до 9,5 мин, однако возможны значительные индивидуальные колебания этого показателя. Время кровотечения увеличивается (> 10–15 мин) при тромбоцитопении (число тромбоцитов < 100 000 в 1 мкл), нарушениях функции тромбоцитов, болезни фон Виллебранда и иногда при сосудистой патологии. После прекращения приема аспирина время кровотечения остается увеличенным в течение одной недели; в случае других препаратов этот срок меньше (см. разд. «Нарушения тромбоцитарного звена гемостаза», п. III).
3. **Оценка агрегационной функции тромбоцитов** используется главным образом для идентификации врожденных нарушений функции тромбоцитов и редко помогает при диагностике приобретенных нарушений гемостаза.

В. Содержание фактора фон Виллебранда определяют в тех случаях, когда увеличено время кровотечения, количество тромбоцитов находится в пределах нормы и нет явных причин дисфункции тромбоцитов. ФфВ синтезируется эндотелиальными клетками и мегакариоци-

тами; он образует агрегаты, содержащие от 2 до 40 и более субъединиц. ФфВ необходим для нормальной адгезии тромбоцитов и обладает способностью удлинять период полувыведения фактора VIII.

1. Определение кофакторной активности **ристоцетина** основано на способности этого антибиотика стимулировать in vitro взаимодействие ФфВ с тромбоцитарным гликопротеином Ib. В большинстве случаев болезни фон Виллебранда этот показатель снижен.
2. **Индуцированная ристоцетином агглютинация тромбоцитов.** Этот показатель снижен при большинстве типов болезни фон Виллебранда, кроме типа IIB (см. разд. «Наследственные коагулопатии», п. **II.А**), однако в последнем случае агглютинация происходит при очень низкой концентрации ристоцетина.
3. **Антиген ФфВ** (антиген, связанный с фактором VIII) выявляют различными иммунологическими методами, а распределение ФфВ по размерам молекул определяется с помощью перекрестного иммуноэлектрофореза или электрофореза в агарозном геле. Эти тесты применяют для установления типа болезни фон Виллебранда.

Г. Исследования коагуляционного гемостаза проводят с помощью тестов, фиксирующих время образования сгустка в цитратной плазме после добавления кальция, фосфолипидов и соответствующего активирующего агента. Время образования сгустка увеличено при дефиците факторов свертывания крови, после введения гепарина, при образовании ПДФ или наличии приобретенных ингибиторов факторов свертывания. Определить, с чем связано увеличение времени образования сгустка, — с дефицитом факторов свертывания или с действием приобретенных ингибиторов (см. п. **III.Г.7**), можно в повторном тесте, где в качестве образца используют смесь исследуемой и нормальной плазмы в соотношении 1:1. Для получения достоверных результатов следует обратить внимание на правильный забор крови и быструю обработку проб. Увеличение времени образования кровяного сгустка было отмечено при полицитемии; по-видимому этот артефакт объясняется повышением количества внесенного цитрата по отношению к плазме во взятой пробе.

1. **Протромбиновое время** — это время образования кровяного сгустка после добавления тканевого тромбопластина (тканевого фактора и фосфолипидов) к рекальцифицированной плазме. В норме ПВ составляет приблизительно 11—14 с, но может значительно колебаться. Поэтому в качестве контроля обычно определяют ПВ в пробе с нормальной плазмой. С помощью ПВ оценивают активность внешнего и общего механизмов свертывания крови; это наиболее чувствительный метод диагностики дефицита факторов VII и X. Увеличение ПВ наблюдается также при дефиците фактора V, протромбина и фибриногена.
2. **Активированное частичное тромбопластиновое время** составляет в норме 22—36 с. Его измеряют как время образования сгустка крови после добавления фосфолипида к рекальцифицированной плазме, которая была преинкубирована с инертными частицами, вызывающими контактную активацию внутреннего механизма свертывания. Увеличение АЧТВ указывает на снижение концентрации факторов VIII, IX, XI или XII на 30% и более по сравнению с нормой.
3. **Тромбиновое время** — это время образования сгустка после добавления в плазму тромбина. В норме оно составляет 11—18 с и может увеличиваться при ДВС-синдроме, гипо- и дисфибриногенемии.

Гепарин тоже вызывает его увеличение, однако действие гепарина можно нейтрализовать добавлением в плазму протамина сульфата.

4. **Концентрацию фибриногена** оценивают обычно по времени образования сгустка в разведенной плазме после добавления избытка тромбина (метод Клаусса). В присутствии ПДФ, парапротеинов или гепарина этот метод может дать заниженные результаты. Поэтому при выявлении гипофибриногенемии (< 100 мг%) содержание фибриногена следует проверить с помощью турбидометрического анализа (метод Эллиса), результаты которого не зависят от степени полимеризации фибрина.
5. **Продукты деградации фибрина** в сыворотке определяют методом агглютинации частичек латекса, несущих на себе антитела к ПДФ или фибриногену. Повышенный уровень ПДФ (> 8 мкг/мл) встречается при ДВС-синдроме, тромбоэмболических осложнениях и во время проведения фибринолитической терапии. Тяжелые заболевания печени могут вызывать умеренное повышение ПДФ; ложноположительные результаты могут возникать при наличии ревматоидного фактора. Тест на Д-димеры, выявляющий перекрестносвязанные ПДФ, позволяет дифференцировать процессы фибриногенолиза и фибринолиза.
6. **Определение дефицита отдельных факторов свертывания крови** основано на изменении времени образования сгустка в плазме с заведомо известным дефицитом фактора гемостаза после добавления к ней плазмы больного. Результаты исследования выражают в виде процента от активности смешанной плазмы здоровых доноров. У здоровых лиц активность факторов свертывания крови колеблется в пределах 60—160%, однако эти границы должны определяться независимо в каждой лаборатории.
7. **Методы определения приобретенных антикоагулянтов.** Причиной увеличения ПВ или АЧТВ могут быть антитела к факторам свертывания крови. Для уточнения результатов коагуляционного теста к исследуемой плазме добавляют нормальную в соотношении 1:1. При наличии антител время образования сгустка остается увеличенным; если же оно уменьшается до нормы, это указывает на дефицит фактора свертывания. Чтобы обнаружить ингибиторы со слабым сродством к факторам свертывания или ингибиторы в небольших концентрациях, используют большее количество (то есть меньшее разведение) исследуемой плазмы по отношению к контрольной. Антитела, реагирующие с отдельными факторами свертывания (например с факторами VIII или IX), вызывают повышенную кровоточивость. Напротив, **волчаночные антикоагулянты** предрасполагают к артериальным или венозным тромбозам. Эти антикоагулянты (антитела), первоначально описанные у больных системной красной волчанкой, по-видимому, связываются с фосфолипидами и in vitro мешают определению факторов свертывания. Наличие волчаночных антикоагулянтов можно подтвердить путем сравнения времени образования сгустка в контрольных и исследуемых образцах в присутствии разведенных фосфолипидов. У некоторых (но не у всех) больных с волчаночными антикоагулянтами в крови выявлены антитела к кардиолипину (*Semin. Thromb. Hemost.* 16:182, 1990).

Нарушения тромбоцитарного звена гемостаза

I. Тромбоцитопенией называют уменьшение содержания тромбоцитов в периферической крови ниже 150 000 в 1 мкл. Существуют редкие врожденные формы тромбоцитопении, однако в большинстве случаев это приобретенное нарушение. Тромбоцитопения может быть результатом снижения продукции тромбоцитов, увеличения их деструкции в периферических сосудах или повышенной секвестрации. Разграничение указанных форм тромбоцитопении возможно при исследовании пунктата костного мозга, который в норме содержит 3–7 мегакариоцитов в поле зрения при малом увеличении микроскопа. Нормальное или повышенное число мегакариоцитов указывает на возрастание деструкции либо секвестрации тромбоцитов; пониженное число мегакариоцитов указывает на уменьшение продукции тромбоцитов. Обычно при содержании тромбоцитов в крови более 50000 в 1 мкл значительной кровоточивости не наблюдается; если число тромбоцитов превышает 20000 в 1 мкл и отсутствуют нарушения, связанные с факторами свертывания крови или функцией тромбоцитов, то тяжелые спонтанные кровотечения возникают редко. Всех больных, страдающих тромбоцитопенией, следует предупреждать об опасности травм и о необходимости в случае травмы немедленно обратиться за медицинской помощью. Кроме того, **следует избегать в/м инъекций, ректальных исследований, суппозиториев и клизм.** Флеботомии должны быть сведены к минимуму, место венепункции необходимо слегка прижимать в течение 10 мин. Больным с тромбоцитопенией **противопоказаны препараты, способные ингибировать функцию тромбоцитов (например нестероидные противовоспалительные средства).** Им не следует пользоваться зубными щетками со слишком твердой щетиной, нитками для чистки зубов или опасной бритвой. Для больных с острой тромбоцитопенией необходимо иметь запас тромбоцитарной массы на случай кровотечения или серьезной операции. Профилактические трансфузии тромбоцитарной массы эффективны при хронической тромбоцитопении, вызванной, например, апластической анемией или химиотерапией (см. гл. 18).

А. Лекарственная тромбоцитопения диагностируется на основании совпадения во времени приема препарата и развития тромбоцитопении. Снижение продукции тромбоцитов может быть вызвано приемом тиазидных диуретиков, этанола, эстрогенов, триметоприма/сульфаметоксазола и противоопухолевых средств. Повышенное разрушение тромбоцитов, обусловленное, вероятно, иммунными механизмами, было отмечено у больных, получающих хинидин, гепарин, препараты золота, рифампин и сульфаниламиды. Другие препараты также могут вызывать тромбоцитопению, хотя и в редких случаях (Williams, et al., *Hematology* [4th ed.]. New York: McGraw-Hill, 1990. P. 1370). **При лечении больных с тромбоцитопенией неустановленной этиологии необходимо отказаться от приема всех лекарственных средств, кроме жизненно необходимых.** Некоторые из них заменяют на другие со сходным механизмом действия, но отличающееся по химической структуре. Обычно тромбоцитопения исчезает спустя несколько суток после прекращения приема вызвавшего ее лекарственного препарата, но иногда сохраняется в течение нескольких месяцев, поскольку

некоторые вещества (например препараты золота) медленно выводятся из организма. Прием преднизона в дозе 1 мг/кг/сут может уменьшить длительность тромбоцитопении. Трансфузии тромбоцитарной массы, как правило, неэффективны, но к ним приходится прибегать при тяжелой лекарственной тромбоцитопении, осложненной выраженным геморрагическим синдромом.

Б. Аутоиммунная тромбоцитопения – результат усиленного разрушения тромбоцитов под действием антитромбоцитарных антител. В большинстве случаев заболевание развивается у здоровых до этого людей, как, например, это происходит при ИТП; сходный синдром может сочетаться с системной красной волчанкой, хроническим лимфолейкозом или лимфомой. Клинически при этом выявляется тромбоцитопения (уровень тромбоцитов у большинства больных падает ниже 50 000 в 1 мкл), тогда как морфология эритроцитов и лейкоцитов остается нормальной, содержание мегакариоцитов в костном мозге – нормальным или повышенным. Ассоциированные с поверхностью тромбоцитов иммуноглобулины G обнаруживаются у более чем 90% больных ИТП; повышение их содержания отмечено и при других тромбоцитопенических состояниях (*Blood* 76:859, 1990). **Острая ИТП** обычно развивается у детей через 1–2 нед после вирусной инфекции и, как правило, спонтанно исчезает в течение 6 мес. При **хронической форме заболевания**, которая наблюдается в основном у взрослых, не всегда удается выявить провоцирующий фактор. Спонтанные ремиссии при хронической ИТП редки; у большинства больных полная или частичная ремиссия наблюдается в ответ на лечение глюкокортикоидами или после спленэктомии.

1. **Глюкокортикоиды.** Преднизон, 1–2 мг/кг внутрь 1 раз в сутки, или его аналоги следует назначать сразу же после выявления заболевания или при его рецидиве. У некоторых больных с тяжелой тромбоцитопенией и выраженной кровоточивостью хороший эффект дает метилпреднизолон в дозе 1000 мг в/в 1 раз в сутки в течение 3 сут с последующим переходом на преднизон в дозе 1–2 мг/кг внутрь 1 раз в сутки. Для увеличения числа тромбоцитов необходимо проведение двухнедельной терапии глюкокортикоидами. При повышении уровня тромбоцитов более чем до 100 000 в 1 мкл дозу преднизона постепенно снижают. Полная ремиссия после монотерапии глюкокортикоидами наступает менее чем у 25% больных.
2. **Спленэктомия** показана больным, у которых (1) не удается достичь эффекта при лечении глюкокортикоидами, (2) терапия глюкокортикоидами дает серьезные осложнения или (3) после отмены глюкокортикоидов тромбоцитопения рецидивирует. Обычно после спленэктомии наблюдается быстрый подъем числа тромбоцитов, так что эта операция может спасти жизнь при угрожающем кровотечении. Перед спленэктомией вводят пневмококковую вакцину. Терапию глюкокортикоидами после спленэктомии продолжают до тех пор, пока не нормализуется число тромбоцитов, после чего их постепенно отменяют. После спленэктомии ремиссия наступает по меньшей мере у двух третей больных хронической ИТП. Рецидивирование болезни после операции иногда связано с наличием добавочной селезенки, которую можно обнаружить с помощью изотопных методов. В таких случаях удаление добавочной селезенки может привести к ремиссии.
3. **Иммуносупрессивная терапия** рекомендуется больным с сохраняющейся после спленэктомии тяжелой тромбоцитопенией. Вин-

кристин, 1–2 мг в/в еженедельно в течение 4–6 нед, или циклофосфамид, 1–2 мг/кг внутрь 1 раз в сутки в течение 2–3 мес, иногда оказывают длительное благоприятное действие, способствуя росту числа тромбоцитов. У многих больных хронической ИТП нет выраженной кровоточивости, хотя уровень тромбоцитов у них может быть ≤ 30 000 в 1 мкл. В таких случаях длительная иммуносупрессивная терапия вряд ли оправдана.

4. **Даназол,** 200 мг внутрь 3 раза в сутки, вызывает постепенное повышение числа тромбоцитов у части больных хронической ИТП. Для достижения эффекта иногда требуется несколько месяцев лечения, причем оно чаще оказывается успешным у больных старше 45 лет (*Ann. Intern. Med.* 111:723, 1989).
5. **Трансфузия тромбоцитарной массы** ограниченно применяется при ИТП из-за быстрого разрушения перелитых тромбоцитов. К трансфузии обычно прибегают только при угрожающих жизни кровотечениях.
6. **Иммуноглобулин,** 0,4 г/кг в/в 1 раз в сутки в течение 5 сут или 1,0 г/кг в/в 1 раз в сутки в течение 2 сут, увеличивает продолжительность жизни перелитых тромбоцитов и вызывает быстрый, но временный подъем числа тромбоцитов при хронической ИТП. Иммуноглобулин рекомендуют использовать при тяжелом геморрагическом синдроме или перед хирургическим вмешательством.

В. Тромбоцитопения беременных. Тромбоцитопения встречается у 5–10% беременных и обычно не вызывает серьезных осложнений у женщины и плода. Однако если женщина страдает хронической ИТП, у новорожденных повышен риск тяжелой тромбоцитопении, проявляющейся внутричерепными кровоизлияниями. Показано, что при тромбоцитопении, выявленной впервые во время беременности и не сопровождающейся клиническими проявлениями, значительного снижения числа тромбоцитов у плода не наблюдается; в таких случаях беременную можно лечить консервативно (*N. Engl. J. Med.* 323:264, 1990). Беременным с хронической ИТП рекомендуется назначать перед родами глюкокортикоиды или иммуноглобулин. Если уровень тромбоцитов у плода превышает 50 000 в 1 мкл, то кесарево сечение не обязательно.

Г. Тромбоцитопения, обусловленная ВИЧ-инфекцией. Тромбоцитопению часто обнаруживают у носителей ВИЧ. Она может быть первым проявлением ВИЧ-инфекции. Чаще всего наблюдается изолированная тромбоцитопения, по клинике сходная с хронической ИТП, но встречаются также нарушения тромбоцитопоэза, лекарственная тромбоцитопения и ТТП. Лечение изолированной тромбоцитопении, вызванной ВИЧ-инфекцией, сходно с лечением хронической ИТП (см. п. **I.Б**), за исключением того, что глюкокортикоиды и иммуносупрессивные средства используют ограниченно из-за сопутствующего иммунодефицита. В ряде случаев эффективно лечение зидовудином (см. гл. 12), который способствует повышению уровня тромбоцитов.

Д. Тромбоцитопения, обусловленная трансфузиями. Острая тромбоцитопения может развиться после массивных гемотрансфузий или применения искусственного кровообращения, что обусловлено разведением тромбоцитов в крови или их механическим удалением. Такая тромбоцитопения сохраняется в течение 3–5 сут и поддается коррекции трансфузией тромбоцитов. Посттрансфузионная пурпура относится к редким вариантам иммунной тромбоцитопении. Она возникает главным образом у неоднократно рожавших PL^{A1}-антигеннегатив-

ных женщин (иммунизированных во время беременности). Признаки заболевания обычно появляются примерно через 7 сут после переливания крови. Тромбоцитопения этого типа, как правило, протекает тяжело и может сопровождаться внутричерепными кровоизлияниями. Плазмозамещение при плазмаферезе или применение иммуноглобулина (0,4 мг/кг в/в 1 раз в сутки в течение 5 сут) вызывает у части больных быстрое повышение уровня тромбоцитов. Переливания тромбоцитарной массы при посттрансфузионной пурпуре противопоказаны, а эффективность глюкокортикоидов сомнительна.

Е. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура — редкий синдром, характеризующийся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией, преходящими неврологическими нарушениями, часто сочетающийся с лихорадкой и поражением почек. Диагноз ставят на основании симптомов микроангиопатии — фрагментации эритроцитов в мазках периферической крови, повышения уровня ретикулоцитов и активности лактатдегидрогеназы сыворотки — при отсутствии признаков ДВС-синдрома по лабораторным данным. Выявление признаков микрососудистой окклюзии в биоптатах кожи, десны и других тканей подтверждает диагноз, но для предварительной диагностики и начала лечения, биопсия в большинстве случае необязательна. **Гемолитико-уремический синдром** взрослых тесно связан с ТТП. При этом заболевании наиболее характерным признаком является почечная недостаточность. Тромботическая микроангиопатия встречается также при беременности, системной красной волчанке, карциноме и при некоторых инфекционных заболеваниях (СПИД; гастроэнтерит, вызванный *Escherichia coli*); иногда она возникает после интенсивной химиотерапии или трансплантации органов. **ТТП требует экстренного лечения,** поскольку возможно быстрое ухудшение неврологического статуса и летальный исход. Переливание тромбоцитарной массы не рекомендуется, так как может провоцировать тромбозы.

1. **Начальное лечение** включает ежедневные сеансы **плазмафереза** с замещением удаленного объема свежезамороженной донорской плазмой. Если проведение плазмафереза невозможно, необходимо переливать по 2 дозы свежезамороженной плазмы каждые 6 ч в/в струйно (см. гл. 18, разд. «Трансфузионная терапия»). Лечение свежезамороженной плазмой следует продолжать до тех пор, пока уровень тромбоцитов не превысит 100 000 в 1 мкл; затем введение плазмы постепенно отменяют. Лечение ТТП обычно включает преднизон, 1 мг/кг внутрь 1 раз в сутки, или метилпреднизолон, 1 мг/кг в/в 1 раз в сутки. Однако лечебный эффект одних только глюкокортикоидов отмечается редко. Сразу же после установления диагноза назначают аспирин, 325 мг внутрь 1 раз в сутки, и дипиридамол, 75 мг внутрь каждые 6 ч. Иногда эти препараты добавляют уже после некоторого повышения уровня тромбоцитов. И хотя упомянутые антиагрегантные средства в настоящее время широко используются для лечения ТТП, их эффективность исследована недостаточно. Учитывая возможность рецидивов заболевания через несколько лет, за состоянием больных следует тщательно наблюдать и в случае рецидива безотлагательно начинать терапию свежезамороженной плазмой.
2. Больным с рефрактерным течением заболевания, у которых не достигается быстрая лабораторная ремиссия, и нуждающимся в длительной терапии свежезамороженной плазмой, рекомендуется лечение **винкристином**, 1–2 мг в/в 1 раз в неделю, или **имму-**

ноглобулином, 0,4 г/кг в/в 1 раз в сутки в течение 5 сут. В ряде случаев у больных с рефрактерным течением заболевания благоприятный эффект оказывает спленэктомия.

Ж. Гиперспленизм является результатом избыточной секвестрации (накопления) и повышенного разрушения клеток крови в селезенке. Он встречается чаще всего у больных с циррозом печени и портальной гипертензией и реже — при спленомегалии другой этиологии. При этом заболевании анемия и лейкопения могут сочетаться с тромбоцитопенией, которая редко бывает настолько выраженной, чтобы вызвать значительное кровотечение. В связи с высокой операционной летальностью спленэктомия показана только в случаях кровотечений, не поддающихся консервативной терапии.

3. Другие причины тромбоцитопении — это ДВС-синдром, пищевой дефицит фолиевой кислоты или витамина B_{12}, инфильтрация костного мозга, вызывающая угнетение кроветворения (при метастазах раковой опухоли, туберкулезе, миелофиброзе). Кроме того, тромбоцитопения может быть проявлением первичных нарушений костномозгового кроветворения, например при лейкозах, апластической анемии, миелодисплазии, миеломной болезни или пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Тромбоцитопения встречается также при различных вирусных, бактериальных и риккетсиозных инфекциях. Лечение во всех этих случаях направлено на основное заболевание.

II. Тромбоцитоз, определяемый как уровень тромбоцитов, превышающий 400 000 в 1 мкл, может быть либо первичным, либо вторичным (т. е. следствием другого заболевания).

А. Первичный тромбоцитоз встречается при таких миелопролиферативных заболеваниях, как эритремия, хронический миелолейкоз и идиопатический миелофиброз. Идиопатическая тромбоцитемия — миелопролиферативное заболевание, при котором уровень тромбоцитов обычно превышает 1 000 000 в 1 мкл, что сопровождается как тромботическими, так и геморрагическими осложнениями. Риск тромбозов и кровотечений при идиопатической тромбоцитемии слабо коррелирует с числом тромбоцитов, тем не менее, значительный лечебный эффект наблюдается одновременно с падением уровня тромбоцитов ниже 600 000 в 1 мкл при применении **гидроксимочевины,** 15 мг/кг/сут внутрь (*Cancer* 66:549, 1990). Преходящую болезненную эритему, цианоз дистальных частей конечностей и эритромелалгию (боли с покраснением конечностей) удается устранить аспирином (325 мг/сут внутрь) или гидроксимочевиной. В случаях кровоточивости и выраженного тромбоцитоза без других нарушений гемостаза используют тромбоцитаферез, который позволяет быстро снизить уровень тромбоцитов.

Б. Вторичные тромбоцитозы возникают как реакция на спленэктомию, дефицит железа, опухолевый рост или хронический воспалительный процесс. В отдельных случаях уровень тромбоцитов может превысить 1 000 000 в 1 мкл, но риск тромбозов и кровотечений минимален, так что необходимости в интенсивном лечении обычно не возникает.

III. Тромбоцитопатии. Врожденная неполноценность тромбоцитов может вызывать увеличение времени кровотечения и повышенную кровоточивость. Вместе с тем, в большинстве случаев тромбоцитопатии возникают вторично как следствие другой (приобретенной) патологии (уремии, болезни печени, хирургического вмешательства в условиях искусственного кровообращения, парапротеинемии, миелопролиферативных заболеваний) или действия лекарственных средств, особенно аспирина, дру-

гих нестероидных противовоспалительных средств и некоторых антибиотиков, относящихся к β-лактамам (*N. Engl. Med.* 324:27, 1991). Терапия в первую очередь направлена на основное заболевание. У больных уремией лечебное действие оказывает гемодиализ.

А. Десмопрессина ацетат вызывает преходящее уменьшение времени кровотечения у больных с приобретенными тромбоцитопатиями. Препарат назначают перед хирургическим вмешательством, однократно в дозе 0,3 мкг/кг в/в или п/к.

Б. Конъюгированный эстроген, 0,6 мг/кг в/в 1 раз в сутки в течение 5 сут, вызывает уменьшение времени кровотечения на более продолжительный период.

В. Криопреципитат, 1–2 дозы/10 кг в/в, улучшает гемостатические показатели, но его использование сопряжено с риском передачи вирусной инфекции (см. разд. «Наследственные коагулопатии», п. **I.A.2**).

Г. Переливание тромбоцитарной массы показано при массивной кровопотере.

IV. Сосудистая пурпура, развивающаяся при нормальном функционировании тромбоцитов и нормальных показателях коагуляционного гемостаза, может быть результатом длительной глюкокортикоидной терапии, а также проявлением простой пурпуры, старческой пурпуры, синдрома Кушинга, болезней соединительной ткани, цинги, криоглобулинемии, миеломной болезни, амилоидоза, аллергической пурпуры, некоторых инфекций или имитационной пурпуры. При сосудистой пурпуре необходимо лечить основное заболевание.

Наследственные коагулопатии

I. Гемофилия. Наследственный дефицит фактора VIII (гемофилия А) и фактора IX (гемофилия В) – это сцепленные с Х-хромосомой заболевания со сходными клиническими проявлениями. При тяжелом течении болезни, когда активность факторов VIII и IX составляет менее 1% нормальной величины, часто возникают спонтанные гемартрозы и другие кровоизлияния. При гемофилии средней тяжести (активность фактора составляет 1–5% нормы) кровотечения чаще связаны с травмами, но могут быть и спонтанными. У больных с легкой формой гемофилии (активность фактора составляет 5–40% нормы) в отсутствие серьезной травмы или хирургического вмешательства кровоизлияния возникают редко; гемофилия обычно выявляется только во взрослом возрасте. Для гемофилии характерно увеличение АЧТВ, нормальное ПВ и нормальное время кровотечения. Кровотечения обычно прекращаются после заместительной терапии соответствующим фактором свертывания, причем ее следует начинать как можно раньше, чтобы свести к минимуму осложнения. Больным гемофилией противопоказаны аспирин и нестероидные противовоспалительные средства.

А. Заместительная терапия факторами гемостаза. При проведении заместительной терапии доза вводимого фактора определяется тяжестью кровотечений и типом гемофилии. Единица фактора свертывания – это его количество, содержащееся в 1 мл свежей смешанной донорской плазмы. Исходя из того, что объем плазмы составляет приблизительно 50 мл/кг веса больного, дозу фактора VIII, необходимую для достижения требуемой концентрации (в % от нормальной величины) определяют по следующей формуле.

$$\text{Доза (МЕ)} = \text{(необходимый \% активности} - \text{исходный \% активности)} \times \frac{\text{вес больного (кг)}}{2}$$

Из-за того, что фактор IX в значительной мере распределяется вне сосудистого русла, для достижения нужной его концентрации вводят в два раза больше плазмы, чем рассчитано по этой формуле. Следует иметь в виду, что заместительная терапия чревата инфекционными осложнениями. В период, когда методы инактивации вирусов еще не использовались рутинно при изготовлении концентратов факторов гемостаза, более 80% больных с тяжелой гемофилией подвергались инфицированию вирусами гепатита В, С и ВИЧ. Проводимые в настоящее время проверка доноров, тепловая и химическая обработка концентратов, а также иммуноаффинная очистка значительно уменьшили риск передачи вирусов при заместительной терапии, но не свели его на нет (*Blood* 73:2067, 1989; *J.A.M.A.* 261:3434, 1989). Решению проблемы будет способствовать использование концентратов рекомбинантных (полученных методами генной инженерии) факторов гемостаза.

1. **Свежезамороженная плазма** содержит все факторы свертывания в концентрации, приближающейся к нормальной. Ее используют для лечения легких форм дефицита фактора IX, когда курсы терапии проводятся изредка. Поскольку плазма не подвергается обработке, направленной на инактивацию вирусов, в лечении гемофилии В обычно предпочитают применять концентрат протромбинового комплекса.
2. **Криопреципитат** содержит фактор VIII, ФфВ и фибриноген. В одной дозе криопреципитата содержится приблизительно 100 МЕ фактора VIII, поэтому для достижения у больных гемофилией А лечебной концентрации фактора VIII, следует ввести несколько доз препарата. Каждую дозу криопреципитата получают от одного донора и не подвергают обработке, направленной на инактивацию вирусов. Следовательно, его использование сопряжено со значительным риском инфицирования.
3. **Лиофилизированный фактор VIII** выделяют из плазмы, полученной от 2–30 тысяч доноров. Кроме фактора VIII в препарате содержится разное количество функционально активного ФфВ. Все используемые в настоящее время концентраты фактора VIII подвергаются обработке с целью инактивации вирусов; разработан биотехнологический способ получения рекомбинантного фактора VIII (*N. Engl. J. Med.* 323:1800, 1990). В целом, концентрат фактора VIII – препарат выбора при лечении большинства больных с тяжелой формой гемофилии А.
4. **Концентрат протромбинового комплекса** содержит протромбин, фактор X и фактор IX, а также фактор VII в разных концентрациях. В настоящее время концентрат протромбинового комплекса подвергают тепловой обработке, поэтому потенциальный риск передачи вируса такой же, как при использовании концентрата фактора VIII. Терапия концентратом протромбинового комплекса иногда осложняется тромбоэмболическими осложнениями или ДВС-синдромом главным образом из-за присутствия в препарате активированных факторов свертывания. Концентрат протромбинового комплекса нельзя вводить в виде длительных инфузий; при его использовании не назначают антифибринолитические препараты типа эпсилон-аминокапроновой кислоты. Концентрат протромби-

нового комплекса применяют для лечения гемофилии В и больных с приобретенными антителами к факторам VIII или IX (см. п. **I.Г**).

Б. Лечение дефицита фактора VIII определяется тяжестью гемофилии А и клиническими показателями.

1. **Незначительные кровотечения** (при поверхностных ссадинах и экхимозах) лечат с помощью местного воздействия. Обычно заместительной терапии факторами гемостаза в этом случае не требуется. У большинства больных с легкой формой гемофилии А или гемофилией средней тяжести уровень фактора VIII увеличивается в 4 раза после в/в введения десмопрессина ацетата в дозе 0,3 мкг/кг. Препарат можно назначать повторно в той же дозе с интервалами 12–24 ч, однако при этом возможно привыкание (*Blood* 74:1997, 1989). При легкой форме гемофилии А применения одного этого препарата иногда достаточно для остановки кровотечений или подготовки к хирургической операции. Однако при угрожающих жизни кровотечениях и тяжелой форме гемофилии А нужна заместительная терапия факторами свертывания.
2. **Выраженные кровотечения,** в том числе осложненные гемартрозы, напряженные гематомы мягких тканей и желудочно-кишечные кровотечения, рекомендуется лечить переливаниями концентрата фактора VIII в дозе, рассчитанной так, чтобы его содержание достигало примерно 50% нормы (см. п. **I.А**). Эту дозу вводят повторно каждые 12 ч в течение 2–4 сут. В случаях угрожающего жизни кровотечения, риска обструкции дыхательных путей и полостных хирургических операций фактор VIII сначала используют в дозе, обеспечивающей приблизительно 100% нормальной активности, а затем снижают ее вдвое и вводят каждые 8 ч в течение 1–2 сут. Далее эту же половинную дозу препарата вводят каждые 12 ч до прекращения кровотечения и в течение 3–5 сут после остановки кровотечения. При любой черепномозговой травме следует использовать максимальную (100-процентное замещение) дозу фактора VIII независимо от неврологической симптоматики.
3. **Эпсилон-аминокапроновая кислота** является ингибитором фибринолиза. Ее можно использовать для остановки кровотечения из слизистых оболочек, например в хирургической стоматологии у больных с гемофилией А. Препарат применяют внутрь в дозе 50–100 мг/кг каждые 6 ч; назначают за сутки до хирургического вмешательства и в течение 3–5 сут после него (максимальная доза 24 г/сут); непосредственно перед процедурой однократно вводят половинную дозу концентрата фактора VIII. Эпсилон-аминокапроновую кислоту не следует назначать больным с гематурией или перед инфузией концентрата протромбинового комплекса.

В. Лечение гемофилии В сходно с лечением гемофилии А. Период полувыведения фактора IX (24 ч) в 2 раза больше, чем фактора VIII (около 12 ч), соответственно большим должен быть и интервал между введениями фактора IX, – 18–24 ч. Незначительные кровотечения лечат **свежезамороженной плазмой**, однако при терапии массивного кровотечения необходимо использовать **концентрат протромбинового комплекса**. Десмопрессин при гемофилии В неэффективен.

Г. Антитела — ингибиторы факторов VIII или IX – выявляются у 5–10% больных гемофилией А и приблизительно у 1% больных гемофилией В. Они обнаруживаются в отсутствие клинических проявлений гемофилии (см. разд. «Приобретенные коагулопатии», п. **IV**). Больных с низким титром ингибитора (< 10 МЕ/мл) можно лечить концентратом

фактора VIII или концентратом протромбинового комплекса, но при этом требуется более высокая доза, чем в отсутствие антител. У многих больных титр ингибиторов резко повышается после введения экзогенных факторов коагуляции; поэтому при минимальных кровотечениях им не следует назначать концентраты указанных факторов. Кровотечения у больных с высоким титром ингибиторов фактора VIII обычно трудно поддаются терапии; лечебный эффект может быть получен при назначении массивных доз концентрата фактора VIII, концентрата протромбинового комплекса, активированного концентрата протромбинового комплекса или фактора VIII свиньи. Применяют и другие методы лечения — экстракорпоральную иммуноабсорбцию, плазмаферез или введение рекомбинантного фактора VIIa (*Blood* 75:1069, 1990). У некоторых больных удается достичь снижения титра ингибитора посредством регулярных инфузий небольших доз фактора VIII (*Prog. Hemost. Tromb.* 9:57, 1989).

Д. Гемартрозы — самое частое проявление гемофилии у взрослых. Продолжительность острого периода гемартроза и последующую деформацию сустава можно свести к минимуму, если быстро начать заместительную терапию и на 2—3 сут иммобилизовать сустав. Артроцентез показан только: (1) при сильной боли и припухлости сустава, (2) если после инфузии факторов VIII или IX их уровень остается приемлемым, и (3) при достаточно простом доступе к поврежденному суставу.

II. Болезнь фон Виллебранда — это наследственно передающееся по аутосомному типу заболевание, для которого характерны увеличение времени кровотечения, уменьшение ристоцетиновой кофакторной активности и снижение (разной степени) коагулянтной активности фактора VIII, что может сочетаться с увеличением АЧТВ. Клинические проявления сходны с таковыми при тромбоцитопатиях; однако у больных со значительным снижением активности фактора VIII могут наблюдаться гематомы и гемартрозы в качестве первых проявлений болезни фон Виллебранда.

А. Классификация. На основе лабораторного исследования структуры и активности ФфВ различают несколько типов болезни (см. разд. «Исследование гемостаза», п. **III.В**). Для болезни типа I (около 70% всех случаев болезни фон Виллебранда) характерно незначительное снижение ристоцетин-кофакторной активности и коагулянтной активности фактора VIII; макромолекулярная структура ФфВ остается нормальной. В основе болезни типа II лежит избирательный дефицит высокомолекулярных полимеров ФфВ вследствие нарушений в структуре этого белка. При болезни типа IIB усиливается взаимодействие между ФфВ и тромбоцитами, а повышенный клиренс агрегатов тромбоцитов становится причиной тромбоцитопении. Болезнь типа III характеризует тяжелый количественный дефицит ФфВ, что обычно приводит к клинически значимому снижению активности фактора VIII.

Б. Терапия. Обычно кровотечения при болезни фон Виллебранда легче поддаются лечению, чем при гемофилии. Выбор метода лечения зависит от типа болезни и клинической ситуации.

1. **Десмопрессина ацетат** эффективен при легких и умеренных проявлениях болезни (обычно типа I). Дозы и схема терапии десмопрессином при болезни фон Виллебранда такие же, как при дефиците фактора VIII (см. п. **I.В.1**). **Десмопрессин противопоказан при болезни типа IIB из-за возможного обострения тромбоцитопении.** Поэтому прежде чем начинать терапию десмопрессином, необходимо установить тип болезни.

2. **Криопреципитат.** При наличии показаний к заместительной терапии криопреципитат является средством выбора в лечении болезни фон Виллебранда всех типов. Инфузия криопреципитата (1–2 дозы на 10 кг) обычно быстро нормализует показатели коагулянтной активности фактора VIII и время кровотечения. Для прекращения небольших кровотечений бывает достаточно однократной инфузии; если кровотечение продолжается, инфузию следует повторять через 12–24 ч. После полостной хирургической операции или травмы терапию следует продолжать в течение 5–10 сут. В концентратах фактора VIII содержание функционально активного ФфВ варьирует, поэтому они менее эффективны.

III. **Другие наследственные формы дефицита факторов свертывания крови.** Гемофилия А, гемофилия В и болезнь фон Виллебранда составляют более 90% всех случаев тяжелых наследственных нарушений свертывания. Дефицит других факторов свертываемости следует заподозрить в случаях повышенной кровоточивости, которая не может быть объяснена более распространенными врожденными или приобретенными расстройствами свертывающей системы. При дефиците фактора XI кровоточивость обычно умеренная, однако нередко наблюдается выраженный послеоперационный геморрагический синдром. Введение свежезамороженной плазмы позволяет поднять уровень фактора XI до 30% нормы – этого достаточно для обеспечения нормального гемостаза у большинства больных.

Приобретенные коагулопатии

I. **Дефицит витамина К.** Витамин К – необходимый кофактор γ-карбоксилирования некоторых остатков глутамата в составе белков-предшественников факторов VII, IX, X, протромбина, протеина С и протеина S на последних этапах их синтеза в печени. Не подвергшиеся карбоксилированию формы этих белков неактивны, поэтому дефицит витамина К приводит к нарушению свертывания крови и кровоточивости. Обычно наблюдается увеличение ПВ, однако этот показатель восстанавливается до нормы в смеси нормальной плазмы и плазмы больного в равных соотношениях (см. разд. «Исследование гемостаза», п. **III.Г.7**). К состояниям, при которых обнаруживается дефицит витамина К, относятся холестатические заболевания печени, синдром нарушенного всасывания, лечение антибиотиками, неполноценное питание, прием варфарина. Если госпитализированные больные, неспособные принимать пищу, получают антибиотики, угнетающие флору тонкого кишечника, и не получают витамины, то через 1–2 нед у них может развиться дефицит витамина К.

А. **Препараты витамина К.** К ним относятся витамин K_1 и синтетические водорастворимые производные витамина K_3, которые активируются в печени. Больные с риском развития дефицита витамина К должны получать профилактически либо витамин K_1, либо витамин K_3 в дозе 10 мг внутрь или п/к 3 раза в неделю. Умеренный дефицит обычно устраняют с помощью витамина K_1 или синтетического витамина K_3 в дозе 10–15 мг п/к или в/в 1 раз в сутки в течение 1–3 сут. Тяжелый дефицит, развивающийся при передозировке варфарина или других непрямых антикоагулянтов, следует лечить витамином K_1, назначаемым парентерально (см. разд. «Профилактика и лечение тромбоза», п. **I.В.3**). В редких случаях в/в применение витамина К вызывает

анафилаксию; следовательно, при в/в введении необходимо постоянное и тщательное наблюдение за больным.

Б. Введение свежезамороженной плазмы, 4 дозы в/в, показано при значительном кровотечении. В дальнейшем, если сохраняется кровоточивость и ПВ не уменьшается, плазму применяют по 2 дозы в/в каждые 8–12 ч.

II. Коагулопатии, вызванные заболеваниями печени. Тяжелые заболевания печени сопровождаются снижением синтеза фибриногена, протромбина и факторов свертывания крови V, VII, IX, X и XI. Приобретенная дисфибриногенемия может быть результатом синтеза аномально гликозилированного фибриногена; при этом возможно повышение уровня ПДФ из-за снижения их печеночного клиренса. Нарушения функции факторов гуморального гемостаза иногда осложняются также тромбоцитопенией, вызываемой гиперспленизмом. Кровотечение у больного с заболеванием печени лечить трудно. В данном случае можно рекомендовать парентеральное введение витамина K_1, 10–15 мг п/к или в/в 1 раз в сутки в течение 3 сут, хотя в большинстве случаев это не приносит успеха. Временное улучшение дает заместительная терапия с использованием свежезамороженной плазмы, а при наличии тромбоцитопении показано переливание тромбоцитарной массы.

III. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания развивается вследствие внутрисосудистой активации как системы свертывания крови, так и системы фибринолиза. Лабораторные исследования часто выявляют тромбоцитопению, гипофибриногенемию, повышение уровня ПДФ, увеличение тромбинового времени и АЧТВ. Возможно также развитие микроангиопатического гемолиза. ДВС-синдром сильно варьирует по тяжести клинических проявлений с преобладанием либо кровотечений, либо тромбозов (микроваскулярных или венозных). ДВС-синдром часто сопутствует злокачественным новообразованиям (предстательной железы, легких и других органов), инфекциям (грамотрицательному сепсису, менингококкемии, пятнистой лихорадке Скалистых Гор, некоторым вирусным инфекциям), острым лейкозам (особенно промиелоцитарному), заболеваниям печени, осложнениям при родах, болезням соединительной ткани; ДВС-синдром может также возникнуть в результате обширных ожогов и травм, шока или змеиного укуса. **Основной терапевтический подход при ДВС-синдроме сводится к лечению заболеваний, лежащих в его основе.** Поддерживающая терапия направлена на предупреждение гемодинамических нарушений и гипоксемии. Как антикоагулянтная, так и заместительная терапия факторами гемостаза потенциально опасны; они показаны только при серьезных геморрагических или тромботических осложнениях. Если основным осложнением является кровотечение, то показана трансфузия тромбоцитарной массы, инфузия свежезамороженной плазмы или криопреципитата. Иногда благоприятное действие оказывает гепарин, но в целом его эффективность остается недоказанной. Если гепарин при ДВС-синдроме все же используют, то первоначально назначают в малой дозе – 500 МЕ/ч в виде постоянной в/в инфузии, затем дозу можно постепенно увеличить. В результате применения препарата должно прекратиться кровотечение, возрасти концентрация фибриногена и число тромбоцитов в плазме и снизиться содержание ПДФ. Эффективность профилактического введения гепарина во время индукционной химиотерапии острого промиелоцитарного лейкоза остается спорной (*Br. J. Haematol.* 68:283, 1988; *Blood* 75:2112, 1990).

IV. Приобретенные антикоагулянты – это, как правило, антитела, инги-

бирующие действие специфических факторов свертывания крови, чаще всего VIII или IX; иногда V, XI, XIII или ФфВ. Вопрос о присутствии приобретенных антикоагулянтов возникает в том случае, когда увеличенные ПВ или АЧТВ не поддаются коррекции при смешивании (1:1) плазмы больного и нормальной донорской плазмы (см. разд. «Исследование гемостаза», п. **III.Г.7**). Ингибиторные антитела могут появляться у больных с исходным дефицитом факторов свертывания, при беременности, коллагенозах и лимфопролиферативных заболеваниях. В редких случаях ингибиторы появляются спонтанно у прежде здоровых людей и в результате применения некоторых лекарственных препаратов (пенициллинов, сульфаниламидов, фенитоина или изониазида). Лечение кровотечения у больных с ингибиторами факторов VIII или IX обсуждалось выше (см. разд. «Наследственные коагулопатии», п. **I.Г**). Если эффекта нет, назначают иммуносупрессивную терапию циклофосфамидом, винкристином или преднизоном (*Ann. Intern. Med.* 110:774, 1989). Приобретенная болезнь фон Виллебранда обусловлена либо исходным наличием ингибиторов ФфВ, либо быстрым клиренсом ФфВ, вызванным антителами. Волчаночные антикоагулянты представляют собой антитела, которые неспецифически мешают определению параметров свертывающей системы, зависимых от фосфолипидов; они вызывают не кровотечения, а тромбозы (см. разд. «Тромбоэмболические заболевания», п. **I.Б**).

Тромбоэмболические заболевания

I. Предрасполагающие состояния. Большинство тромбоэмболических заболеваний относятся к идиопатическим, хотя в некоторых случаях причины известны.

А. Наследственный дефицит антитромбина III, протеинов С и S у больных с рецидивирующими тромбозами обнаруживается значительно чаще, чем в популяции в целом. Тем не менее у большинства больных со сниженным уровнем этих белков в плазме риск тромбоэмболических осложнений не увеличен (*Semin. Thromb. Hemost.* 16:158, 1990). В случае остро развивающихся тромбозов, болезней печени или ДВС-синдрома, а также при беременности и во время проведения антикоагулянтной терапии лабораторные тесты для определения содержания антитромбина III, протеина С и протеина S могут быть неточными. Выбор лекарственных средств и длительность терапии зависят в основном от клинических проявлений (см. п. **IV.Б.2**) и в малой степени от выявленных врожденных нарушений гемостаза. Поэтому обследование, направленное на диагностику этих врожденных нарушений проводят только в случаях повторных тромбоэмболий, тромбозов необычной локализации (например подмышечной и брыжеечных вен или вен головного мозга) или семейной предрасположенности к тромбоэмболиям. Беременные с дефицитом антитромбина III, тромбозами в анамнезе или семейной предрасположенностью к тромбозам должны профилактически получать малые дозы гепарина. Заместительная терапия концентратом антитромбина III рекомендуется больным с наследственным дефицитом антитромбина III при развитии у них острого тромбоза, при травме или хирургическом вмешательстве. Постоянная профилактическая антиагрегантная терапия при бессимптомном дефиците протеина С или протеина S малоэффективна.

Б. Волчаночные антикоагулянты выявляются при системной красной волчанке, других нарушениях иммунной системы и инфекционных заболеваниях (например при СПИДе). Их появление может быть также вызвано приемом некоторых лекарственных средств (хлорпромазина, прокаинамида, гидралазина). У больных с волчаночными антикоагулянтами повышается риск артериальных и венозных тромбозов, а также повторных выкидышей.

В. К другим клиническим состояниям, предрасполагающим к тромбоэмболическим осложнениям, относятся беременность, злокачественные новообразования, длительная неподвижность, застойная сердечная недостаточность, а также курение. С приобретенным дефицитом антитромбина III может быть отчасти связано развитие тромбозов у больных с нефротическим синдромом.

II. Профилактическое лечение в отсутствие клинических проявлений может предотвратить тромбоз при некоторых заболеваниях, если риск его высок. Малые дозы гепарина (5000 МЕ п/к каждые 12 ч) снижают частоту венозных тромбозов при остром инфаркте миокарда и застойной сердечной недостаточности и могут быть показаны при полостных хирургических операциях или длительной неподвижности. При этом необходимо учитывать относительные противопоказания к назначению гепарина (табл. 17-1). Профилактическую терапию варфарином всегда назначают после протезирования механических клапанов сердца и иногда при клапанных пороках сердца и мерцательной аритмии (*Chest* 95 [suppl.]:37S, 1989). После некоторых хирургических вмешательств применяют также перемежающуюся пневматическую компрессию ног, что позволяет снизить частоту тромботических осложнений.

III. Острая артериальная окклюзия относится к неотложным состояниям, требующим раннего распознавания и немедленного лечения. Острая окклюзия обычно возникает как результат эмболии либо тромбом из левого предсердия или желудочка, либо фрагментом атеросклеротической бляшки из крупной артерии. Парадоксальная артериальная эмболия венозным тромбом возможна при дефекте межпредсердной перегородки или открытом овальном окне. Симптомы артериальной окклюзии — отсутствие или снижение пульсации, похолодание конечности и острая боль в ней. В случае периферических артериальных тромбозов помимо антикоагулянтной терапии гепарином в полной дозе (см. разд. «Профилактика и лечение тромбоза», п. **I.Б.1**) необходима срочная **хирургическая эмболэктомия или ангиопластика.** Если хирургическое вмешательство невозможно или больной находится в острейшей фазе инфаркта миокарда, то рекомендуется **тромболитическая терапия** (см. гл. 5).

IV. Венозные тромбозы часто встречаются как в амбулаторной практике, так и при лечении больного в стационаре.

А. Тромбофлебит поверхностных вен редко осложняется эмболиями. Его обычно лечат местными согревающими процедурами, рекомендуется придать пораженной конечности возвышенное положение и иммобилизовать ее. Помимо этого можно назначить аспирин.

Б. Тромбоз глубоких вен более сложен для диагностики и лечения; он сопряжен с высоким риском тромбоэмболии легочной артерии.

1. Диагностика. Из-за неспецифичности проявлений тромбоза глубоких вен этот диагноз всегда должен быть подтвержден результатами инвазивных или неинвазивных методов исследования. Наиболее достоверным диагностическим методом в этом случае является контрастная **венография**, но, к сожалению, в 5—10% случаев после ее проведения развивается флебит (*Radiology* 165:113, 1987). Неинва-

Таблица 17-1. Относительные противопоказания к антикоагулянтной терапии

Активное кровотечение (например из острой пептической язвы)
Повышенная кровоточивость (например гемофилия, тромбоцитопения)
Неконтролируемая артериальная гипертония
Геморрагический инсульт
Ранний период после операции или инвазивного вмешательства (например артериальной или люмбальной пункции)
Перикардит или гидроперикард
Тяжелая травма
Беременность (в первую очередь противопоказан варфарин)
Подверженность падениям (например больные пожилого возраста или ослабленные)
Невозможность лабораторного контроля за терапией
Невыполнение больным назначений врача

зивный метод **импедансной плетизмографии** характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике окклюзий проксимальных вен (подвздошных, бедренных и подколенных) и может применяться в амбулаторных условиях (*Surg. Clin. North Am.* 70:143, 1990). К наиболее точным неинвазивным методам диагностики проксимальных тромбозов относится **дуплексное сканирование сосудов**, но с его помощью трудно обнаружить изолированные тромбы вен голеней (*Arch. Intern. Med.* 149: 1731, 1989). Если неинвазивными методами тромбоз глубоких вен выявить не удается, то этот отрицательный результат должен быть подтвержден либо контрастной венографией, либо повторными неинвазивными исследованиями, проводимыми на протяжении 10–14 суток. Контрастную венографию следует проводить при сомнительных результатах неинвазивного исследования.

2. **Лечение.** Изолированные тромбозы вен голеней, как правило, сопряжены с малым риском эмболий и не требуют антикоагулянтной терапии. Однако в 20% случаев нелеченых тромбозов вен голеней отмечено распространение тромбов на проксимальные вены. Поэтому, если антикоагулянтная терапия не проводится, то неинвазивные исследования следует повторить через 2–3 сут после установления диагноза и дополнительно несколько раз в течение последующих 2 нед. Больным с проксимальным тромбозом глубоких вен, обнаруженным как инвазивными, так и неинвазивными методами, назначают немедикаментозное лечение (см. п. **IV.А**) и антикоагулянтную терапию гепарином в виде постоянных в/в инфузий (см. разд. «Профилактика и лечение тромбоза», п. **I.Б.1**). Лечение гепарином продолжают в течение 48 ч после достижения терапевтического уровня ПВ (см. разд. «Профилактика и лечение тромбоза», п. **I.В.1**) по крайней мере на протяжении 5 сут (*N. Engl. J. Med.* 322:1260, 1990). На 1–3 сут гепаринотерапии назначают непрямой антикоагулянт варфарин; лечение варфарином продолжают в течение 3–6 мес в зависимости от риска повторных тромбозов и кровотечений. В качестве эффективной альтернативы лечению варфарином используют п/к введение поддерживающих доз гепарина как метод антикоагулянтной терапии во время беременности или в

случае, когда тщательное наблюдение за больным невозможно (*Ann. Intern. Med.* 107:441, 1987). Фибринолитическая терапия способствует растворению тромба, благодаря чему снижается частота постфлебитического синдрома. Однако тромболитические средства не рекомендуется использовать в повседневной практике для лечения острого венозного тромбоза, поскольку их долгосрочный терапевтический эффект не доказан, а создаваемый риск геморрагических осложнений достаточно высок (*Arch. Intern. Med.* 149: 1841, 1989). Больным с рецидивирующим тромбозом глубоких вен назначают варфарин на длительное время, возможно, постоянно (*Prog. Hemost. Thromb.* 9:1, 1989). В случаях, когда лечение варфарином оказалось неэффективным, для предупреждения повторных венозных тромбозов проводят длительную терапию поддерживающими дозами гепарина п/к. В указанных случаях обычно выявляются онкологические или другие заболевания, предрасполагающие к тромбозам.

В. Тромбоэмболия легочной артерии – опасное осложнением тромбоза глубоких вен. Методы диагностики и лечения обсуждаются в гл. 10.

Профилактика и лечение тромбоза

I. Антикоагулянты. Прежде чем применять антикоагулянты, необходимо сопоставить создаваемый ими риск кровотечений с риском тромбоза или эмболии в их отсутствие. Следует своевременно выявлять относительные противопоказания к лечению этими средствами (табл. 17-1), во избежание опасных для жизни кровотечений. Окончательное решение о том, назначать или не назначать антикоагулянты, всегда должно быть индивидуализированным.

А. Меры предосторожности. Получающих антикоагулянты следует предупредить о необходимости сообщать лечащему врачу о любых признаках кровоточивости. Проведение инвазивных процедур и в/м инъекций должно быть сведено к минимуму; нельзя назначать также нестероидные противовоспалительные средства. Рекомендуется периодически определять гематокрит и исследовать кал на скрытую кровь. В случае кровотечения необходимо срочно определить ПВ, АЧТВ, гематокрит и число тромбоцитов. Кровотечения, возникающие в ходе терапии антикоагулянтами, позволяют предполагать скрытый патологический процесс, например опухоль, что создает необходимость в дальнейших диагностических исследованиях.

Б. Гепарин – это природный гликозаминогликан, который активирует антитромбин III. Гепарин применяют парентерально; сразу же после введения он вызывает увеличение тромбинового времени, АЧТВ и, в меньшей степени, ПВ. Период полувыведения гепарина из периферической крови составляет приблизительно 60–90 мин; этот показатель повышается при тяжелых заболеваниях печени. Гепарин не проникает через плаценту.

1. Применение. Терапию гепарином начинают с насыщающей дозы 5000 МЕ в/в струйно, затем переходят на поддерживающую дозу (1000–2000 МЕ/ч), вводимую в виде непрерывной в/в инфузии. Обычно 25 000 МЕ гепарина разводят в 500 мл 5% глюкозы или физиологического раствора; **содержание гепарина в растворе не должно превышать 25 000 МЕ**, чтобы избежать передозировки

препарата в случае неисправности дозатора. Скорость инфузии должна регулироваться по величине АЧТВ, измеряемого перед началом терапии гепарином и каждые 4—6 ч во время ее проведения. Время образования сгустка должно превышать норму в 1,5—2,0 раза, составляя обычно 50—80 с. У большинства больных этот эффект достигается при скорости инфузии 800—1600 МЕ/ч. При введении гепарина п/к следует подобрать такую дозу препарата, чтобы АЧТВ через 6 ч после введения превышало норму в 1,5—2,0 раза, и продолжать поддерживающую терапию. Для достижения необходимого антикоагулянтного эффекта обычно вводят 7500—15 000 МЕ гепарина п/к каждые 12 ч.

2. **Тромбоцитопения, вызванная гепарином.** Через 2—10 сут гепаринотерапии обычно возникает незначительная тромбоцитопения. Как правило, уровень тромбоцитов при этом остается выше 100 000 в 1 мкл, и лечение гепарином может быть продолжено. Однако иногда через 6—14 сут в/в или п/к введения гепарина возникает тяжелая тромбоцитопения, очевидно, иммунного происхождения. При повторном назначении гепарина больным, получавшим его ранее, через несколько часов или суток может развиться тяжелая тромбоцитопения, которая парадоксально сочетается с артериальными тромбозами. У всех больных, получающих гепарин, необходимо периодически определять число тромбоцитов; при возникновении тяжелой тромбоцитопении введение гепарина прекращают. Поскольку у больных с тромбоцитопенией, возникшей на фоне лечения гепарином, возможны артериальные тромбозы, тромбоцитарную массу следует применять только в случае крайней необходимости (*Annu. Rev. Med.* 40:31, 1989).
3. **Отмена гепарина** приводит к обратному развитию вызванного им состояния гипокоагуляции; обычно эффект препарата исчезает через несколько часов после прекращения инфузии. В редких случаях, когда необходимо быстро прекратить антикоагулянтное действие гепарина, назначают протамина сульфат. Препарат вводят в/в медленно, не более 50 мг в течение 10 мин, причем дозу рассчитывают в соответствии с содержанием циркулирующего гепарина: 1 мг протамина способен нейтрализовать около 100 МЕ гепарина. При назначении протамина через 30—60 мин после струйного введения гепарина достаточно примерно 0,5 мг препарата на каждые 100 МЕ гепарина. Если гепарин введен в виде продолжительной в/в инфузии, дозу протамина рассчитывают таким образом, чтобы нейтрализовать половину дозы гепарина, введенной в течение последнего часа. За исключением экстремальных случаев доза протамина не должна превышать 100 мг. Действие протамина контролируют путем определения АЧТВ сразу после введения препарата. Следует учитывать, что изредка протамин вызывает угрожающую жизни анафилактическую реакцию, в частности, у больных диабетом, получавших ранее протаминовые препараты инсулина (*N. Engl. J. Med.* 320:886, 1989).

В. Варфарин препятствует витамин К-зависимому карбоксилированию в печени (см. разд. «Приобретенные коагулопатии», п. I). Хотя варфарин начинает действовать позже, чем гепарин, при длительном амбулаторном лечении он обладает преимуществами. После начала терапии варфарином активность витамин К-зависимых факторов свертывания снижается приблизительно до половины исходного уровня в течение следующих промежутков времени: фактора VII — за 6 ч, фактора IX —

за 24 ч, фактора X и протромбина — за 48 ч. ПВ обычно увеличивается менее чем за 48 ч благодаря истощению фактора VII, но для достижения необходимого терапевтического антикоагулянтного эффекта может потребоваться еще несколько суток. Варфарин проникает через плаценту и может вызвать гибель плода.

1. **Применение.** Прием варфарина обычно начинают с 10 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 2 суток; в последующем суточные дозы препарата регулируют до стабилизации ПВ в необходимых пределах. ПВ зависит от дозы варфарина, принятого за последние 24–48 ч. Поскольку ПВ сильно варьирует, для стандартизации антикоагулянтной активности варфарина было разработано международное нормализованное соотношение. В большинстве случаев оно составляет 2,0–3,0, что обычно соответствует 1,3–1,5 величины исходного ПВ и считается показателем терапевтического эффекта (*Chest* 95 [suppl.]:37S, 1989). У больных с протезированными механическими клапанами сердца следует поддерживать ПВ в 1,5 раза выше исходного (*N. Engl. J. Med.* 322:428, 1990). Поддерживающая доза варфарина широко варьирует у отдельных больных и обычно находится в пределах от 2 до 15 мг/сут. После подбора поддерживающей дозы ПВ следует определять каждые 2 нед, однако у больных, плохо поддающихся терапии, ПВ определяют чаще.
2. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и токсическое действие.** Поддерживающее антикоагулянтное действие варфарина зависит от содержания в пище и всасывания витамина K, а также от метаболизма варфарина в печени. Некоторые лекарственные вещества, вытесняя варфарин из комплексов с альбумином сыворотки, повышают его антикоагулянтное действие; другие активируют микросомные ферменты печени, что ускоряет деградацию варфарина и тем самым снижает его действие (табл. 17-2). Любое воздействие на функцию печени или биодоступность витамина K (например дисбактериоз кишечника или изменение содержания витамина K в пище) влияет на гемостатический баланс и может приводить к смертельным геморрагическим или тромботическим осложнениям. Поэтому при любых изменениях терапии или диеты необходимо определять ПВ и соответственно корректировать дозу варфарина. Крайне редко при лечении варфарином наблюдаются некрозы кожи, обусловленные тромбозом микрососудистого русла; они возможны через 3–10 сут после начала приема препарата. Несколько таких случаев описано у больных с дефицитом протеина C (*Semin. Thromb. Hemost.* 16:169, 1990).
3. **Обратимость действия.** Через несколько суток после отмены варфарина ПВ постепенно возвращается к нормальному уровню. Этот процесс можно ускорить назначением витамина K_1 в дозе 2,5–10,0 мг п/к или в/в, что обычно приводит к нормализации ПВ в течение 24 ч. Некоторым больным приходится назначать более высокие дозы (25–50 мг), но в течение нескольких суток после этого бывает трудно возобновить терапию непрямыми антикоагулянтами. В/в витамин K следует вводить медленно, со скоростью, не превышающей 1 мг/мин. Синтетические производные витамина K_3 не блокируют антикоагулянтное действие варфарина, и поэтому их назначение нецелесообразно. Больным с тяжелым геморрагическим синдромом, у которых необходимо немедленно прекратить антикоагулянтное действие варфарина, назначают свежезамороженную плазму, 2–4 дозы в/в.

Таблица 17-2. Средства, взаимодействующие с варфарином

Усиливают антикоагулянтное действие (увеличивают ПВ)	Ослабляют антикоагулянтное действие (уменьшают ПВ)
Алкоголь[a]	Алкоголь[a]
Аллопуринол	Антацидные препараты
Амиодарон	Барбитураты
Анаболические стероиды	Галоперидол
Клофибрат	Глюкокортикоиды
L–тироксин	Гризеофульвин
Метилдофа	Пероральные контрацептивы
Метронидазол	Ранитидин
Нестероидные противовоспалительные средства	Рифампин
	Холестирамин
Производные сульфонилмочевины	
Пропилтиоурацил	
Ранитидин	
Сульфаниламиды	
Тамоксифен	
Трициклические антидепрессанты	
Фенитоин	
Фенотиазины	
Хинидин	
Хлорамфеникол	
Циметидин	

[a] Может как увеличивать, так и уменьшать ПВ.

II. **Тромболитическая терапия** с применением урокиназы, стрептокиназы или алтеплазы показана некоторым больным с острым инфарктом миокарда, тромбоэмболией легочной артерии, проксимальным тромбозом глубоких вен или периферической артериальной окклюзией. Схема лечения зависит от заболевания и применяемого препарата (*N. Engl. J. Med.* 318:1512, 1988). Противопоказания и методы проведения тромболитической терапии при инфаркте миокарда и тромбоэмболии легочной артерии обсуждаются соответственно в гл. 5 и 10.

18 Анемии и трансфузионная терапия

Д. Гэйлени

Сокращения:

АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ОЦК	объем циркулирующей крови
ПВ	протромбиновое время
РИ	ретикулоцитарный индекс
СЭО	средний эритроцитарный объем
Hb	гемоглобин
Ht	гематокрит
Rh	резус

Методы обследования

Анемии широко распространены; их причиной может быть патология эритроцитов, костного мозга либо системное заболевание. Термин «анемия» означает снижение количества циркулирующих эритроцитов; общепринятые критерии этого состояния — Hb < 120 г/л (Ht < 36%) у женщин и Hb < 140 г/л (Ht < 42%) у мужчин.

I. **Клинические проявления** зависят от этиологии, выраженности и скорости развития анемии. Сопутствующие заболевания, в частности болезни сердца и легких, усугубляют тяжесть анемии. Как правило, при Hb < 70 г/л появляются признаки тканевой гипоксии (утомляемость, головная боль, одышка, головокружение, стенокардия). При тяжелой анемии отмечаются бледность и компенсаторная тахикардия. Даже тяжелая анемия может хорошо переноситься, если она развивается постепенно.

II. **Анамнез и физикальное исследование** исключительно важны, поскольку анемия может быть признаком системного заболевания. Следует выяснить, есть ли семейная предрасположенность к анемии, принимал ли больной какие-либо препараты или алкоголь, есть ли возможный источник кровопотери. Наличие лимфаденопатии, увеличения печени и селезенки, желтухи, болей в костях, неврологических нарушений и крови в кале помогает установить диагноз.

III. **Лабораторное обследование** включает определение Hb, Ht, ретикулоцитов, объема эритроцитов и исследование мазка периферической крови.

А. Уровень гемоглобина и гематокрит — показатели общего количества эритроцитов, но при интерпретации этих показателей следует учитывать ОЦК. Сразу после острой кровопотери Hb остается нормальным, так как для восстановления ОЦК требуется некоторое время. При беременности, напротив, Hb обычно снижен, несмотря на нормальное общее количество эритроцитов, что объясняется повышением ОЦК.

Б. Содержание ретикулоцитов отражает скорость продукции эритроцитов и служит показателем ответа костного мозга на анемию. Содержание ретикулоцитов обычно выражают в процентах от числа эритроцитов. РИ вычисляется с поправкой на тяжесть анемии и отражает реакцию на нее костномозгового кроветворения.

РИ = 0,5 × (уровень ретикулоцитов × Ht больного/нормальный Ht)

Таблица 18-1. Классификация анемий, основанная на кинетике эритроидных клеток

I. Анемии, вызванные сниженной продукцией эритроцитов (низкий РИ)
   А. Анемии с низким СЭО
      1. Железодефицитная анемия
      2. Талассемия
      3. Анемия при хронических заболеваниях
      4. Сидеробластная анемия
      5. Свинцовая интоксикация
   Б. Анемии с высоким СЭО
      1. Мегалобластная
         а. B_{12}-дефицитная
         б. Фолиеводефицитная
         в. Лекарственная
      2. Анемия, обусловленная алкоголизмом
      3. Миелодиспластический синдром
      4. Анемия при гипотиреозе
   В. Анемии с нормальным СЭО
      1. Апластическая анемия
      2. Анемия при хронических заболеваниях
      3. Анемия при хронической почечной недостаточности
      4. Анемия при эндокринных нарушениях
      5. Сидеробластная анемия
      6. Анемия, обусловленная инфильтрацией костного мозга (миелофтиз)

II. Анемии, вызванные повышенным разрушением эритроцитов (высокий РИ)
   А. Геморрагическая
   Б. Наследственные гемолитические анемии
      1. Гемоглобинопатии (например серповидноклеточная анемия, гемоглобинопатия HbSC)
      2. Ферментная недостаточность эритроцитов (например глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы)
      3. Структурные аномалии белков эритроцитов (например наследственный микросфероцитоз)
   В. Приобретенные гемолитические анемии
      1. Иммунного генеза
         а. С неполными тепловыми агглютининами
         б. С полными холодовыми агглютининами
      2. Лекарственные
      3. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
      4. Микроангиопатическая гемолитическая анемия
      5. Травматический (механический) гемолиз
      6. Болезни печени
      7. Гиперспленизм

РИ выше 2–3% соответствует адекватному ответу костного мозга на анемию, меньшая величина говорит о подавлении кроветворения.

В. Средний эритроцитарный объем используется для классификации анемий на микроцитарную, нормоцитарную и макроцитарную: с пониженным, нормальным или повышенным СЭО соответственно. В норме СЭО составляет 80–98 мкм^3. Для правильной интерпретации СЭО

необходимо исследование мазка периферической крови, поскольку: (1) одновременное наличие клеток малого и большого объема создает представление о нормальном размере эритроцитов; (2) включение в подсчет ретикулоцитов, имеющих большие размеры, чем зрелые эритроциты, ведет к завышению СЭО и (3) эритроидные клетки аномальных размеров могут присутствовать в столь малом количестве, что не влияют на вычисляемый СЭО. **Эритроцитометрическая кривая** используется для оценки анизоцитоза (вариабельности размеров эритроцитов) и полезна в дифференциальной диагностике анемий с близкими значениями СЭО. Например, как для талассемии, так и для железодефицитной анемии характерен низкий СЭО, но при талассемии форма кривой нормальная, а при железодефицитной анемии – расширенная.

Г. **Исследование мазка периферической крови** имеет решающее значение в диагностике анемий. При приготовлении мазков не должно возникать артефактов. Морфологию эритроцитов лучше изучать в той части мазка, где они расположены в один слой и лишь соприкасаются друг с другом. Важно выявить специфические нарушения морфологии эритроцитов (обсуждаемые при рассмотрении отдельных типов анемии), а также изменения структуры и количества лейкоцитов и тромбоцитов. Исследование мазка периферической крови нередко позволяет установить окончательный диагноз или значительно сузить выбор из возможных нозологических форм, для разграничения которых используют дополнительные исследования.

Д. **Дополнительные исследования,** по возможности, проводят до гемотрансфузии.

IV. **Классификация анемий.** Существует много классификаций анемий. Одна из них (табл. 18-1) основана на РИ; определение СЭО и исследование мазков периферической крови оказывает дополнительную помощь в диагностике. В основе анемии может лежать несколько факторов, например алкоголизм в сочетании с желудочно-кишечным кровотечением, неполноценным питанием, заболеванием печени. В случаях, когда терапия не дает эффекта либо происходит необъяснимое ухудшение стабильного ранее течения анемии, необходимо искать дополнительные причины заболевания.

Анемии, вызванные сниженной продукцией эритроцитов

Снижение РИ говорит либо об угнетении продукции эритроцитов, либо о неэффективном эритропоэзе.

I. **Дефицит железа** – широко распространенное состояние. В США 90% случаев наблюдается у женщин. Вслед за менструальной кровопотерей, вторая ведущая причина дефицита железа у взрослых – кровопотеря через желудочно-кишечный тракт; для выявления источника кровопотери либо скрыто протекающих опухолевых процессов проводят рентгенографическое и эндоскопическое исследования. Снижение всасывания железа (при целиакии, постгастрэктомическом синдроме) или повышение потребности в железе (во время беременности, лактации, в грудном возрасте) тоже могут приводить к дефициту железа.

А. **Анамнез и физикальное исследование.** В первую очередь следует вы-

явить источник кровопотери (мелена, меноррагии). При тяжелой железодефицитной анемии бывают извращенные вкусовые пристрастия — употребление в пищу льда, крахмала и глины; в 5—10% случаев наблюдается спленомегалия; изредка отмечается койлонихия (ложкообразные ногти). Дефицит железа может также сочетаться с глосситом, дисфагией, мембранозным эзофагитом (синдром Пламмера—Винсона).

Б. Лабораторные данные. При небольшом дефиците железа СЭО обычно нормальный. При нарастании дефицита железа возрастает анизоцитоз, появляются гипохромные микроцитарные клетки. Далее происходит снижение СЭО и развивается анемия. Анализ мазка периферической крови позволяет выявить также пойкилоцитоз с уродливыми формами эритроцитов, иногда — мишеневидные эритроциты. Возможно повышение числа тромбоцитов. Для подтверждения диагноза нужно оценить запасы железа в организме, что можно сделать косвенным образом — по уровню ферритина в сыворотке.

1. **Уровень сывороточного ферритина** ниже 12 мкг% (норма — от 12 до 300 мкг%) указывает на малый запас железа в организме. Ферритин — белок острой фазы воспаления, поэтому при воспалении, заболеваниях печени и опухолях его содержание может быть нормальным, несмотря на снижение запасов железа. В целом, уровень ферритина, превышающий 200 мкг%, свидетельствует (независимо от сопутствующих заболеваний) о достаточном запасе железа. При железодефицитной анемии содержание сывороточного железа, как правило, низкое (< 60 мкг%), а общая железосвязывающая способность сыворотки повышена (> 360 мкг%), но эти показатели подвержены колебаниям и потому относятся к менее достоверным индикаторам дефицита железа.
2. **Уровень протопорфирина эритроцитов** при дефиците железа, как правило, повышен.
3. **Трепанобиопсия костного мозга** с отрицательным результатом ее гистохимического анализа на железо является прямым доказательством дефицита железа в организме, но этот тест редко используют для диагностики.

В. Для **лечения** железодефицитной анемии необходимо выявить ее причину и восполнить запасы железа в организме. Последнее достигается назначением препаратов железа внутрь либо парентерально; обычное поступление железа с пищей способно лишь восполнить его суточную нормальную потерю. После начала лечения количество ретикулоцитов резко возрастает уже через 5—10 сут, а Hb поднимается на протяжении 1—2 мес. Низкая эффективность терапии чаще всего обусловлена тем, что больной не принимает препараты, однако могут играть роль и другие факторы: нарушение всасывания, продолжающаяся кровопотеря или полиэтиологический характер анемии.

1. **Препараты железа для приема внутрь.** Прием сульфата железа, 325 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 6 мес, обычно излечивает анемию и восстанавливает запасы железа. На фоне этой терапии приблизительно у 25% больных возникают желудочно-кишечные нарушения, в частности запоры, спазмы кишечника, понос и тошнота. Побочное действие препаратов железа можно уменьшить, назначая их в начале лечения 1 раз в сутки во время еды. Другие средства для лечения железодефицитной анемии — глюконат или фумарат железа. Препараты пролонгированного действия или покрытые оболочкой плохо всасываются, поэтому их не назначают.

2. **Парентеральное введение** препаратов железа показано больным, у которых (1) значительно нарушено всасывание (воспалительные заболевания кишечника, синдром нарушенного всасывания), (2) повышена потребность в железе, для удовлетворения которой недостаточно приема препаратов внутрь, или (3) имеется непереносимость препаратов железа для приема внутрь. Парентеральное введение препаратов железа обычно не ускоряет коррекции анемии по сравнению с приемом их внутрь. Для парентеральной терапии чаще всего используют железа декстран: он может применяться как в/м, так и в/в. Подсчет необходимого количества препарата производят по следующей формуле:

Железо (мг) =
= (нормальный Hb – Hb больного) × вес (кг) × 0,221 + 1000

Это количество способно восстановить уровень эритроцитов и создать запас железа в организме, равный 1000 мг. Обычная схема назначения препарата – 1 мл (50 мг) в/м с попеременным введением в большую ягодичную мышцу с каждой стороны ежедневно. Рекомендуемая доза для в/в введения не превышает 2 мл в сутки. Инъекции нередко болезненны, возможно образование синяков. Имеются данные, что в/в введение полной дозы декстрана железа не приводит к повышению частоты осложнений (*Int. J. Gynecol. Obstet.* 26:235, 1988). В/в введение препаратов железа может осложниться флебитом. Как при в/м, так и в/в введении препарата изредка возникают анафилактические реакции, поэтому перед началом терапии необходима проба с 0,5 мл препарата, при этом нужно иметь наготове адреналин и дифенгидрамин. В редких случаях на 4–10 сут лечения возникают отсроченные реакции: артралгия, миалгия, лихорадка, спленомегалия и лимфаденопатия.

II. **Мегалобластные анемии** – это сборная группа заболеваний, характеризующихся изменениями морфологии клеток костного мозга и других быстро делящихся клеток вследствие нарушения синтеза ДНК. Более 90% случаев обусловлены дефицитом фолиевой кислоты и витамина B_{12}, остальные вызваны приемом лекарственных средств, таких как содержащие серу препараты, метотрексат и гидроксимочевина. Распространенность лекарственной мегалобластной анемии возрастает. **Дефицит фолиевой кислоты** может развиться в течение нескольких месяцев; чаще всего причинами являются: (1) пониженное ее потребление (алкоголизм), (2) пониженное всасывание, (3) прием пероральных контрацептивов и противосудорожных препаратов и (4) повышенная утилизация (гемолитическая анемия, беременность). **Дефицит витамина B_{12}** развивается на протяжении нескольких лет, так как ежедневная потребность в витамине B_{12} очень незначительна по сравнению с его запасами в организме. К причинам недостаточности витамина B_{12} относятся (1) пернициозная анемия, (2) резекция желудка, (3) недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы, (4) кишечный дисбактериоз, (5) воспаление или резекция подвздошной кишки и (6) кишечные гельминтозы.

А. Анамнез и физикальное исследование. Преобладают симптомы анемии, хотя могут также наблюдаться глоссит, желтуха и спленомегалия. Дефицит витамина B_{12} приводит к снижению вибрационной и проприоцептивной чувствительности, атаксии, парестезиям, нарушениям сознания и деменции. Неврологические симптомы могут возникать в отсутствие анемии и не поддаваться полному излечению.

Б. Лабораторные данные. СЭО обычно повышен, эритроцитометрическая кривая сдвинута вправо. Иногда отмечается лейкопения и тромбоцитопения. Исследование мазков периферической крови обычно выявляет анизоцитоз, пойкилоцитоз, полиморфноядерные лейкоциты с пятью и более ядерными сегментами (гиперсегментированные), а также макроциты, которые появляются за несколько месяцев до анемии. Нередко возрастает уровень лактатдегидрогеназы и билирубина сыворотки, что служит отражением неэффективного эритропоэза.

1. У этой категории больных следует определять **содержание витамина B_{12} и фолиевой кислоты.** Содержание фолата в эритроцитах — более точный показатель запасов фолата в организме, чем его количество в сыворотке, особенно если к моменту исследования начата терапия фолиевой кислотой. При уровне витамина B_{12} ниже 100 пг/мл (норма — 200–900 пг/мл) почти всегда имеются клинические проявления. Иногда терапия, направленная на устранение дефицита витамина B_{12}, оказывается эффективной у больных с симптомами мегалобластной анемии и нормальным содержанием витамина B_{12}.
2. **Определение метилмалоновой кислоты и гомоцистеина** в сыворотке показано в случаях, когда данные об уровне витамина B_{12} или фолата противоречивы. При дефиците витамина B_{12} повышены концентрации как метилмалоновой кислоты, так и гомоцистеина, а при дефиците фолиевой кислоты — только гомоцистеина.
3. **Проба Шиллинга** используется при дефиците витамина B_{12} для диагностики пернициозной анемии.
4. **Трепанобиопсия костного мозга** бывает необходима для исключения миелодиспластического синдрома или гемобластоза, поскольку изменения в мазках периферической крови при мегалобластной анемии и указанных состояниях сходны.

В. Лечение направлено в первую очередь на устранение причины дефицита и затем на его восполнение.

1. **Фолиевую кислоту** назначают в дозе 1 мг внутрь 1 раз в сутки вплоть до нормализации уровня фолата.
2. **Дефицит витамина B_{12}** корректируют с помощью цианкобаламина. Типичная схема лечения следующая: препарат в дозе 1000 мкг вводят в/м 1 раз в сутки в течение 7 сут, а затем — в той же дозе 1 раз в неделю на протяжении 1–2 мес. При длительном поддерживающем лечении доза витамина B_{12} составляет 1000 мкг/мес. В ходе терапии должно возрасти количество ретикулоцитов, достигнув пика к концу первой недели. Hb повышается через 6–8 нед. У 1/3 больных одновременно имеется дефицит железа, и именно это — обычная причина неэффективности лечения. **Мегалобластную анемию не следует лечить фолиевой кислотой эмпирически,** поскольку анемия, обусловленная нераспознанным дефицитом витамина B_{12}, при этом частично излечивается, но неврологические симптомы прогрессируют.

III. Анемия при хронических заболеваниях. У больных с воспалительными процессами, опухолями, аутоиммунными нарушениями и хроническими инфекциями часто бывает анемия; обычно она развивается через несколько месяцев болезни. В основе анемии лежит нарушение мобилизации запасов железа, низкий уровень эритропоэтина или снижение продолжительности жизни эритроцитов.

А. Лабораторные данные. Типична умеренная нормоцитарная нормох-

ромная анемия. При исследовании мазков периферической крови морфологических изменений не наблюдается, возможен микроцитоз.

1. **Сывороточное железо и общая железосвязывающая способность** обычно понижены, насыщение трансферрина > 10%.
2. **Ферритин,** как правило, остается нормальным, но будучи белком острой фазы воспаления, может быть и повышен.

Б. Лечение направлено на основное заболевание и устранение факторов, вызывающих анемию, таких как недостаточное питание или прием лекарственных средств, угнетающих функцию костного мозга. В настоящее время исследуется действие эритропоэтина при анемиях, связанных с онкологическими и воспалительными заболеваниями.

IV. Анемия при хронической почечной недостаточности обусловлена главным образом снижением продукции эритропоэтина. Дополнительный вклад вносят такие факторы, как недостаточное питание, кровопотеря, гемолиз и «уремические токсины».

А. Лабораторные данные. Уровень Hb обычно 50—80 г/л, СЭО — в пределах нормы. В мазках периферической крови обнаруживаются нормоцитарные, нормохромные клетки и акантоциты, иногда — гиперсегментированные полиморфноядерные лейкоциты.

Б. Проблема **лечения** анемии при хронической почечной недостаточности была в значительной мере решена после получения рекомбинантного человеческого эритропоэтина (*Semin. Dialysis* 3:112, 1990). Эритропоэтин назначают при наличии симптомов анемии как больным, еще не нуждающимся в гемодиализе, так и на поздних стадиях хронической почечной недостаточности. При назначении эритропоэтина исчезают такие симптомы, как утомляемость, плохой аппетит, апатия, нарушения сна, депрессия, снижение либидо. Больные с исходным уровнем Ht > 30% хуже поддаются лечению.

1. **Способ введения.** Эритропоэтин вводят в/в (на гемодиализе) или п/к (до гемодиализа или на перитонеальном диализе). Начальная доза, обеспечивающая подъем Ht до 30%, обычно 50—150 МЕ/кг 3 раза в неделю; средняя доза, необходимая для поддержания Ht, — 75 МЕ/кг 3 раза в неделю; однако в 10% случаев приходится использовать большие дозы, — до 200 МЕ/кг. Применяют также п/к введение препарата 1 раз в неделю. Эффективность терапии снижается при дефиците железа и воспалительных заболеваниях.
2. **Побочные эффекты эритропоэтина**
   - **а. Дефицит железа** может развиться из-за повышенной мобилизации его запасов: вероятность этого возрастает, если до начала терапии уровень ферритина ниже 100 мкг%. В таких случаях рекомендуется прием сульфата железа, 325 мг 3 раза в сутки во время еды. Для поддержания или восстановления запасов железа прибегают также к в/в введению декстрана железа.
   - **б. Артериальная гипертония** может возникнуть или прогрессировать по мере роста Ht, особенно если исходный Ht < 20%. Около 25% больных нуждаются в назначении или коррекции гипотензивной терапии. Описаны судорожные припадки на фоне лечения эритропоэтином: часто они вызваны подъемом Ht и АД.

V. Талассемии относятся к наследственным заболеваниям и характеризуются снижением синтеза либо α-, либо β-цепей молекулы гемоглобина. Заболевание чаще всего встречается у выходцев из Средиземноморья, Индии, Ближнего Востока, Китая и Юго-Восточной Азии. При β-талассемии снижается продукция β-цепей глобина, тогда как синтез α-цепей остается нормальным. Избыток α-цепей формирует нерастворимые тетра-

меры в эритроцитах, что вызывает повреждение их клеточной мембраны, неэффективный эритропоэз и гемолитическую анемию. При α-талассемии образующиеся из β-цепей тетрамеры более растворимы, что объясняет и более легкое течение этой формы заболевания.

А. Классификация талассемий проводится по выраженности анемии, включая ее клинические проявления, и аномалий генов глобина (в нормальной клетке содержится четыре гена, контролирующих синтез α-цепи, и два гена, контролирующих синтез β-цепи).

1. **Малая талассемия** обусловлена снижением функции одного-двух α- или одного β-глобинового гена. Заболевание протекает бессимптомно с умеренной гипохромией эритроцитов и микросфероцитарной анемией (Hb > 100 г/л).
2. **Промежуточная талассемия** обусловлена умеренной дисфункцией трех α-глобиновых генов (гемоглобинопатия Н) или обоих β-глобиновых генов. Клинические проявления выражены нерезко (Hb 50–80 г/л) и обычно не требуют трансфузионной терапии.
3. **Большая талассемия** обусловлена тяжелой дисфункцией обоих β-глобиновых генов. Анемия протекает тяжело, для поддержания жизни требуются переливания крови. Делеция всех четырех α-глобиновых генов вызывает водянку плода.

Б. Анамнез и физикальное исследование. Главное в анамнезе — случаи анемии в семье больного. При большой талассемии часто наблюдаются спленомегалия и аномалии скелета, связанные с очагами экстрамедулярного кроветворения.

В. Лабораторные данные. СЭО снижен, но эритроцитометрическая кривая не изменена. В мазке периферической крови можно видеть микроциты, гипохромные эритроциты разной формы (пойкилоцитоз), а также мишеневидные эритроциты и клетки эритроидного ряда, содержащие ядро (нормоциты). Диагностике помогает электрофоретический анализ гемоглобина. При малой талассемии важно избежать ошибочного диагноза железодефицитной анемии.

Г. Основу терапии составляют гемотрансфузии в количествах, необходимых для поддержания жизни, повышения физической активности и предупреждения деформаций скелета. При тяжелой талассемии большой объем трансфузий ведет к перенасыщению тканей железом, что может оказаться причиной застойной сердечной недостаточности, нарушения функции печени, снижения толерантности к глюкозе и вторичного гипогонадизма вследствие отложения железа в гипоталамусе. Хелатные соединения, способные выводить железо из организма, в частности дефероксамина мезилат, служат средствами профилактики этих осложнений (см. п. **У.Г.3**).

1. **Трансфузии.** При Hb ≥ 80 г/л деформации скелета не развиваются. Такого уровня можно достичь переливанием эритроцитарной массы (1 доза каждые 2–3 нед или 2 дозы 1 раз в месяц). При частых гемотрансфузиях **эритроцитарную массу** вводят через лейкоцитарный фильтр (см. разд. «Трансфузионная терапия»).
2. **Спленэктомия** — способ устранить основной источник экстраваскулярного гемолиза. Из-за повышенного риска сепсиса спленэктомия не показана в возрасте до 5–6 лет. За 1 мес до операции вводят пневмококковую вакцину; больных следует предупредить, что в случае лихорадки нужно быстро обратиться за медицинской помощью, а если эта помощь задерживается, начать прием ампициллина в таблетках по 250 мг. При появлении лихорадки после спленэкто-

мии назначают антибиотики широкого спектра действия в/в, пока не будут получены результаты посева.

3. **Терапия хелирующими средствами** направлена на выведение избытка железа. Используют дефероксамина мезилат, который вводят п/к в виде длительных (по несколько часов) ежедневных инфузий. Своевременно (в возрасте до 5 лет) начатая терапия позволяет предупредить гемосидероз органов. Остается неясным, можно ли с помощью дефероксамина предупредить смерть от гемосидероза сердца в том случае, если лечение начато в зрелом возрасте. Терапия может осложниться локальным раздражением в месте инъекции, а в случае слишком быстрой инфузии — зудом и снижением АД. К отсроченным побочным эффектам, возникающим при длительной терапии, особенно — высокими дозами препарата, относятся неврит зрительного нерва и нейросенсорная тугоухость. Больные, получающие дефероксамин, должны наблюдаться в специализированных центрах.
4. **Прием витамина С** увеличивает экскрецию железа во время лечения хелирующими средствами. Высоких доз следует избегать из-за опасности массивного выведения железа, что угрожает застойной сердечной недостаточностью. Витамин С назначают в дозе 100 мг внутрь через 30 мин после начала введения дефероксамина. Рекомендуется фолиевая кислота, 1 мг/сут, и витамин Е, 200 МЕ/сут.

VI. **Рефрактерная анемия** обычно связана с миелодиспластическими синдромами или миелофиброзом. Проявления болезни варьируют от умеренных изменений в периферической крови, протекающих бессимптомно, до тяжелой панцитопении. Анемия может характеризоваться нарастающим угнетением кроветворения; возможна трансформация в острый лейкоз. Миелодиспластические синдромы классифицируют на основе данных пункции и трепанобиопсии костного мозга: (1) рефрактерная анемия, (2) рефрактерная анемия с «кольцевыми» сидеробластами (см. п. **VII**), (3) рефрактерная анемия с избытком бластов, (4) рефрактерная анемия с избытком бластов в стадии трансформации и (5) хронический миеломоноцитарный лейкоз. Различают миелодиспластические синдромы первичные и вторичные, возникшие вследствие радиационного либо токсического воздействия или химиотерапии. Миелофиброз тоже может быть идиопатическим или возникать вторично на фоне эритремии, эссенциальной тромбоцитемии, хронического миелолейкоза, а также при метастазе опухоли в костный мозг. Проводят в основном поддерживающую терапию, однако больным с благоприятным прогнозом показано лечение дефероксамином после переливания 50—100 доз эритроцитарной массы.

VII. **Сидеробластная анемия** — гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся нарушенным метаболизмом железа в клетках эритроидного ряда. Сидеробластная анемия бывает приобретенной или наследственной. Приобретенная форма может быть вызвана лекарственными средствами (изониазид, хлорамфеникол, химиотерапевтические средства, алкоголь), интоксикацией свинцом, эндокринными или воспалительными заболеваниями. Приобретенная идиопатическая форма (рефрактерная сидеробластная анемия) — один из миелодиспластических синдромов.

А. **Лабораторные данные.** При врожденных и идиопатических формах наблюдается выраженный анизоцитоз и пойкилоцитоз. При исследовании мазков крови можно обнаружить две популяции эритроцитов (нормоцитарную и микроцитарную), тем не менее СЭО остается обычно на уровне нормы или слегка повышен (СЭО может быть низким

при врожденных формах). Как правило, наблюдается базофильная пунктация эритроцитов. Уровень железа и трансферрина в сыворотке нормальный или повышенный. Диагноз устанавливается по наличию в пунктате костного мозга увеличенных в размерах или аномальных по структуре сидеробластов, выявляемых при окраске на железо.

Б. Лечение поддерживающее. Необходимо прекратить прием препаратов, оказывающих миелосупрессорное воздействие, и скорректировать диету. Больным, длительно получающим трансфузионную терапию, иногда нужно назначить хелирующие средства для выведения избытка железа.

1. **Пиридоксин** назначают по 50–200 мг внутрь 1 раз в сутки, хотя помогает он редко.
2. **Андрогены** иногда стимулируют продукцию эритроцитов.

VIII. Апластическая анемия возникает вследствие нарушения процессов пролиферации и дифференцировки стволовых клеток костного мозга и сопровождается лейкопенией и тромбоцитопенией. Обычно это идиопатическое заболевание, хотя в 10% случаев удается установить предшествовавшее токсическое воздействие (производных бутазона, препаратов золота, противосудорожных средств, хлорпромазина, хлорамфеникола). Еще 10% случаев апластической анемии вызваны вирусами (гепатита, Эпштейна–Барр, цитомегаловирусами). Апластическая анемия развивается у каждого пятого больного пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Симптомы обычно вызваны анемией или тромбоцитопенией, но иногда на первый план выступают лихорадка и лейкопения.

А. Лабораторные данные. Размеры эритроцитов нормальные. Для диагностики апластической анемии и исключения миелодисплазии, лейкоза, инфильтрации костного мозга опухолью или гранулематозной тканью необходима трепанобиопсия или пункция костного мозга. Полезно проведение цитогенетического исследования.

Б. Лечение поддерживающее. Необходимо прекратить прием потенциально токсичных препаратов и проводить заместительную терапию компонентами крови.

1. **Рекомендуется ранняя госпитализация** в специализированные клиники. У лиц моложе 30–35 лет в 80% случаев успешна трансплантация костного мозга.
2. **Трансфузии** эритроцитарной массы и тромбоцитарной массы проводятся с целью поддержания Hb на уровне 70–80 г/л и тромбоцитов – выше 10–20 тыс в 1 мкл. Перед трансплантацией костного мозга не следует вводить препараты крови от доноров-родственников. Переливание эритроцитов должно производиться с использованием лейкоцитарных фильтров для предупреждения сенсибилизации к антигенам гистосовместимости системы HLA.
3. **Инфекционные осложнения.** Больные должны знать, что при лихорадке свыше 38°C они должны немедленно обратиться к врачу. По мнению некоторых авторов, при уровне нейтрофилов ниже 500 в 1 мкл следует профилактически назначать антибиотики.

Анемии, вызванные повышенным разрушением эритроцитов

При адекватной реакции костного мозга на анемию (о чем можно судить по РИ), ее возникновение обусловлено либо кровопотерей, либо разрушением эритроцитов (гемолизом), масштабы которых превосходят компенсаторные возможности миелоидной ткани. **Кровопотеря — намного более распространенная причина анемии, чем гемолиз.** Количество ретикулоцитов бывает повышенным при обоих этих состояниях, но у больных с кровотечением содержание билирубина и лактатдегидрогеназы обычно остается нормальным, а при гемолизе эти показатели повышены. При наличии скрытого кровотечения (в забрюшинное пространство, при переломе бедра) изменения лабораторных показателей могут быть такими же, как при гемолизе. При лечении анемий, обусловленных снижением продукции эритроцитов (например железодефицитной), число ретикулоцитов обычно возрастает еще до коррекции Hb, что создает картину, напоминающую гемолитическую анемию. Всем больным с подозрением на гемолиз необходимо поставить **прямую пробу Кумбса**, позволяющую выявить иммуноглобулин G (IgG) и третий компонент комплемента (C3) на поверхности эритроцитов.

I. **Классификация.** Гемолитические анемии классифицируют по преимущественной локализации гемолиза.

   А. **Внутрисосудистый гемолиз** может протекать с лихорадкой, ознобом, тахикардией и болью в спине. Уровень гаптоглобина сыворотки понижен, так как этот белок связывается со свободным гемоглобином. При тяжелом гемолизе свободный гемоглобин определяется в плазме и моче. Гемоглобинурия может стать причиной почечной недостаточности. Начиная с 7 сут от гемолитического криза в моче выявляется гемосидерин.

   Б. **Внесосудистый гемолиз** — это разрушение эритроцитов в ретикулоэндотелиальной системе, преимущественно в селезенке. При этом часто наблюдается желтуха и спленомегалия. Уровень гаптоглобина остается нормальным или слегка понижен, нередко возрастает сывороточная активность лактатдегидрогеназы, отмечается непрямая гипербилирубинемия.

II. **Аутоиммунная гемолитическая анемия** обусловлена появлением антиэритроцитарных антител. При тепловой форме анемии антитела (агглютинины) активнее связываются с эритроцитами при 37°C, в то время как при холодовой форме активность связывания возрастает при понижении температуры. При обеих формах анемии прямая проба Кумбса, как правило, положительна.

   А. **Аутоиммунную гемолитическую анемию с неполными тепловыми агглютининами** вызывают аутоантитела, относящиеся к IgG. Эта форма бывает идиопатической, лекарственной либо наблюдается при гемобластозах (лимфоме, хроническом лимфолейкозе), коллагенозах, СПИДе.

      1. **Клинические проявления:** слабость, желтуха, умеренная спленомегалия. Тяжелый гемолиз обычно сопровождается лихорадкой, болью в грудной клетке, обмороками и гемоглобинурией.
      2. **Лабораторные данные** характерны для внесосудистого гемолиза;

прямая проба Кумбса положительна; снижен уровень гаптоглобина. В мазке периферической крови выявляются сфероциты.

3. **Лечение** направлено на причину гемолиза. В некоторых случаях необходимы меры против самого гемолиза: назначение глюкокортикоидов и спленэктомия.
   - **а. Глюкокортикоиды** — средства первого ряда. Преднизон, 1,0–1,5 мг/кг/сут внутрь, назначают до стабилизации Ht и затем на протяжении 3–4 мес постепенно отменяют. Частота благоприятных результатов достигает 80%, но рецидивы возникают часто. В тяжелых случаях лечение начинают с гидрокортизона, по 100 мг в/в каждые 8 ч.
   - **б. Спленэктомия** показана при неэффективности глюкокортикоидов либо при необходимости их длительного приема в больших дозах. Спленэктомия дает положительный эффект у 60% больных, не поддающихся лечению преднизоном. Даже если после удаления селезенки не произошло нормализации Ht, потребность в глюкокортикоидах обычно снижается.
   - **в. Цитостатики.** Азатиоприн (125 мг/сут) или циклофосфамид (100 мг/сут) в сочетании преднизоном или без него эффективны в 40–50% случаев, когда другая терапия не помогает. Иногда применяют винкристин или андрогенный препарат даназол.
   - **г. Иммуноглобулин G,** 0,5–1,0 г/кг/сут в/в в течение 5 сут, в некоторых случаях длительно оказывает благоприятное действие.
   - **д. Гемотрансфузии** иногда необходимы при тяжелом гемолизе. Обычная процедура индивидуального подбора совместимой крови неприменима, поскольку тепловые антитела являются панагглютининами. В такой ситуации велик риск трансфузионных реакций из-за невозможности определения аллоантител к эритроцитам (см. разд. «Трансфузионная терапия»).

Б. Аутоиммунная гемолитическая анемия с полными холодовыми агглютининами периодически сопровождается внутри- или внесосудистым гемолизом и окклюзией сосудов микроциркуляторного русла, что проявляется цианозом ушей, носа и пальцев. Описаны следующие два основных типа болезни.

1. **Болезнь холодовых агглютининов** возникает при наличии идиопатического парапротеина или как следствие микоплазменной инфекции, инфекционного мононуклеоза или лимфомы. На поверхности мембраны эритроцитов находят IgM и C3 (прямая проба Кумбса обычно выявляет лишь C3).
2. **Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия** — редкое заболевание; оно бывает как идиопатическим, так и вызванным вирусными инфекциями (паротит, корь) или третичным сифилисом. Главное в лечении — исключить возможность переохлаждения. Поэтому при переливании крови ее следует подогревать до 37 °C, чтобы избежать усиления гемолиза.

III. Гемолитическая анемия, вызванная лекарственными средствами, может иметь в основе разнообразные патогенетические механизмы. Лечение состоит в прекращении приема препарата, обусловившего гемолиз.

А. Аутоиммунная лекарственная гемолитическая анемия имеет те же клинические признаки, что и аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными тепловыми агглютининами. В большинстве случаев причиной заболевания оказывается метилдофа. При приеме этого препарата до 20% больных имеют положительную прямую пробу Кумбса, и у 1% наблюдается гемолитическая анемия. Положительная

проба Кумбса при отсутствии признаков гемолиза не является противопоказанием к метилдофе. Обычно анемия проходит через несколько недель после прекращения приема препарата.

Б. Гаптены. Пенициллин и другие близкие по структуре антибиотики сорбируются на поверхности эритроцита. Если в крови присутствуют антитела к пенициллину, то после назначения этого препарата, особенно в высоких дозах (10–30 млн МЕ/сут), может возникнуть Кумбс-положительная гемолитическая анемия.

В. Иммунные комплексы. Такие лекарственные препараты, как хинин, изониазид и фенацетин, способны индуцировать образование специфических антител класса IgM (иногда IgG): при взаимодействии препарата с антителами образуются иммунные комплексы, которые оседают на поверхности эритроцитов. Поскольку эти антитела обычно относятся к IgM, проба Кумбса будет положительной только по отношению к C3.

IV. Серповидноклеточная анемия и сходные синдромы вызваны структурной аномалией молекулы гемоглобина, в результате которой последний полимеризуется при снижении парциального давления кислорода. Это ведет к деформации эритроцитов, повышению вязкости крови и окклюзии мелких сосудов. Примерно 8% черных американцев гетерозиготны по серповидноклеточному гемоглобину (HbAS) и 2–3% – по HbC (HbAC). Серповидноклеточный синдром связан с гомозиготностью по HbS (HbSS) или двойной гетерозиготностью (HbS-β-талассемия, HbSC, HbSD).

А. Клинические проявления разнообразны. Заболевание обычно проявляется в младенческом или детском возрасте. Наблюдается задержка роста, повышенная чувствительность к инфекциям. У носителей гена серповидноклеточной анемии (гетерозиготность по HbS) клинические признаки заболевания отсутствуют, но повышен риск внезапной смерти во время тяжелой физической нагрузки. Серповидноклеточная анемия (гомозиготы HbSS) характеризуется широким спектром проявлений от редких нетяжелых до частых угрожающих жизни приступов (см. п. **IV.B.2**).

Б. Лабораторные данные. При серповидноклеточной анемии Hb в пределах 50–100 г/л, при гетерозиготности по HbS его уровень нормальный. Из-за высокого содержания ретикулоцитов СЭО часто несколько увеличен. Нередко наблюдается непрямая гипербилирубинемия и хронический нейтрофильный лейкоцитоз (10 000–20 000 нейтрофилов в 1 мкл с возрастанием до 30 000–40 000 в 1 мкл во время болевых приступов). Количество тромбоцитов тоже может быть повышенным. При исследовании мазков периферической крови выявляется классическая картина искривленных серповидных эритроцитов; могут наблюдаться также тельца Говелла–Жолли, появление которых обусловлено функциональным аспленизмом, возникающим обычно к 10-му году жизни; присутствуют мишеневидные эритроциты, особенно у больных с генотипом HbSC. С помощью электрофореза гемоглобина можно отличить гомозиготную серповидноклеточную анемию от гетерозиготного состояния или от других аномалий строения гемоглобина.

В. Лечение направлено на предупреждение острых и хронических осложнений заболевания. Показано, что гидроксимочевина повышает уровень фетального гемоглобина и снижает интенсивность гемолиза (*N. Engl. J. Med.* 322:1037, 1990). Этот метод находится пока в стадии клинических испытаний.

1. **Меры общего характера**
   а. **Не допускать дегидратации и гипоксии:** они провоцируют или усиливают приступы.
   б. **Фолиевую кислоту,** 1 мг внутрь 1 раз в сутки, назначают всем больным с хронической гемолитической анемией.
   в. Для **профилактики инфекционных осложнений** детям в возрасте от 3 месяцев до 5 лет назначают пенициллин VK по 125–250 мг внутрь ежедневно. После 3 лет проводят вакцинацию поливалентной пневмококковой вакциной. Антибиотики, назначаемые с профилактической целью, у взрослых неэффективны. В случае лихорадки необходимо срочно начинать лечение, поскольку у больных с аспленизмом повышен риск сепсиса, который вызывают инкапсулированные микроорганизмы.
   г. **Ежегодное офтальмологическое обследование** рекомендуется из-за высокой частоты пролиферативной ретинопатии и инфарктов сетчатки, особенно у больных с гемоглобином HbSC. Для предупреждения монокулярной слепоты с успехом используется лазерная терапия.
   д. **Трансфузионная терапия** показана в следующих ситуациях.
      1) Апластический криз.
      2) После перенесенного инсульта (*Blood* 63:162, 1984). Риск повторного инсульта в течение 5 лет превышает 90%. В этот период регулярные трансфузии, поддерживающие HbS ниже 50% снижают вероятность повторных инсультов.
      3) Повторные болевые приступы, рефрактерные к обычной терапии и требующие повторных госпитализаций.

   Трансфузии также применяются при подготовке к полостным операциям, в лечении хронических трофических язв нижних конечностей и при остром болевом синдроме в грудной клетке. Примерно у 40% больных серповидноклеточной анемией образуются аллоантитела к антигенам эритроцитов, что создает опасность трансфузионных реакций и затрудняет подбор совместимой крови (*N. Engl. J. Med.* 322:1617, 1990); поэтому трансфузионная терапия должна проводиться по строгим показаниям.
2. **Лечение кризов**
   а. **Болевые приступы** — самое частое проявление серповидноклеточной анемии. Боль обычно локализуется в спине, ребрах и конечностях; характер ее у каждого больного остается постоянным, поэтому изменение боли заставляет предполагать другое осложнение, например холецистит. Лихорадка у взрослых возникает редко, но со временем она может появиться. Иногда определяются легочные инфильтраты. Важно выявить провоцирующие криз факторы, например инфекцию. Показано введение жидкости внутрь или в/в. Необходима также обезболивающая терапия, обычно с использованием наркотических анальгетиков. При стихании боли можно перейти от парентерального введения анальгетиков к приему их внутрь. В периоды между кризами большинство больных не нуждаются в мощной анальгетической терапии, но иногда приходится назначать наркотические анальгетики. **Переливание крови не устраняет болевой приступ.**
   б. **Апластический криз,** как правило, обусловлен вирусной инфекцией, обычно парвовирусом B19. Указанием на развитие апластического криза служит резкое снижение Hb и ретикулоцитов. Основа лечения — трансфузионная терапия. Обычно криз про-

ходит через 10—14 сут. При подозрении на апластический криз необходимо исключить дефицит фолиевой кислоты.

в. **Секвестрационный криз** обусловлен скоплением крови в селезенке и сопровождается внезапным развитием спленомегалии, артериальной гипотонии и шока. Лечение направлено на поддержание гемодинамики. Это осложнение обычно наблюдается при неповрежденной селезенке, например у маленьких детей и больных с генотипом HbSC или с HbS-β-талассемией.

г. **Острый синдром грудной клетки** проявляется болями в грудной клетке, легочными инфильтратами, лейкоцитозом и гипоксией. Это осложнение трудно отличить от пневмонии или инфаркта легкого. В первую очередь назначают кислород и антибиотики. Иногда нужна трансфузионная терапия.

3. **Особые клинические ситуации**

а. **Беременность** при серповидноклеточной анемии сопровождается повышенной частотой преждевременных родов и гибели плода. Профилактические переливания крови не влияют на исход беременности, но уменьшают вероятность болевых приступов в этот период (*N. Engl. J. Med.* 319:1447, 1988).

б. **Хирургические вмешательства. Решающая роль принадлежит мерам, препятствующим снижению ОЦК и гипоксии.** При серьезных операциях трансфузионная терапия, направленная на уменьшение содержания HbS ниже 50%, видимо, предотвращает кризы, но единого мнения по этому вопросу нет.

4. **Осложнения**

а. **Остеомиелит** (иногда множественный) при серповидноклеточной анемии встречается с повышенной частотой. Лечение основывается на результатах бактериологического исследования биопсийного материала. Самые распространенные возбудители — стафилококки и стрептококки, однако растет частота сальмонеллезных остемиелитов.

б. **Трофические язвы голеней** лечат покоем и возвышенным положением пораженной конечности, а также интенсивным местным воздействием. При плохом заживлении прибегают к длительной трансфузионной терапии и пересадкам расщепленных или полнослойных лоскутов кожи.

в. **Приапизм** может быть устранен проведением регидратационной терапии, однако иногда приходится прибегать к декомпрессионному хирургическому вмешательству. Это осложнение может привести к стойкой импотенции.

г. **Желчнокаменная болезнь** вызывается в основном билирубиновыми камнями и встречается более чем у 50% больных. При холецистите обычно показана холецистэктомия.

д. **Другие осложнения.** При серповидноклеточной анемии или носительстве гена этой патологии возникают дефекты почечных канальцев вследствие ишемии мозгового слоя почки. Это приводит к изостенурии (снижению концентрационной функции почек) и предрасполагает к дегидратации. Чаще встречаются кардиомиопатия, инфаркты легких и ишемические инсульты. Возможны также асептические некрозы головок бедренных и плечевых костей, сопровождающиеся высокой летальностью.

V. **Наследственные структурные аномалии белков эритроцитов** приводят к нарушениям структуры эритроцитарной мембраны, что способствует внесосудистому гемолизу. Классическим примером служит **наследст-**

венный микросфероцитоз, который может передаваться как по аутосомно-доминатному, так и по аутосомно-рецессивному типам. К клиническим появлениям относятся микросфероцитарная анемия, спленомегалия, желтуха и желчнокаменная болезнь. В мазках периферической крови выявляют микросфероциты. **Тест на осмотическую резистентность эритроцитов** положительный, а прямая проба Кумбса отрицательная. Если лечение необходимо, то удаляют селезенку, что приводит к излечению анемии. Показана длительная терапия фолиевой кислотой.

VI. **Наследственная недостаточность эритроцитарных ферментов** может сопровождаться хроническим или эпизодическим гемолизом. Среди заболеваний этой группы наиболее распространена недостаточность **глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД).** Этот дефект сцеплен с полом и встречается у мужчин — выходцев из Средиземноморья, Африки (приблизительно у 10% черных американцев) и Китая. У женщин заболевание наблюдается редко. Вследствие недостаточности фермента возрастает чувствительность эритроцитов к действию окислителей. Эпизоды гемолиза могут быть спровоцированы инфекцией, лекарственными средствами (особенно сульфаниламидов и хинина) или употреблением бобов. При исследовании мазков периферической крови выявляются включения, называемые **тельцами Гейнца.** Диагностика основана на определении уровня фермента. В популяции стареющих эритроцитов содержание Г-6-ФД снижено, и соответственно они более подвержены разрушению. В результате, после эпизода гемолиза уровень Г-6-ФД может быть нормальным, что отражает преобладание в крови молодой популяции эритроцитов. Активность фермента следует определять через несколько недель после криза; также нужно обследовать родственников больного. Терапия состоит в адекватной гидратации, назначаемой для профилактики поражения почек во время гемолиза, предохранении больного от контакта с провоцирующими факторами и, если необходимо, в проведении гемотрансфузий. Дефицит других ферментов, например пируваткиназы, тоже может вызывать гемолиз. Для подтверждения диагноза требуются данные семейного анамнеза и определение уровня фермента.

VII. **Пароксизмальная ночная гемоглобинурия** — редкое приобретенное заболевание, обусловленное поражением стволовых кроветворных клеток и характеризующееся эпизодами внутрисосудистого гемолиза. Часто наблюдаемые венозные тромбозы, особенно мезентериальных, портальных и церебральных вен, требуют терапии антикоагулянтами. У 20% больных развивается апластическая анемия. Основания для диагноза — положительный тест на кислотный гемолиз (проба Хема) или положительная сахарозная проба. Другой метод диагностики — определение **фактора, усиливающего разложение,** т. е. белка мембраны эритроцитов, который отсутствует при пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Для лечения используют андрогены (для стимуляции эритропоэза) и глюкокортикоиды (для уменьшения лизиса эритроцитов). Иногда требуется восполнение потери железа с мочой, однако препараты железа могут спровоцировать гемолиз; чтобы предупредить гемолиз, рекомендуется переливание 2 доз эритроцитарной массы до назначения препаратов железа.

VIII. **Механическая гемолитическая анемия** возникает у больных с протезами аортальных клапанов вследствие внутрисосудистого разрушения эритроцитов. Гемолиз обусловлен устройством протеза (механические клапаны) или его дисфункцией (околоклапанная регургитация). Биопротезы и искусственные клапаны в митральной позиции редко приводят к значительному гемолизу. Механический гемолиз наблюдается также у больных с синтетическими артериальными шунтами. При исследовании мазка

периферической крови обнаруживаются шизоциты и другие фрагменты эритроцитов (эти признаки механического гемолиза присутствуют, хотя и в меньшей степени, при нормально функционирующих протезах. Hb плазмы повышен, гаптоглобин снижен или не определяется, в моче обычно обнаруживается гемосидерин. Лечение направлено на устранение дисфункции протеза.

IX. **Микроангиопатическая гемолитическая анемия** — еще один синдром механического внутрисосудистого гемолиза, по-видимому, обусловленный отложением фибрина в мелких сосудах. Заболевание возникает при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, гемолитико-уремическом синдроме (см. гл. 17), тяжелой артериальной гипертонии, васкулитах, эклампсии и некоторых диссеминированных опухолях. В препаратах периферической крови выявляются фрагментированные эритроциты (шлемовидные клетки, шизоциты), а также тромбоцитопения.

Трансфузионная терапия

Развитие методов забора крови, изготовления, хранения и использования ее препаратов способствовало широкому применению трансфузионной терапии в клинической практике. Вместе с тем препараты крови вызывают ряд побочных эффектов, в том числе и угрожающих жизни. В каждом случае необходимо тщательно взвешивать, насколько возможная польза гемотрансфузии оправдывает риск осложнений. В этом разделе изложены показания к переливанию компонентов крови в соответствии с образовательной программой Национального банка крови (*NIH publication* 89-2974a, 1989). Эти рекомендации призваны служить лишь общим руководством, и отклонения от них при необходимости вполне допустимы. В каждом случае применение гемотрансфузии должно быть подробно обосновано в истории болезни. Если это возможно, следует проинформировать больного о предполагаемом переливании и получить его согласие. В плановой хирургии это необходимо сделать за несколько недель до операции, чтобы в случае отказа больного от переливания ему донорской крови иметь возможность сделать запас крови для аутогемотрансфузии.

I. **Показания к переливанию компонентов крови**

A. **Переливание эритроцитарной массы** показано для увеличения способности крови переносить кислород у больных анемией со сниженным насыщением тканей кислородом. Адекватная оксигенация тканей при нормоволемии обеспечивается, если уровень Hb равен 70–80 г/л. Введение 1 дозы эритроцитарной массы (200 млн клеток — как эритроцитов, так и лейкоцитов — и 100 мл плазмы) может повысить уровень Hb у взрослых в среднем на 10 г/л (Ht — на 3%). Решая вопрос о необходимости трансфузионной терапии, нужно учитывать возраст больного, причину анемии и ее тяжесть, а также сопутствующие заболевания, в частности болезни сердца и легких. Если достаточно хорошее действие оказывает обычная терапия (например лечение железодефицитной или B_{12}-дефицитной анемии), то лучше трансфузию не проводить. Переливать эритроцитарную массу не следует и для восстановления ОЦК, ускорения заживления ран или улучшения общего состояния, если симптомы не связаны с анемией.

1. **Для типирования крови реципиента** определяют антигены эритроцитов системы AB0 и Rh (D), а также тестируют сыворотку на

антитела к другим эритроцитарным антигенам. Эти исследования позволяют службе переливания крови быстро найти необходимый препарат. Непосредственно перед переливанием крови определяют индивидуальную совместимость (отсутствие в сыворотке реципиента антител к антигенам донорских эритроцитов).

2. **Проведение гемотрансфузии.** Необходимо тщательно проверять групповую и индивидуальную совместимость крови реципиента и донора, поскольку ошибки маркировки — основная причина трансфузионных реакций. Для обеспечения необходимой скорости гемотрансфузии используют катетеры размером по крайней мере 18 G. Чтобы предотвратить инфузию макроагрегатов, фибрина и обломков клеток, все препараты крови следует вводить через фильтр с диаметром пор 170 мкм. Во избежание лизиса клеток компоненты крови можно вводить только с физиологическим раствором. Во время трансфузии больной должен находиться под наблюдением; в течение первых 5–10 мин наблюдение должно быть непрерывным для быстрого выявления побочных эффектов.
3. **Больные, находящиеся на длительной трансфузионной терапии** (например при большой талассемии, рефрактерной анемии), должны получать свежеприготовленную эритроцитарную массу, а не отмытые или размороженные эритроциты, поскольку в единице объема свежеприготовленной крови содержится больше эритроцитов. Кровь необходимо переливать, пропуская ее через лейкоцитарный фильтр, что уменьшает вероятность изосенсибилизации и пирогенных реакций.

Б. Переливание тромбоцитарной массы показано для лечения или предупреждения кровотечений, вызванных тромбоцитопенией или тромбоцитопатией. При введении одной дозы тромбомассы (приблизительно 5,5 млрд тромбоцитов, полученных от нескольких доноров, и 50–70 мл плазмы) уровень тромбоцитов повышается по крайней мере на 5000 в 1 мкл. При хронической тромбоцитопении, не сопровождающейся кровотечениями и другими нарушениями гемостаза, трансфузия тромбоцитарной массы, по-видимому, не показана. У больных с периодически возникающей тяжелой тромбоцитопенией при сохраненной тромбоцитарной функции (например при остром лейкозе), могут быть эффективны профилактические трансфузии тромбоцитарной массы, поддерживающие число тромбоцитов не ниже 10000–20000 в 1 мкл. Как правило, больные с нормальной тромбоцитарной функцией и числом тромбоцитов более 50000 в 1 мкл не нуждаются в профилактическом переливании тромбомассы при большинстве хирургических вмешательств. При серьезных операциях и состояниях, характеризующихся дополнительными нарушениями гемостаза, сепсисе, тромбоцитопатиях (в том числе лекарственных) необходимо поддерживать более высокий уровень тромбоцитов. Трансфузии тромбоцитарной массы не показаны при аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуре, если только не развивается угрожающее жизни кровотечение. Нет необходимости переливать тромбоциты при массивной гемотрансфузии и с профилактической целью после коронарного шунтирования.

В. Переливания свежезамороженной плазмы проводят для повышения содержания факторов свертывания крови, если выявлен их дефицит. Хороший эффект наблюдается и у больных с тромботической тромбоцитопенической пурпурой и таким редко встречающимся состоянием, как врожденный дефицит антитромбина III. Показания к перели-

ванию свежезамороженной плазмы подробно изложены в гл. 17. Одна доза свежезамороженной плазмы (от 200 до 250 мл донорской плазмы) повышает уровень каждого из факторов свертывания крови на 2—3%. Плазму обычно не используют, если ПВ и АЧТВ не превышает норму более чем в 1,5 раза. Свежезамороженную плазму не следует использовать для возмещения дефицита ОЦК, для парентерального питания, при массивных гемотрансфузиях или с профилактической целью после коронарного шунтирования.

II. Осложнения трансфузионной терапии

А. Осложнения, возникающие при переливании любых компонентов крови. При инфузии препаратов крови чаще всего возникают инфекционные заболевания и изосенсибилизация. Вероятность этих осложнений возрастает с увеличением числа переливаний.

1. **Инфекционные заболевания.** Вид возбудителя и частота инфицирования зависит от региона. Чаще всего (1 на 100 доз) при трансфузиях передается вирус гепатита ни А ни В. С мая 1990 г. проводится обязательная проверка донорской крови на вирус гепатита С, что, вероятно, уменьшит частоту гепатита ни А ни В, передаваемого с препаратами крови. Скрининг на вирус гепатита В и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) проводится при изготовлении всех препаратов крови. Риск передачи ВИЧ варьирует от 1:40 000 до 1:1 000 000. При трансфузиях могут также передаваться вирус гепатита В, вирус Т-клеточного лейкоза человека 1 (HTLV-1), вирус Эпштейна—Барр, цитомегаловирусы, возбудители малярии, трипаносомоза, бабезиоза и лейшманиоза.
2. **Гемолитические трансфузионные реакции** (см. п. **II.Б**) обычно вызваны ошибками маркировки пакетов с эритроцитарной массой или определения группы крови реципиента. Фатальные трансфузионные гемолитические реакции почти всегда бывают обусловлены несовместимостью по системе АВ0. Риск таких реакций — 1 на 100 000 доз.
3. **Изосенсибилизация.** При переливании любых препаратов крови могут синтезироваться антитела против антигенов донора. Это может приводить как к трансфузионным реакциям гемолитического или негемолитического типа, так и к меньшему приросту показателей крови при последующих трансфузиях.
4. **Негемолитические трансфузионные реакции** проявляются лихорадкой, ознобом, крапивницей, кожным зудом и респираторным дистресс-синдромом. Обычно они наблюдаются при многократных гемотрансфузиях и у многорожавших. Считается, что эти реакции вызваны антителами к белкам плазмы или лейкоцитарным антигенам донора. Для симптоматического лечения обычно назначают ацетаминофен как жаропонижающее средство и дифенгидрамин в дозе 25—50 мг внутрь или в/в, но иногда возникает необходимость в введении адреналина или глюкокортикоидов. Некоторым больным перед трансфузией проводится премедикация ацетаминофеном, дифенгидрамином или стероидами. Для профилактики ознобов показано в/в введение меперидина в дозе 25—50 мг. Реакции, связанные с повышенной чувствительностью к донорским лейкоцитам, можно предупредить, если использовать лейкоцитарные фильтры. У больных с дефицитом IgA (1 человек на 1000) могут наблюдаться анафилактические реакции, обусловленные наличием у них антител к IgA.
5. **Объемная перегрузка** возникает у больных с сопутствующими сер-

дечно-сосудистыми заболеваниями и проявляется в виде застойной сердечной недостаточности. Это осложнение можно предупредить, уменьшив скорость трансфузии и используя диуретики в умеренных дозах.

6. **Некардиогенный отек легких** вызывают присутствующие в плазме донора антитела к лейкоцитам. Обычно это осложнение наблюдается при переливании препаратов крови от многорожавших, которых в дальнейшем не следует использовать в качестве доноров. Лечение симптоматическое.

Б. Осложнения, встречающиеся при трансфузии эритроцитов

1. **Острые гемолитические реакции** обычно вызывают антитела, присутствовавшие в плазме реципиента до гемотрансфузии. Клиническая картина характеризуется внутрисосудистым гемолизом перелитых эритроцитов вскоре после трансфузии несовместимой крови. При этом могут наблюдаться лихорадка, озноб, боль в спине и грудной клетке, тошнота, рвота, снижение АД; иногда возникает острая почечная недостаточность, сопровождающаяся гемоглобинурией. У больных, находящихся без сознания, единственным проявлением острой гемолитической реакции может быть падение АД или повышенная кровоточивость. При первом подозрении на трансфузионный гемолиз переливание крови необходимо немедленно прекратить, а всю систему для в/в инфузии заменить. Коагулированные, а также полученные с добавлением ЭДТА в качестве антикоагулянта образцы крови больного и оставшуюся донорскую эритроцитарную массу направляют в службу переливания крови для проведения повторной пробы на совместимость. Следует определить содержание билирубина в сыворотке крови, поставить тесты на продукты паракоагуляции, характерные для синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, и исследовать плазму и свежеполученную мочу на наличие свободного гемоглобина. Лечебные мероприятия при этом осложнении должны быть направлены на поддержание ОЦК и профилактику почечной недостаточности. Необходимо поддерживать диурез не менее 100 мл/ч, используя в/в введение жидкости и диуретики или маннитол. Экскрецию свободного гемоглобина можно увеличить подщелачиванием мочи. Для этого к в/в вводимым жидкостям добавляют бикарбонат натрия, что повышает pH мочи до ≥ 7,5.
2. **Отсроченные гемолитические трансфузионные реакции** возникают через 1—25 сут после трансфузии. Они индуцируются либо ранее синтезированными, либо первично появившимися антителами к антигенам эритроцитов. Возможно, у многих больных с подобными осложнениями антитела к антигенам эритроцитов присутствовали еще до трансфузии, но в таком низком титре, что их не удалось выявить при скрининге. Развитие отсроченных гемолитических реакций обычно сопровождается снижением отношения Hb/Ht и повышением уровня билирубина. Прямая проба Кумбса может быть положительной, поэтому легко сделать неверный вывод о наличии аутоиммунной гемолитической анемии. Иногда отсроченные гемолитические реакции протекают довольно тяжело; в этих случаях проводится терапия, сходная с таковой при острых трансфузионных реакциях.
3. **Кровотечения** иногда наблюдаются при переливании больших количеств эритроцитарной массы. Они развиваются вследствие снижения относительного уровня тромбоцитов и плазменных факто-

ров свертывания крови. Коррекцию уровня тромбоцитов и факторов свертывания следует проводить, исходя из результатов повторных лабораторных тестов, а не эмпирическим путем. Если ПВ и АЧТВ превышают норму менее чем в 1,5 раза, то обычно необходимости в переливании свежезамороженной плазмы не возникает.

4. **Трансфузионная реакция «трансплантат против хозяина»** обычно наблюдается у реципиентов с иммунодефицитом. Принято считать, что она обусловлена инфузией иммунокомпетентных Т-лимфоцитов (*N. Engl. J. Med.* 323:315, 1990). Реакция «трансплантат против хозяина» описана у реципиентов без нарушений иммунной системы, но с таким же гаплотипом HLA, как у HLA-гомозиготных доноров (обычно родственников реципиента). Наблюдается кожная сыпь, изменение печеночных проб и тяжелая панцитопения. Летальность превышает 80%. **При прямой гемотрансфузии от ближайшего родственника кровь рекомендуется подвергать гамма-облучению.** Вероятность случайного совпадения HLA-гаплотипов очень мала, поэтому при сохранном иммунитете реципиента облучение компонентов крови, полученных не от близких родственников, не показано.
5. **Побочные реакции, обусловленные массивной трансфузией.** Переливание эритроцитарной массы или плазмы на протяжении 24 ч в объеме, превосходящем нормальный ОЦК, может сопровождаться рядом тяжелых осложнений.
   - **а. Гипотермия,** возникающая при переливании холодной крови, может привести к нарушениям сердечного ритма. Чтобы избежать этого, кровь следует предварительно подогреть.
   - **б. Цитратная интоксикация** может привести к гипокальциемии с судорогами, артериальной гипотонией и снижением сердечного выброса. Во избежание этого следует ввести в/в 10 мл 10% раствора глюконата кальция.
   - **в.** Иногда наблюдаются **ацидоз и гиперкалиемия,** однако последняя обычно бывает слабо выраженной у больных, у которых до трансфузии ее не было. Через 24 ч после массивной трансфузии может развиться гипокалиемия, поскольку со временем эритроциты становятся метаболически более активными и поглощают калий из плазмы.

В. Осложнения, вызванные трансфузией тромбоцитов

1. **Изосенсибилизация.** У 50–75% больных, которым часто вводится тромбоцитарная масса, появляются антитела к антигенам тромбоцитов. В результате, переливание тромбоцитарной массы приводит лишь к незначительному повышению уровня тромбоцитов. Дефицит тромбоцитов может быть обусловлен, кроме того, лихорадкой, ускоренным их разрушением (например при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре), спленомегалией и повышенным потреблением (например при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания). У больных, не реагирующих адекватно на переливание тромбоцитов от разных доноров, иногда удается повысить уровень тромбоцитов, используя тромбомассу, полученную от одного конкретного донора. Если планируются многократные трансфузии (например при пересадке костного мозга), необходимо типирование HLA, чтобы подобрать донора.
2. **Посттрансфузионная пурпура** – редкий синдром; он проявляется тромбоцитопенией, геморрагическими высыпаниями и кровотечением через 7–10 сут после переливания препаратов крови, содер-

жащих тромбоциты. Это осложнение обычно наблюдается при многократных гемотрансфузиях или у многорожавших, имеющих антитела к тромбоцитарному антигену PI^{A1}. В течение 10–20 сут симптомы обычно исчезают, однако в этот период иногда возникает несовместимое с жизнью кровотечение. Повышение уровня тромбоцитов может быть достигнуто плазмаферезом — до трех сеансов через сутки. В качестве альтернативы плазмаферезу было рекомендовано в/в введение иммуноглобулина. Терапия глюкокортикоидами редко бывает эффективной. Не дает положительного эффекта и переливание тромбоцитарной массы.

III. **Экстренные переливания крови** следует проводить лишь в тех случаях, когда массивная кровопотеря приводит к сердечно-сосудистым нарушениям. Вначале следует попытаться восполнить дефицит объема введением физиологического раствора. При неотложных ситуациях группу крови и Rh-фактор можно определить в течение 10 мин, а перекрестную совместимость — в течение 30 мин. Если приходится переливать кровь, не подобранную по системе AB0 и Rh-фактору, то нужно использовать кровь группы 0, Rh-отрицательную, проверенную на реактивные антитела. При первых признаках трансфузионной реакции переливание должно быть прекращено.

19 Лечение злокачественных новообразований

Дж. Мортимер
М. Блиндер
М. Аркуэтт

Общие принципы

I. Общие представления. Диагноз «рак» производит тяжелое эмоциональное воздействие; больного следует не только подготовить к этому диагнозу, но и ознакомить с предстоящим обследованием и лечением. Перед началом химиотерапии или облучения должен быть определен гистологический тип опухоли. Желательно также получить результаты физикального, биохимического и рентгенологического исследований, которые могут быть полезны в оценке эффективности лечения.

А. Стадия заболевания и степень злокачественности опухоли. Стадия заболевания определяется на основании результатов клинических и морфологических исследований распространения опухоли. Основная цель определения стадии — выявление локальных или регионарных участков поражения, которые могут быть подвергнуты хирургическому лечению или лучевой терапии, а также разработка схемы химиотерапии и определение прогноза. **Степень злокачественности** опухоли определяется тем, насколько она утратила свойства клеток, из которых происходит, и обозначается как низкая, умеренная или высокая.

Б. Индукционная, консолидирующая, поддерживающая и адъювантная химиотерапия. Индукционной называют химиотерапию, которую проводят для достижения полной ремиссии. **Консолидирующую** химиотерапию назначают больным вслед за эффективной индукционной. **Поддерживающую** химиотерапию проводят амбулаторно малыми дозами препаратов, чтобы продлить ремиссию; эффективность такого лечения доказана лишь при немногих типах злокачественных новообразований. **Адъювантную** химиотерапию назначают после полного устранения первичной опухоли с целью ликвидации возможных, но еще не определяемых, метастазов.

В. Эффективность химиотерапии оценивают по клиническим и патоморфологическим критериям. **Полная ремиссия** — это устранение всех признаков злокачественной опухоли. Термином **частичная ремиссия** обозначают уменьшение массы опухоли более чем на 50%.

Г. Симптоматическое лечение и обезболивающая терапия. На момент выявления локальной злокачественной опухоли боль возникает у 5—10% больных, а метастазирующей — у 50—90%. Улучшение свойств анальгетиков для приема внутрь, широкое применение аппаратов для непрерывной в/в инфузии в домашних условиях, оказание сестринской помощи на дому, а также общественное одобрение идеи хосписов (приютов для неизлечимых больных) — все это позволяет проводить симптоматическое лечение значительной части больных вне медицинских стационаров. Успешное лечение основного заболевания обычно приводит к облегчению боли. Если болезненные опухолевые очаги не поддаются системному лечению, можно применить местную лучевую терапию, блокаду нервных стволов и хирургическую денервацию.

Однако во многих случаях необходимо применять обезболивающие средства (см. гл. 1). Как правило, сначала применяют ненаркотические анальгетики, впоследствии, по мере необходимости, прибегают к опиоидным препаратам. Действие большинства опиоидных анальгетиков непродолжительно, что вынуждает применять их чаще. При постоянной боли особенно эффективно применение **морфина пролонгированного действия,** 30–60 мг внутрь каждые 8–12 ч. Иногда приходится прибегать к в/в инфузии морфина, 3–5 мг/ч, увеличивая по мере необходимости дозу на 2–4 мг/ч. При инфузии морфина следует непрерывно наблюдать за дыханием и, в случае его угнетения, в/в ввести **налоксон;** 2 ампулы налоксона (0,4 мг/ампула) должны находиться непосредственно у постели больного. Инфузию морфина можно проводить и на дому, если за больным осуществляют наблюдение. При постоянном применении может развиться устойчивость к наркотикам и физическая зависимость от них; однако при постоянной боли у онкологических больных эти явления наблюдаются редко. Опасения за последствия назначения наркотиков не должны препятствовать адекватной обезболивающей терапии.

II. **Лечение некоторых солидных опухолей.** В данной главе не дается рекомендаций по использованию схем химиотерапии, а рассматриваются общие вопросы лечения; **прежде чем назначить тот или иной препарат, необходимо проконсультироваться с онкологом.**

A. **Рак молочной железы**

1. **Диагностика уплотнения в молочной железе.** В США рак молочной железы развивается примерно у 11% женщин. Уплотнения в молочных железах в период пременопаузы реже обусловлены раковой опухолью, чем в постменопаузу. У более молодых женщин в течение 1 месяца следует наблюдать за объемными образованиями; их циклические изменения свидетельствуют о доброкачественном процессе. При выявлении объемного образования показана двусторонняя маммография, позволяющая диагностировать рак с точностью до 90%. Во всех случаях впервые выявленного рака молочной железы следует определить количество рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухолевой ткани.
2. **Хирургическое лечение** направлено на удаление опухоли и снижение риска ее распространения. **Резекция молочной железы** с подмышечной лимфаденэктомией так же эффективна, как радикальная мастэктомия. Подмышечная лимфаденэктомия улучшает результаты лечения, а гистологическое исследование удаленных лимфоузлов позволяет оценить прогноз заболевания.
3. **Адъювантная терапия.** Метастазы в подмышечные лимфоузлы — важнейший прогностический фактор. **В пременопаузе** при поражении подмышечных лимфоузлов проводят 6 курсов адъювантной химиотерапии. Даже если узлы не поражены, часто рекомендуют химиотерапию, поскольку она удлиняет безрецидивный период. В **периоде постменопаузы** адъювантную химиотерапию назначают в зависимости от эстрогенрецепторного статуса. Тамоксифен увеличивает длительность безрецидивного течения после удаления рецептор-положительной опухоли у всех больных, но общая выживаемость повышается только у больных с пораженными лимфоузлами. При рецептор-отрицательной опухоли и поражении подмышечных лимфоузлов назначают цитостатики (*Cancer* 67:1744, 1991).
4. **Рак с метастазами.** Тактика лечения определяется возрастом больной, состоянием рецепторов эстрогенов и локализацией метаста-

зов. Рецептор-отрицательный рак молочной железы, «раковый лимфангит» легких, метастазы в печени практически не поддаются гормональному воздействию и подлежат химиотерапии. При другой локализации метастазов рецептор-положительной опухоли применяют гормональную терапию. У женщин в периоде пременопаузы альтернативой гормональной терапии может быть двусторонняя овариоэктомия; в постменопаузу назначают гормоны. Различные схемы применения гормонов дают сходные результаты; все же в начале лечения чаще всего назначают тамоксифен, так как он дает мало побочных эффектов. Если опухоль поддается гормональному воздействию, то при ее рецидиве можно назначить другие гормональные средства. В случае неэффективности различных вариантов гормональной терапии переходят к химиотерапии.

5. **Инфильтративно-отечный рак и неоперабельные формы рака.** Инфильтративно-отечный рак молочной железы проявляется изменениями типа «апельсиновой корки» и эритемой, охватывающей более трети грудной стенки. В связи с высокой вероятностью метастазов у таких больных, им, так же как и больным с неоперабельным первичным раком, назначают курс химиотерапии. В дальнейшем для получения максимального лечебного эффекта используют лучевую терапию или удаляют первичную опухоль.
6. **Лучевая терапия** показана после резекции молочной железы с лимфаденэктомией и иногда при множественном поражении подмышечных лимфоузлов. Облучение применяют и при паллиативном лечении болезненных, препятствующих лимфооттоку метастазов.

Б. Злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта обычно малосимптомны, их часто выявляют уже на поздних стадиях.

1. **Рак пищевода** представляет собой плоскоклеточный рак (возникновение его связывают с курением и приемом алкоголя) или, редко, аденокарциному, возникающую при синдроме Барретта (замещение плоского эпителия пищевода цилиндрическим). Если рак операбелен, показана резекция пищевода; если неоперабелен, назначают сочетание химиотерапии и облучения. При непроходимости пищевода используют лучевую или лазерную терапию, бужирование и реканализацию пищевода синтетической трубкой.
2. **Рак желудка** – обычно аденокарцинома. Заболевание, как правило, выявляют поздно, поэтому хирургическое лечение эффективно у небольшого числа больных с локальной опухолью. Адъювантная химиотерапия неэффективна. Для лечения местно распространенного, но неоперабельного рака используют сочетание облучения и химиотерапии. Химиотерапия позволяет добиться частичной ремиссии при метастазирующем раке желудка.
3. **Аденокарциномы толстой и прямой кишки** в основном подлежат хирургической резекции. Шестимесячный курс адъювантной терапии фторурацилом и левамизолом увеличивает продолжительность жизни больных раком толстой кишки с пораженными регионарными лимфоузлами (*N. Engl. J. Med.* 322:352, 1990). Внебрюшинно локализованный рак прямой кишки после хирургического лечения обычно рецидивирует, поэтому рекомендуют послеоперационную лучевую терапию в сочетании с фторурацилом. Фторурацил – средство выбора в лечении метастазирующего рака толстой и прямой кишки (ремиссии – у 20% больных). Комбинированное лечение фторурацилом и лейковорином по сравнению с монотерапией фтор-

урацилом чаще приводит к ремиссии и, по-видимому, увеличивает продолжительность жизни. У всех больных перед резекцией опухоли следует определить уровень раково-эмбрионального антигена. Если после операции он остается высоким или возрастает, это указывает на нерадикальность лечения или рецидив опухоли.

4. **Анальный рак.** Сочетание химиотерапии и облучения чаще приводит к излечению, чем хирургическое лечение, позволяет сохранить анальный сфинктер и способствует удержанию в кишечнике каловых масс (*Am. J. Med.* 78:211, 1985). Резекцию опухоли данной локализации выполняют только по жизненным показаниям.

В. Злокачественные опухоли мочеполовой системы

1. **Рак мочевого пузыря** в США морфологически чаще всего проявляется переходно-клеточной карциномой. В возникновении этой опухоли не последнюю роль приписывают ряду химических канцерогенов, в том числе входящих в состав сигаретного дыма. Одиночную опухоль, ограниченную слизистой, подвергают трансуретральной резекции или электрокоагуляции во время цистоскопии. Эти операции повторяют с интервалами приблизительно в 3 мес; при множественных опухолях слизистой внутрипузырно вводят вакцину БЦЖ, ТиоТЭФ или митомицин. Локальный инвазивный рак подлежит хирургическому лечению. Адъювантная химиотерапия повышает выживаемость, если поражены регионарные лимфоузлы. При диссеминированных формах опухоли и ее рецидивах наилучший эффект дают схемы лечения, включающие цисплатин.
2. **Рак предстательной железы.** Первичную опухоль подвергают хирургическому лечению (простатэктомии) или облучению; лучевая терапия несколько реже вызывает импотенцию. Для выявления рецидива опухоли, оценки ее массы и эффективности лечения (но не для скрининга заболевания) определяют специфический простатический антиген. Этот показатель более специфичен, чем активность кислой фосфатазы. У больных с диссеминированными формами рака простаты проведение двусторонней орхэктомии, применение синтетических аналогов люлиберина (рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона) или диэтилстильбэстрола в 85% случаев приводит к уменьшению болей в костях в среднем на 18—24 мес. Опухоль, рецидивировавшая после гормональной терапии, в дальнейшем редко поддается новым гормональным воздействиям. Роль химиотерапии в лечении рака предстательной железы еще не установлена. Для поздней стадии заболевания характерны анемия и боли в костях; проводят гемотрансфузии и лучевую терапию.
3. **Почечноклеточный рак.** Радикальный метод лечения – нефрэктомия, которую проводят при локальном раке; адъювантная терапия неэффективна. Применение прогестинов (например медроксипрогестерона) при диссеминированных формах рака вызывает регрессию опухоли менее чем у 15% больных. Имеются сообщения, что химиотерапия, α-интерферон и интерлейкин-2 эффективны в 15—30% случаев.
4. **Злокачественные опухоли яичка** принадлежат к числу новообразований, лучше всего поддающихся химиотерапии. При подозрении на рак яичка выполняют орхэктомию через паховый доступ, так как чрезмошоночный доступ повышает риск метастазирования опухоли в паховые лимфоузлы. При обследовании важно определить α-фетопротеин и β-субъединицу хорионического гонадотропина в сыворотке, провести КТ органов брюшной полости и таза и

лимфографию забрюшинных лимфоузлов. В большинстве случаев семином назначают лучевую терапию.

При несеминомных герминогенных опухолях для определения стадии заболевания проводят иссечение забрюшинных лимфоузлов за исключением случаев, когда имеются метастазы в брюшной полости или легких. Если при микроскопии лимфоузлов подтверждается их злокачественное поражение, возможны два варианта лечения: (1) два курса послеоперационной химиотерапии; (2) наблюдение за больным; химиотерапию назначают при рецидиве опухоли. При обширном метастазировании большинство герминогенных опухолей яичка поддается химиотерапии с использованием цисплатина. Если после химиотерапии биохимические маркеры опухоли исчезают, а опухоль при повторной КТ сохраняется, показана диагностическая операция: в каждом третьем случае обнаруживают остаточную злокачественную опухоль. Этим больным проводят дополнительную химиотерапию (*J. Clin. Oncol.* 8:1777, 1990).

Г. Злокачественные новообразования женских половых органов

1. **Рак шейки матки.** Факторы риска — многократные роды, многочисленные половые партнеры и вирус папилломы человека. Рак in situ и неинвазивные опухоли можно лечить методом секторальной биопсии. При микроинвазивном раке выполняют экстирпацию матки. Местно распространенную опухоль подвергают лучевой терапии и затем проводят операцию. При неоперабельных формах показано облучение. В случаях диссеминации назначают химиотерапию с использованием цисплатина.
2. **Рак яичников** чаще всего развивается в постклимактерическом периоде. Как правило, на начальных стадиях опухоль бессимптомна, поэтому большинство больных обращаются к врачу уже с распространенной опухолью, злокачественным асцитом или метастазами в брюшной полости. При операции проводят экстирпацию матки с двусторонней овариоэктомией, удаление всех крупных опухолевых образований брюшной полости, иссечение сальника, получение асцитической жидкости для цитологического анализа и удаление лимфоузлов с последующим гистологическим исследованием. Если опухоль ограничена яичником, операция может привести к полному излечению, и дальнейшая химиотерапия обычно не проводится; но если при микроскопическом исследовании обнаруживают признаки диссеминации опухоли, назначают послеоперационную химиотерапию. Чувствительным, хотя и неспецифичным маркером опухоли является **антиген CA-125** сыворотки; его уровень повышен более чем у 80% больных карциномой яичника и меняется при лечении. По достижении положительного эффекта назначают повторную лапаротомию с целью определения распространенности процесса и удаления оставшихся опухолей. Примерно треть больных, у которых после повторной лапаротомии морфологически подтверждается полная ремиссия, оказываются полностью вылеченными. Больным с оставшимися очагами опухоли назначают дополнительную химиотерапию.

Д. Злокачественные опухоли головы и шеи — обычно варианты плоскоклеточного рака разнообразной локализации, которая и определяет течение заболевания. При раннем обнаружении выполняют операцию, облучение или их сочетание. Но даже при активном хирургическом лечении и лучевой терапии приблизительно у 65% больных злокачественные опухоли не излечиваются. Химиотерапия при дис-

семинированиых формах болезни часто эффективна, но лишь незначительно увеличивает продолжительность жизни.

Е. Рак легкого — самая частая причина смерти от онкологических заболеваний в США. Так как рак легкого связан с курением, его проще предотвратить. Тактика лечения зависит от гистологического типа и распространенности опухоли. Мелкоклеточный рак может быть ограниченным (локализован в одной половине грудной клетки и в регионарных лимфоузлах той же половины грудной клетки) или распространенным. Немелкоклеточный рак включает в себя несколько гистологических подтипов, проявления которых схожи. Во всех случаях когда это возможно, немелкоклеточный рак легкого подлежит оперативному лечению, поскольку оно дает шансы на выздоровление.

1. **Мелкоклеточный рак** вызывает ряд паранеопластических синдромов (см. разд. «Осложнения злокачественных новообразований», п. II). При ограниченном процессе комбинированная химиотерапия эффективна в 85—90% случаев: средняя продолжительность жизни составляет 12—18 мес, полностью излечиваются 5—15% больных. При распространенном раке средняя продолжительность жизни составляет 8—9 мес, случаи излечения редки. Больным с полной ремиссией после химиотерапии назначают **профилактическое облучение головного мозга** для предотвращения метастазирования в ЦНС. Целесообразность облучения грудной клетки в качестве консолидирующей терапии остается спорной; оно может быть показано лишь отдельным больным.
2. **Немелкоклеточный рак легкого.** Адъювантная химиотерапия или облучение после оперативного лечения не увеличивают продолжительность жизни. Лучевая терапия — общепринятый метод лечения в тех неоперабельных случаях, когда распространение опухоли ограничено легкими и регионарными лимфоузлами. Эффективность химиотерапии, проводимой до облучения или одновременно с ним, пока не установлена. При метастазах применяют схемы химиотерапии, включающие цисплатин, что несколько увеличивает продолжительность жизни.

Ж. Меланома должна быть заподозрена при любых изменениях (в том числе увеличении) невуса. Подозрительные образования подлежат биопсии. После этого для предотвращения возможного вертикального и горизонтального распространения опухоли производят обширное иссечение пораженного участка и близлежащих тканей. Чем глубже инвазия, тем хуже прогноз. Ни адъювантная химиотерапия, ни облучение не улучшают результатов хирургического лечения. Лечение диссеминированной формы меланомы дакарбазином, α-интерфероном или интерлейкином-2 вызывает ремиссию у 10—30% больных.

3. **Саркомы** — опухоли мезенхимного происхождения; чаще всего они возникают в костной и мягких тканях. Первичное обследование должно включать КТ грудной клетки, поскольку очень высока вероятность гематогенного метастазирования опухоли в легкие.
   1. **Прогноз при саркомах мягких тканей** определяется прежде всего степенью злокачественности опухоли, а не тем, из каких клеток она происходит. Если опухоль операбельна, показано хирургическое лечение; в некоторых случаях операция приводит к излечению. Опухоли с низкой степенью злокачественности часто дают локальные и регионарные рецидивы, и адъювантная лучевая терапия иногда приводит к ремиссии. Новообразования с высокой степенью злокачественности часто метастазируют, но адъювантная химио-

терапия, как правило, неэффективна. После выявления метастазов применяют доксорубицин, ифосфамид и дакарбазин; лечение эффективно в 40—55% случаев.

2. **Остеогенные саркомы** лечат хирургически с последующей адъювантной химиотерапией в течение 1 года. Хирургическое лечение одиночных метастазов в легкие улучшает отдаленный прогноз.
3. **Саркома Капоши** у больных с сохраненным иммунитетом в большинстве случаев имеет низкую степень злокачественности, локализуется на нижних конечностях и поддается лечению облучением или винбластином. Если саркома Капоши возникает после трансплантации органов или при СПИДе, она более злокачественна и может поражать внутренние органы. Поражения кожи лечат α-интерфероном или малыми дозами алкалоидов барвинка. Для лечения запущенных новообразований кожи или опухолей внутренних органов (особенно легких) используют алкалоиды барвинка, а также блеомицин и этопозид (*Am. J. Med.* 87:57, 1989).

И. Злокачественные новообразования с неизвестной первичной локализацией. Примерно у 5% онкологических больных с метастазами опухоли физикальное обследование, обычные исследования крови и рентгенография грудной клетки не позволяют определить локализацию первичной опухоли. Диагностику проводят на основании гистологического типа клеток метастаза и его локализации. Иммуногистохимическое исследование позволяет обнаружить специфические тканевые антигены и тем самым выявить происхождение опухоли и выбрать соответствующее лечение. **Как правило, лечение только тогда эффективно, когда установлена локализация первичной опухоли.** Химиотерапия «широкого спектра» не увеличивает продолжительности жизни больного по сравнению с паллиативным лечением. Ниже рассмотрены два потенциально излечимых состояния.

1. **Шейная лимфаденопатия** встречается при раке легкого, молочной железы, лимфомах, опухолях головы и шеи. Первичное обследование включает панэндоскопию (эндоскопия носа, глотки и гортани, бронхоскопия и эзофагоскопия) с биопсией всех участков, подозрительных на опухоль; эти исследования проводят до лимфаденэктомии. Выявление плоскоклеточного рака указывает на первичный рак головы и шеи; в этом случае излечению может способствовать лучевая терапия.
2. **Опухоли средостения или забрюшинной области,** расположенные по средней линии, могут быть экстрагонадным очагом герминогенной опухоли как у женщин, так и у мужчин. Данный диагноз подтверждается, если повышен уровень α-фетопротеина и β-субъединицы хорионического гонадотропина. Это потенциально излечимая опухоль (см. п. **II.В.4**).

III. Лечение гемобластозов

А. Лимфому обычно диагностируют по результатам биопсии увеличенного лимфоузла.

1. **Классификация стадий** лимфогранулематоза (болезни Ходжкина) и неходжкинских лимфом:
   - **а. I стадия** — поражен один лимфоузел или одна группа лимфоузлов.
   - **б. II стадия** — поражены лимфоузлы более чем одной группы, расположенные по одну сторону диафрагмы.
   - **в. III стадия** — поражены лимфоузлы, расположенные по обе сто-

роны диафрагмы, или наддиафрагмальные лимфоузлы и селезенка.

г. **IV стадия** — поражены печень и костный мозг.

д. **Подгруппы А и Б.** Каждую стадию дополнительно классифицируют в зависимости от отсутствия (А) или наличия (Б) системных проявлений: повышения температуры выше 38,5°, обильного ночного потоотделения, снижения веса за 6 мес на 10%. Системные проявления свидетельствуют о большой массе опухоли и ухудшают прогноз.

2. **Лимфогранулематоз,** как правило, начинается с поражения шейных лимфоузлов и затем распространяется на другие группы лимфоузлов. Лечение назначают в зависимости от стадии болезни; морфологическая картина поражения лимфоузлов относительно мало влияет на течение и прогноз заболевания. Первичное обследование, направленное на определение стадии заболевания, включает КТ брюшной полости и таза, двустороннюю трепанобиопсию и лимфангиографию. В случаях, когда возможные находки могут изменить оценку стадии заболевания и соответственно тактику лечения, проводят диагностическую лапаротомию со спленэктомией и биопсией печени. На **стадии IA и IIA** проводят лучевую терапию; в тех случаях, когда опухолевые массы в средостении занимают более 1/3 поперечника грудной клетки, дополнительно применяют химиотерапию. На **стадии IIIA** назначают либо облучение, либо химиотерапию; все больные на **IV стадии** болезни должны получать комбинированную химиотерапию. При наличии системных проявлений (подгруппа Б) независимо от стадии заболевания рекомендуют химиотерапию.

3. **Неходжкинская лимфома.** По гистологическому типу оценивают степень злокачественности опухоли и определяют ее как низкую, умеренную и высокую. Классификация стадий такая же, как при лимфогранулематозе, однако при неходжкинской лимфоме трудно прогнозировать распространение процесса и локализацию следующих поражений. Больные обычно обращаются к врачу на поздних стадиях заболевания (III или IV), поэтому необходимость в проведении диагностической лапаротомии и лимфангиографии возникает редко.

а. **Лимфома низкой степени злокачественности** в момент ее выявления часто уже поражает костный мозг, но прогрессирует медленно. Заболевание редко поддается лечению, поэтому рано начатая терапия не оказывает влияния на выживаемость. Для симптоматического лечения используют лучевую терапию или химиотерапию с применением алкилирующих препаратов, например циклофосфамида. Лучевая терапия на I или II стадиях заболевания может вызвать длительную полную ремиссию.

б. **Для лимфомы умеренной степени злокачественности** характерно более агрессивное течение, в момент установления диагноза она редко поражает костный мозг и может быть излечена химиотерапевтическими средствами. Полной ремиссии удается достичь более чем в 80% случаев. Вероятность излечения меньше, если имеются массивные опухолевые узлы (диаметр более 10 см) или повышена активность лактатдегидрогеназы в сыворотке (> 500 МЕ/л).

в. **Лимфомы высокой степени злокачественности,** в том числе **лимфома Беркитта, лимфобластная и иммунобластная лимфо-**

мы протекают наиболее неблагоприятно и часто поражают ЦНС и костный мозг. При обследовании обязателен цитологический анализ спинномозговой жидкости. В основе лечения лежит комбинированная химиотерапия, направленная в том числе и на предупреждение поражения ЦНС (если в спинномозговой жидкости не обнаружены опухолевые клетки). Если в спинномозговой жидкости злокачественные клетки обнаружены, может потребоваться дополнительное лечение (см. разд. «Осложнения злокачественных новообразований», п. **I.Б**). До назначения индукционной химиотерапии необходима профилактика **распада опухоли** (см. разд. «Осложнения лечения», п. **I.Е**).

Б. Лейкозы. Первыми проявлениями заболевания могут быть цитопении, лимфаденопатия, спленомегалия и лейкостаз (нарушение микроциркуляции вследствие выраженного лейкоцитоза). Исследование мазка периферической крови обычно позволяет дифференцировать острый и хронический лейкозы, но для подтверждения и уточнения диагноза необходима стернальная пункция. Исследование костного мозга позволяет классифицировать заболевание по иммунофенотипу и цитогенетическим характеристикам.

1. **Острый нелимфобластный лейкоз** составляет около 80% всех лейкозов у взрослых. Основой индукционной терапии служит цитозин арабинозид, обычно в сочетании с даунорубицином. После достижения полной ремиссии для консолидации назначают по крайней мере еще один курс химиотерапии или проводят аллотрансплантацию костного мозга.
2. **Острый лимфобластный лейкоз** значительно хуже поддается лечению у взрослых, чем у детей. Необходима профилактика поражения ЦНС. По достижении полной ремиссии после консолидирующей химиотерапии проводят поддерживающую химиотерапию по крайней мере в течение 1 года.
3. **Хронический лимфолейкоз.** Первым проявлением обычно бывает лимфоцитоз; по мере прогрессирования заболевания появляются лимфаденопатия, спленомегалия, анемия и тромбоцитопения. Лечение то же, что и при **лимфоме низкой степени злокачественности** (см. п. **III.А.3.а**) и направлено на устранение симптомов. Заболевание, проявляющееся только лимфоцитозом, не требует терапии. Осложнения заболевания – аутоиммунная гемолитическая анемия и аутоиммунная тромбоцитопения; их успешно лечат глюкокортикоидами, например преднизоном (1 мг/кг внутрь 1 раз в сутки). Хронический лимфолейкоз не переходит в острый лейкоз, но возможна его трансформация в **лимфому умеренной или высокой степени злокачественности** (синдром Рихтера).
4. **Хронический миелолейкоз.** Диагноз устанавливают при обнаружении филадельфийской хромосомы. Для уменьшения лейкоцитоза и тромбоцитоза применяют гидроксимочевину, иногда на протяжении нескольких лет, пока болезнь не трансформируется в бластный криз, похожий на острый лейкоз. Миелобластная трансформация плохо поддается терапии, но при **лимфобластном кризе** оправдано назначение винкристина и преднизона. В обоих случаях применение химиотерапии у больных с бластным кризом редко приводит к ремиссии. Пересадка аллогенного костного мозга в хронической фазе продлевает ремиссию.
5. **Волосатоклеточный лейкоз** следует заподозрить у больных с панцитопенией и спленомегалией.

В. Миеломная болезнь — это злокачественная трансформация плазматических клеток; проявляется гиперкальциемией, болями в костях и острой почечной недостаточностью. При первичном обследовании проводят рентгенографию скелета, стернальную пункцию, электрофорез белков сыворотки и мочи, а также определение β-2-микроглобулина, скорости оседания эритроцитов и уровня иммуноглобулинов. Поскольку в пораженных участках костной ткани преобладает процесс распада, изотопные исследования скелета малоинформативны. Для лечения чаще всего используют сочетание алкилирующего препарата для приема внутрь с винкристином и глюкокортикоидом. Чтобы уменьшить боль в пораженных костях, назначают местную лучевую терапию.

Осложнения злокачественных новообразований

I. Осложнения, обусловленные массой опухоли

А. Метастазы в головной мозг. Больные с метастатическим поражением мозга жалуются на головную боль, ослабление умственных способностей или общую слабость; при обследовании иногда выявляют очаговые неврологические дефекты. Отек сосков зрительных нервов обнаруживают лишь у 25% больных. Выявление при КТ головного мозга одного или нескольких округлых образований повышенной плотности, окруженных зоной отека, почти всегда свидетельствует о метастазах. Если первичная опухоль ранее не была диагностирована, следует изучить биоптаты пораженного участка мозга или более доступных тканей и лишь затем приступать к лучевой терапии. Чтобы уменьшить отек мозга, назначают дексаметазон, 10 мг в/в или внутрь, с последующим приемом внутрь по 4—6 мг каждые 6 ч в течение всего курса лучевой терапии или дольше, если симптомы отека мозга сохраняются. Дальнейшее лечение зависит как от количества и локализации пораженных участков мозга, так и от прогноза основного заболевания. Если опухоль чувствительна к химиотерапии, то при наличии одиночных доступных метастатических очагов показано хирургическое лечение. Всем больным, ранее не подвергавшимся лучевой терапии, назначают курс облучения головного мозга.

Б. Злокачественное обсеменение мозговых оболочек следует заподозрить у онкологического больного при жалобах на головную боль или симптомах поражения черепномозговых нервов. Диссеминация в мозговые оболочки чаще всего наблюдается при раке легких, молочной железы, меланоме или лимфоме; диагноз подтверждают после цитологического исследования спинномозговой жидкости. Обычно перед проведением люмбальной пункции выполняют КТ, чтобы исключить метастазы в мозге и гидроцефалию. Временное улучшение приносит лучевая терапия или эндолюмбальное введение химиопрепарата (см. разд. «Химиотерапия», п. **II.В**). Больным с менингеальной лимфомой в/в вводят цитозин арабинозид.

В. Сдавление спинного мозга чаще всего возникает при гематогенном метастазировании опухоли в тела позвонков с последующим прорастанием в позвоночный канал и ишемией спинного мозга. Боль в спине — первый симптом поражения, предшествующий развитию невроло-

гических расстройств, которые появляются иногда спустя недели или месяцы. Нарушению функций кишечника и мочевого пузыря и потере чувствительности обычно предшествует общая слабость. К сдавлению спинного мозга чаще всего приводят метастазы рака молочной железы, легких и предстательной железы; однако при жалобах на боль в спине обследовать следует всех онкологических больных. Обследование начинают с рентгенографии болезненной области. Дальнейшая тактика обследования и лечения обсуждается в гл. 25.

Г. К сдавлению верхней полой вены чаще всего приводят первичные и метастатические (при лимфоме, раке легкого) злокачественные опухоли средостения. Симптомы сдавлении верхней полой вены — отечность лица, верхней половины туловища, боль в грудной клетке, кашель и нехватка воздуха. О переполнении коллатерального кровотока свидетельствует расширение поверхностных вен грудной клетки, головы или подъязычной области. Диагноз подтверждают, выявляя объемное образование в средостении при рентгенографии или КТ грудной клетки. Ранее считалось, что сдавление верхней полой вены нарушает венозный отток из головного мозга и требует экстренного вмешательства. Однако выяснилось, что коллатеральный кровоток развивается быстро, так что основное серьезное осложнение в этой ситуации — нарушение проходимости дыхательных путей при сдавлении опухолью. Если гистологическая принадлежность опухоли, вызвавшей сдавление вены или бронха, неизвестна, необходимо исследовать ткань, полученную при бронхоскопии или медиастиноскопии. Лечение зависит от основного заболевания. Если необходимо в/в введение химиопрепарата, его вводят через вены с сохраненной проходимостью. Опухоли, устойчивые к химиотерапии, подвергают облучению (*J. Clin. Oncol.* 2:961, 1984).

Д. Злокачественные выпоты

1. **Злокачественный выпот в полость перикарда** в основном возникает при раке легкого и молочной железы. Первым проявлением может быть шок вследствие **тампонады сердца,** что требует экстренной пункции полости перикарда. После стабилизации гемодинамики назначают химиотерапию, если первичная опухоль к ней чувствительна. Если первичная опухоль не поддается лечению, проводят паллиативную терапию: пунктируют полость перикарда, полностью удаляют жидкость, через дренажный катетер вводят 30–60 мг блеомицина, после чего катетер на 10 мин перекрывают и затем извлекают (*Int. J. Cardiol.* 16:155, 1987). При неэффективности лечения проводят постоянное дренирование полости перикарда из субксифоидального доступа (*J.A.M.A*, 257:1088, 1987).
2. **Злокачественный выпот в плевральную полость** возникает при поражении плевры опухолью или нарушении оттока лимфы. Если системное лечение неэффективно и жидкость быстро накапливается, то после ее удаления в плевральную полость вводят склерозирующее средство, что приводит к слипанию листков плевры и облитерации плевральной полости. При неподдающихся лечению выпотах выполняют плеврэктомию (см. гл. 10).
3. **Злокачественный асцит** чаще всего наблюдают при обсеменении брюшины; лучший способ лечения — химиотерапия. В качестве симптоматического лечения применяют парацентез. Внутрибрюшинное введение химиотерапевтических средств широко не применяется.

II. Паранеопластические синдромы не зависят от массы опухоли. Они

могут быть первыми проявлениями опухолевого процесса. По-видимому, эти осложнения развиваются под влиянием веществ, секретируемых опухолью, или вследствие образования аутоантител. Паранеопластические синдромы могут поражать практически все органы; эти синдромы, как правило, исчезают при успешном лечении первичной опухоли.

А. Метаболические осложнения

1. **Гиперкальциемия** – наиболее частое метаболическое осложнение злокачественных новообразований, приводящее к нарушениям сознания, запорам и другим желудочно-кишечным расстройствам. Лечение гиперкальциемии обсуждается в гл. 23.
2. **Синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона** следует заподозрить, если у онкологического больного обнаружена гипонатриемия при нормальном объеме циркулирующей крови (см. гл. 3). Это осложнение прежде всего характерно для мелкоклеточного рака легкого, но встречается и при других злокачественных новообразованиях. Если химиотерапия неэффективна, для уменьшения массы опухоли и клинического улучшения проводят облучение (тактика лечения – см. гл. 3).
3. **Раковая кахексия** проявляется анорексией, искажением вкусовых ощущений и потерей мышечной массы. Степень кахексии в большей степени определяется типом опухоли, чем ее размерами. Для улучшения аппетита и увеличения веса применяют мегэстрол-ацетат, 160 мг внутрь 1 раз в сутки (*Semin. Oncol.* 14:37, 1986).

Б. Нервно-мышечные осложнения

1. **Полимиозит и дерматомиозит** (см. гл. 24) развиваются при различных опухолях, в частности, при немелкоклеточном раке легкого, раке толстой кишки, яичников и предстательной железы. Дерматомиозит у онкологических больных возникает значительно чаще, чем полимиозит. К улучшению может привести успешное лечение опухоли. Менее чем у 20% больных дерматомиозит обусловлен злокачественными новообразованиями (*N. Engl. J. Med.* 326:363, 1992), поэтому изнурительные попытки выявить опухоль во всех случаях этого заболевания не оправданы.
2. **Миастенический синдром Итона–Ламберта** характеризуется слабостью крупных мышц, снижением или отсутствием глубоких сухожильных рефлексов и вегетативными расстройствами. Электромиография с применением высокочастотной стимуляции нерва выявляет увеличение потенциала действия при повторной стимуляции. Чаще всего этот синдром сопутствует мелкоклеточному раку легкого; улучшение возможно на фоне химиотерапии. При неэффективности химиотерапии назначают диаминопиридин, 10–25 мг внутрь 4 раза в сутки. Применение антагонистов кальция противопоказано (*N. Engl. J. Med.* 321:1567, 1989).

В. Изменение состава крови. Угнетение кроветворения проявляется анемией, нейтропенией и тромбоцитопенией; эти нарушения вызывает само злокачественное новообразование либо лечение (см. разд. «Осложнения лечения», п. **I.Б**).

1. **Эритроцитоз** – редкое осложнение гепатомы, почечноклеточного рака и доброкачественных опухолей почек, матки и мозжечка. Количество эритроцитов возвращается к норме после уменьшения массы опухоли в результате хирургического лечения или лучевой терапии; иногда показаны кровопускания (см. гл. 18).
2. **Гранулоцитоз** (лейкемоидная реакция) в отсутствие инфекции наблюдается при злокачественных опухолях желудка, легких, подже-

лудочной железы, головного мозга и при лимфомах. Так как нейтрофилы обычно представлены зрелыми формами, а их количество не превышает 100 000 в 1 мкл, осложнения возникают редко и специального лечения не требуют.

3. **Тромбоцитоз** при злокачественных новообразованиях может быть следствием спленэктомии, дефицита железа, острой кровопотери или воспаления; больные, как правило, не нуждаются в специальном лечении. **Тромбоцитопения** наблюдается после курса химиотерапии, при спленомегалии и поражении костного мозга злокачественными новообразованиями; в основе тромбоцитопении могут лежать аутоиммунные механизмы (см. гл. 17).
4. **Тромбоэмболические осложнения.** Муцин-секретирующие аденокарциномы желудочно-кишечного тракта и рак легкого могут вызывать гиперкоагуляцию с повторными венозными и артериальными тромбоэмболиями. Возможен небактериальный тромбэндокардит с вовлечением митрального клапана. Следует назначить гепарин и проводить лечение опухоли. Гепарин вводят в/в или п/к в дозе, необходимой для увеличения активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5–2 раза по сравнению с нормой. Гепарин более эффективно предупреждает тромбоэмболические осложнения, чем варфарин (*Blood* 62:14, 1983). У многих больных с тромбоэмболиями имеются биохимические признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (см. гл. 17).

Г. Гломерулонефропатии, осложняющие онкологические заболевания, могут вызвать почечную недостаточность. Болезнь минимальных изменений часто обусловлена лимфомой (в первую очередь лимфогранулематозом); мембранозный гломерулонефрит чаще наблюдается при солидных опухолях. Процесс обратим при успешном лечении онкологического заболевания.

Д. Утолщение концевых фаланг пальцев рук («барабанные палочки») и **гипертрофическую остеоартропатию** (полиартриты и периоститы трубчатых костей) чаще всего выявляют при немелкоклеточном раке легкого и метастатическом поражении средостения. Частичного улучшения при остеоартропатии удается добиться с помощью нестероидных противовоспалительных средств, но для излечения необходимо успешное воздействие на опухоль.

Е. Лихорадка может сопутствовать лимфоме, почечноклеточному раку и метастатическому поражению печени. После исключения инфекционного заболевания назначают нестероидные противовоспалительные средства — ибупрофен, 400 мг внутрь 4 раза в сутки, или индометацин, 25–50 мг внутрь 3 раза в сутки.

Ж. Метастатическое поражение костей встречается часто. Оно обнаруживается при рентгенографическом или изотопном исследовании. В качестве паллиативного лечения при боли в пораженных костях и для профилактики переломов применяют лучевую терапию.

Химиотерапия

I. Применение химиотерапевтических средств. Дозы большинства химиопрепаратов рассчитывают на площадь поверхности тела (табл. 19-1), других — на вес тела. При изменении веса следует соответственно изменять дозы препаратов. Через 1–2 нед химиотерапии проводят клинический анализ крови для оценки степени угнетения костного мозга. Как правило,

дозы препаратов уменьшают при следующих нарушениях: (1) нейтропения, (2) тромбоцитопения, (3) стоматит, (4) диарея и (5) замедленный метаболизм препарата. **Химиопрепараты обладают узким диапазоном терапевтического действия, поэтому их применяют под наблюдением онколога, строго соблюдая рекомендованные схемы лечения.**

II. **Пути введения**

А. **Прием внутрь** может сопровождаться тошнотой и рвотой; в этих случаях показаны противорвотные средства. Биодоступность некоторых препаратов при приеме внутрь непостоянна, и их следует вводить парентерально.

Б. **Внутривенное введение** химиопрепаратов должны выполнять опытные медицинские сестры. Прежде чем ввести препарат, следует убедиться, что физиологический раствор вводится в вену без усилия, а кровь при заборе свободно поступает в шприц. Химиопрепараты обычно вводят в крупные вены рук. Стараются не вводить препараты с той стороны, где были удалены подмышечные лимфоузлы. Больным с плохо доступными периферическими венами или нуждающимся в многократных инъекциях химиопрепаратов **устанавливают венозные катетеры** (*J.A.M.A.* 253:1590, 1985).

В. **В позвоночный канал** химиопрепараты вводят для лечения злокачественного обсеменения мозговых оболочек либо с целью профилактики поражения ЦНС. Побочные эффекты — острый арахноидит, двигательные расстройства и прогрессирующие неврологические нарушения (лейкоэнцефалопатия); у детей замедляется умственное развитие. Психоневрологические нарушения чаще возникают при сочетании химиотерапии и облучения головного мозга. **Метотрексат,** 10–12 мг, растворяют в 5 мл изотонического раствора, не содержащего консерванта и бактериостатических веществ, и вводят в позвоночный канал за 5–10 мин; предварительно дают вытечь 5–10 мл спинномозговой жидкости. Для снижения риска арахноидита больной должен оставаться в горизонтальном положении в течение 15 мин после введения препарата. В целях предотвращения системного побочного действия метотрексата назначают лейковорин, 5–10 мг внутрь каждые 6 ч (всего 8 приемов); начало приема через 12–24 ч после введения метотрексата. **Цитозин арабинозид,** 50–100 мг в 5–10 мл растворителя, вводят так же, как метотрексат.

Г. **Внутриполостное введение**. Введение в мочевой пузырь ТиоТЭФ, 30–60 мг, широко применяют при раке мочевого пузыря. Доксорубицин и цисплатин вводят в брюшную полость через имплантированный перитонеальный катетер при метастатическом поражении брюшины.

Д. **Внутриартериальное введение** было предложено в качестве метода, обеспечивающего высокую концентрацию препарата в опухоли. Теоретические преимущества данного способа очевидны, однако абсолютных показаний к внутриартериальному введению химиопрепаратов нет.

III. **Химиотерапевтические средства.** В табл. 19-1 приведены общие сведения о часто применяемых химиопрепаратах, указаны их дозы и распространенные проявления побочного действия. Специфические побочные эффекты отдельных классов препаратов и конкретных лекарственных средств описаны ниже.

А. **Антиметаболиты** действуют как псевдосубстраты важнейших ферментов, блокируя ключевые реакции метаболизма. Они оказывают токсическое действие прежде всего на активно пролиферирующие ткани (слизистую желудочно-кишечного тракта, кроветворные органы).

Таблица 19-1. Дозы и побочное действие противоопухолевых препаратов

Препарат	Дозы, схемы лечения	Тошнота, рвота	Воспаление слизистых	Диарея	Пик побочного действия (сут)	Кожные	Легочные	Неврологические	Показания к изменению дозы
Антиметаболиты									
Цитозин арабинозид	20 мг/м^2/сут в/в инфузия х 14–21 сут	–	–	+	10–14 +++	–	–	–	
	100–200 мг/м/сут в/в × 5–7 сут	+	+	+	10–14 +++	алопеция	–	–	
	3–6 г/м^2/сут в/в × 3–6 сут	+++	+	+	10–14 +++	алопеция	–	мозжечковые	
Фторурацил	350–450 мг/м в/в × 5 сут	–/+	+	+	7–14 ++	флебиты	–	мозжечковые	
	200–100 мг/м^2 в/в инфузия × 5 сут	–/+	+++	+++	7–14 +	флебиты	–	мозжечковые	
	20 мг/м^2/сут в/в × 28–56 сут	–	+	+	–	ладонь–стопа[a]	–	–	
	С лейковорином	–	+	+++	7–14 +	ладонь–стопа[a]	–	–	
Метотрексат	10–60 мг/м^2 в/в 1 раз в 1–3 нед	+	+	+	7–14 ++	дерматит	+	–	выпоты, ПН
	> 1,5 г в/в однократно, с лейковорином	+++	+++	+++	7–14 +++	дерматит	+	–	выпоты, ПН
Пентостатин	5 мг/м^2/сут в/в × 2 сут	+	–	–	?	?	–	сонливость кома	
6-Меркаптопурин	75–100 мг/м^2 внутрь 1 раз в сутки	+	–	–	7–14 ++	сыпь	–	–	аллопуринол, Печ, Поч
Тиогуанин	100 мг/м^2/сут внутрь × 1–4 сут	+	+	–	10–30 ++	–	–	–	Поч
Алкилирующие средства									
Бусульфан	2–4 мг/м^2/сут внутрь × 4 сут	–	+	–	14–28 ++	пигментация	–	–	
Хлорамбуцил	6–14 мг/м^2/сут внутрь 4 раза в месяц	–	–	–	10–14 ++	–	+	–	барбитураты
Циклофосфамид	60–150 мг/м/сут внутрь 14 раз в месяц	+	–	–	10–12 ++	–	+	–	
	500–1500 мг/м^2 в/в 1 раз в 21 сут	+	+	–	7–14 ++	алопеция	+	–	
	120–200 мг/кг в/в с ЗКМ	+++	+++	+++	7–14 +++	алопеция	+	–	
Дакарбазин	300–1500 мг/м^2 в/в 1 раз в 21–28 сут	+++	–	–	–	волдыри	–	–	
Ифосфамид	800–1500 мг/м^2 в/в 1 раз в 21–28 сут	+++	–	–	7–10 +++	алопеция	–	энцефалопатия	
Мелфалан	4–8 мг/м^2/сут внутрь х 4 сут	–	–	–	10–14 ++	–	–	–	
Мехлоретамин	8 мг/м^2/сут в/в 1 раз в 28 сут	+++	+	+	7–14 ++	алопеция сыпь перифлебит	–	–	
Производные нитрозомочевины									
Кармустин	60–100 мг/м^2/сут в/в х 3 сут	+++	–	–	28–35 ++	–	+	–	
Ломустин	100–300 мг/м^2 внутрь 1 раз в 6 нед	+	–	–	21–42 ++	–	–	–	
Стрептозоцин	500–1500 мг/м^2/сут в/в х 5 сут	+++	–	–	–	–	–	–	
ТиоТЭФ	до 1,125 г/м^2 в/в с ЗКМ	+	+++	+++	7–14 +++	алопеция сыпь	–	энцефалопатия	
Противоопухолевые антибиотики									
Блеомицин	10–20 мг/м^2 п/к однократно	–	–	–	–	эритема	+	–	Поч
Дактиномицин	0,4–1,0 мг/м^2 в/в однократно	+	+	–	14–21 ++	алопеция сыпь	–	–	
Даунорубицин	45–60 мг/м^2/сут в/в х 3 сут	+	+	+	7–14 +++	алопеция перифлебит	–	–	Печ, Поч
Доксорубицин	10–60 мг/м^2 в/в 1 раз в 7–28 сут	+	+	+	7–14 +++	алопеция перифлебит	–	–	Печ, Поч
Митоксантрон	10–30 мг/м^2 в/в 1 раз в 21–28 сут	+	+	+	7–14 ++	алопеция перифлебит	–	–	
Митомицин С	10–15 мг/м^2 в/в 1 раз в 4–6 нед	+	+	–	21–28 ++	перифлебит	+	–	
Растительные алкалоиды									
Этопозид	50–200 мг/м^2/сут внутрь или в/в х 5 сут	–	–	–	10–14 ++	перифлебит	–	–	
Винбластин	5–10 мг/м^2 в/в 1 раз в 1–4 нед	+	+	–	4–10 ++	алопеция перифлебит	–	+	Печ
Винкристин	1–2 мг/сут в/в 1 раз в 1–4 нед	–	–	–	–	перифлебит	–	+	Печ
Другие препараты									
Карбоплатин	200–360 мг/м^2 в/в 1 раз в 21–28 сут	+	–	–	14–28 ++	–	–	–	
Цисплатин	20–120 мг/м^2/сут в/в х 1–5 сут	+++	–	–	–	–	–	+	Поч
Гидроксимочевина	500–2000 мг внутрь 1 раз в 30 сут или ежедневно	–	–	–	7–10 ++	атрофия	–	–	
L-Аспарагиназа	1000–10000 МЕ/сут п/к х 3 сут	–	–	–	–	–	–	энцефалопатия	
Прокарбазин	100–200 мг/м^2/сут внутрь х 7–14 сут	+	–	–	7–10 ++	сыпь	–	энцефалопатия	

[a] см. разд. «Химиотерапия», п. **III.A.2**

ЗКМ – защита костного мозга, ПН – почечная недостаточность, Печ – болезни печени, Поч – болезни почек.

1. **Цитозин арабинозид** — аналог дезоксицитидина; наиболее часто используется для лечения гемобластозов. Основное побочное действие при применении стандартных доз — угнетение кроветворения и поражение желудочно-кишечного тракта. При использовании высоких доз часто наблюдается конъюнктивит, для профилактики которого назначают дексаметазон в глазных каплях, по 2 капли в каждый глаз 3 раза в сутки. Возможны также мозжечковая атаксия, панкреатит и гепатит; при возникновении мозжечковых нарушений препарат отменяют.
2. **Фторурацил** — аналог пиримидина, применяется в виде в/в инъекций или длительной инфузии. Проявления токсического действия зависят от схемы лечения. Основное побочное действие при в/в струйном введении — угнетение кроветворения. При постоянной инфузии в течение 4–5 сут побочными эффектами, ограничивающими дозу препарата, являются стоматит и диарея. Мозжечковые расстройства возможны при любой схеме лечения и служат основанием для его прекращения. Во время инфузии фторурацила может возникнуть приступ стенокардии, обусловленный спазмом коронарных артерий; в таких случаях назначают антагонисты кальция (например нифедипин) или отменяют фторурацил. (*Cancer* 61:36, 1988). Курс лечения фторурацилом иногда превышает 6–8 нед. Ограничением служит покраснение и парестезии ладоней и стоп (синдром «ладонь–стопа»). Для усиления цитостатического эффекта практикуется сочетанное применение фторурацила и лейковорина: дозу ограничивает диарея (*J. Clin. Oncol.* 7:1419, 1989).
3. **Метотрексат** — ингибитор дигидрофолатредуктазы; дает разнообразные побочные эффекты. Характерное побочное действие — воспаление слизистых.
   а. **Замедленная реабсорбция.** Метотрексат накапливается в выпотах и постепенно проникает в кровоток, оказывая заметное токсическое действие. До лечения метотрексатом следует эвакуировать жидкость, иначе препарат придется назначать в существенно меньшей дозе.
   б. **Интерстициальный пневмонит,** сопровождаемый эозинофилией, возникает независимо от общей дозы препарата. Назначают глюкокортикоиды (например преднизон по 1 мг/кг внутрь 1 раз в сутки), а метотрексат отменяют.
   в. **Гепатит** может возникнуть при длительном приеме метотрексата, но иногда наблюдается после его однократного применения в большой дозе (см. гл. 24).
   г. **Применение больших доз метотрексата** может вызвать нефропатию и почечную недостаточность, риск которых сводят к минимуму, ощелачивая мочу приемом бикарбоната натрия. Лейковорин используют для защиты здоровой ткани от больших доз метотрексата. **Доза лейковорина** зависит от дозы метотрексата, но обычно составляет 5–25 мг в/в или внутрь каждые 6 ч, 8–12 раз или пока концентрация метотрексата в сыворотке не установится < 50 нмоль/л.
4. **6-Меркаптопурин** — производное пурина, подвергается окислению ксантиноксидазой. При приеме аллопуринола дозу 6-меркаптопурина уменьшают в 4 раза. Препарат может вызвать холестаз.

Б. Алкилирующие средства применяют для лечения большого числа злокачественных новообразований. Препараты этой группы воздействуют на цепи ДНК, вызывая их сшивку или разрывы. Почти все

алкилирующие препараты оказывают токсическое действие и на делящиеся, и на неделящиеся клетки. Больных, которым назначаются эти препараты, следует предупредить о возможном бесплодии, в большинстве случаев необратимом. В отдаленном периоде (через 3—10 лет) после лечения хлорамбуцилом, циклофосфамидом, мелфаланом и мехлоретамином существует опасность острого нелимфобластного лейкоза и миелодисплазии.

1. **Бусульфан** хорошо всасывается при приеме внутрь; его, как правило, назначают прерывистыми курсами. На фоне постоянного ежедневного приема бусульфана могут развиться интерстициальный пневмонит, гинекомастия, обратимая недостаточность надпочечников.
2. **Хлорамбуцил.** Больные хорошо переносят прием препарат внутрь. Дозу ограничивает угнетение кроветворения, обычно обратимое.
3. **Циклофосфамид** в отдельных случаях служит причиной геморрагического цистита (см. разд. «Осложнения лечения», п. **I.Д**). Чтобы избежать этого осложнения, назначают обильное питье, тем самым повышая диурез. Препарат следует принимать утром, чтобы в течение дня провести необходимую водную нагрузку. Большие дозы циклофосфамида используют для подготовки к трансплантации костного мозга; под влиянием этих доз может возникнуть геморрагический миокардит.
4. **Дакарбазин** может вызвать гриппоподобный синдром, проявляющийся лихорадкой, болью в мышцах, гиперемией лица и недомоганием; иногда повышается активность печеночных ферментов.
5. **Ифосфамид** по химической структуре сходен с циклофосфамидом, но значительно чаще (у 20—30% больных) вызывает геморрагический цистит. Для предупреждения этого осложнения применяют 2-меркаптоэтансульфонат (обычно проводят одновременную инфузию препаратов так, чтобы на 1 мг ифосфамида приходилось не менее 0,6 мг 2-меркаптоэтансульфоната) (см. разд. «Осложнения лечения», п. **I.Д**).
6. **Мехлоретамин** вызывает раздражение кожи. При приготовлении и введении препарата следует пользоваться защитными очками и перчатками. Появление лекарственной сыпи не препятствует дальнейшему лечению препаратом.
7. **Мелфалан** применяют только внутрь. Развитие интерстициального пневмонита требует отмены препарата.
8. **Производные нитрозомочевины (кармустин и ломустин)** — жирорастворимые вещества, способные проникать через гематоэнцефалический барьер. Кармустин обычно применяют в растворе этилового спирта; растворитель может оказать побочное действие в виде головокружения, приливов и флебитов. Угнетение кроветворения может проявиться на 6—8 нед после отмены препаратов, поэтому курсы лечения повторяют не чаще, чем через 8 нед.
9. **ТиоТЭФ** можно вводить в/в, в сочетании с применением методов защиты костного мозга. При введении в мочевой пузырь 60—90 мг препарата разводят в 60—100 мл воды и вводят в течение 2 ч.

В. Противоопухолевые антибиотики встраиваются между соседними нуклеотидами ДНК, нарушают репликацию и транскрипцию и вызывают разрывы цепей ДНК; действие препаратов не зависит от фазы деления клеток.

1. **Антрациклиновые антибиотики** вызывают дилатационную кардиомиопатию, которая проявляется сердечной недостаточностью, пло-

хо поддающейся лечению, и нарушениями ритма сердца. Доксорубицин приводит к кардиомиопатии у 2% больных, если общая доза препарата составляет 550 мг/м^2; частота осложнения резко возрастает при более высоких общих дозах. Кардиотоксическое действие доксорубицина может усиливаться, если одновременно применяют циклофосфамид или до начала лечения препаратом проводилось облучение грудной клетки. Когда общая доза доксорубицина приближается к 450–550 мг/м^2, повторно выполняют изотопную вентрикулографию. Если сократительная функция левого желудочка снижается, лечение прекращают. Повреждение миокарда зависит от общей дозы препарата и его максимальной концентрации в сыворотке; длительная инфузия доксорубицина (96 ч) позволяет увеличить его общую дозу. Препараты из группы антибиотиков могут вызвать так называемый эффект «лучевой отдачи» — токсическое воздействие на ранее облученные поля (сердце, желудочно-кишечный тракт и легкие).

а. Даунорубицин применяют для лечения острых лейкозов. Препарат может вызвать угнетение кроветворения. Побочное действие, ограничивающее дозу, — воспаление слизистых. Антибиотик и его метаболиты придают моче красный цвет.

б. Доксорубицин оказывает сходное с даунорубицином побочное действие, но обладает более широким спектром действия.

в. Митоксантрон по структуре близок к доксорубицину и даунорубицину, но обладает меньшим кардиотоксическим действием. Побочные эффекты, ограничивающие дозу, — угнетение кроветворения и воспаление слизистых; может наблюдаться синеватый оттенок мочи и склер.

2. **Блеомицин** успешно используют как компонент комбинированной химиотерапии, так как он редко вызывает угнетение кроветворения. Перед применением полной дозы (в первую очередь у больных лимфомой) вводят **пробную дозу** (1–2 мг п/к), так как возможны тяжелые аллергические реакции, сопровождаемые резким снижением АД. У больных с хроническими заболеваниями легких на фоне лечения блеомицином иногда возникает интерстициальный пневмонит; кроме того, риск пневмонита повышен, если общая доза препарата достигает 200 мг/м^2 или до начала химиотерапии проводилось облучение грудной клетки. У отдельных больных в результате пневмонита развивается необратимый фиброз легких. Необходимо обращать внимание на первые симптомы поражения легких и проводить повторные рентгенографические исследования.
3. **Митомицин С** вызывает отсроченное угнетение костного мозга, которое усугубляется при повторном применении препарата. Описаны случаи интерстициального пневмонита. При внезапном появлении микроангиопатической гемолитической анемии и почечной недостаточности (особенно после переливания эритроцитарной массы), следует думать о **гемолитико-уремическом синдроме.**

Г. Растительные алкалоиды. Винкристин и винбластин угнетают сборку микротрубочек в клетках и прерывают митоз. Все алкалоиды при быстром в/в введении оказывают гипотензивное действие.

1. **Винкристин** часто вызывает нейропатию, что ограничивает его дозу. Обычно возникают парестезии с последующим снижением глубоких сухожильных рефлексов. Реже отмечают невралгии, боль в челюстях, диплопию, запоры, боль в животе, парез кишечника. К другим проявлениям побочного действия относятся болезнь

Рейно и синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона.

2. **Винбластин** обладает меньшим нейротоксическим эффектом, чем винкристин. Основное побочное действие, ограничивающее дозу препарата, — угнетение кроветворения. При использовании больших доз возможны миалгии, запоры и преходящий гепатит.
3. **Этопозид.** Основное побочное действие, ограничивающее дозу препарата, — угнетение кроветворения.

Д. Лекарственные вещества, содержащие платину, встраиваются в ДНК и вызывают разрывы одной или обеих цепей.

1. **Цисплатин** чаще чем другие средства этой группы вызывает тошноту и рвоту; во время лечения этим препаратом всегда назначают противорвотные средства (см. табл. 19-2). Проводят также гидратационную терапию; в течение 4—6 ч до и после применения цисплатина в/в вводят 1 л физиологического раствора. При почечной недостаточности дозу цисплатина снижают, а если уровень креатинина в сыворотке превышает 3 мг%, препарат отменяют. Препарат оказывает ототоксическое действие и вызывает гипомагниемию.
2. **Карбоплатин** — недавно созданный аналог цисплатина, отличающийся от последнего меньшим нефро-, нейро- и ототоксическим действием; дозу препарата ограничивает угнетение кроветворения.

Е. Другие химиотерапевтические средства

1. **Гидроксимочевина** — препарат для применения внутрь, угнетающий активность рибонуклеотидредуктазы; используется для лечения хронической фазы хронического миелолейкоза и других миелопролиферативных заболеваний. Дозы регулируют в соответствии с уровнем нейтрофилов и тромбоцитов в периферической крови.
2. **L-Аспарагиназа** лишает клетки необходимого субстрата для синтеза белка посредством гидролиза аспарагина. Возможны аллергические и анафилактические реакции. Могут наблюдаться и другие проявления побочного действия: геморрагический панкреатит, печеночная недостаточность с нарушением образования факторов свертывания крови, энцефалопатия.
3. **Прокарбазин** — препарат для приема внутрь; угнетает синтез ДНК, РНК и белка. Препарат является ингибитором моноаминоксидазы, поэтому одновременное применение трициклических антидепрессантов, симпатомиметиков и содержащих тирамин продуктов питания требует особой осторожности. Прокарбазин оказывает действие, подобное дисульфираму, поэтому во время лечения запрещают употреблять алкоголь.

Ж. Гормональные средства не оказывают непосредственного цитостатического действия. Препараты этой группы редко вызывают серьезные побочные эффекты. При диссеминированном опухолевом процессе может развиться нечувствительность к гормонотерапии.

1. **Диэтилстильбэстрол** — аналог эстрадиола, используемый для лечения рака простаты и молочной железы. Женщинам обычно назначают 5 мг внутрь 3 раза в сутки, мужчинам — 1—3 мг внутрь 1 раз в сутки. Побочные эффекты: тошнота, гинекомастия, задержка жидкости, артериальная гипертония и тромбофлебит. Тромбоэмболические и сердечно-сосудистые осложнения ограничивают использование препарата при раке предстательной железы.
2. **Стимуляторы гонадотропных гормонов.** При лечении метастатических форм рака предстательной железы используют два синтетических аналога люлиберина. Леупролид-ацетат может вызывать

Таблица 19-2. Лечение рвоты (см. табл. 19-1, «Тошнота, рвота»)

Выраженность тошноты и рвоты	Лечение
–	Не требуется
+	Фенотиазины ± бутирофеноны ± антигистаминные средства
++	Фенотиазины ± бутирофеноны ± антигистаминные средства ± анксиолитики ± стероиды
+++	Ондансетрон или фенотиазины ± бутирофеноны ± антигистаминные средства ± анксиолитики ± стероиды ± метоклопрамид в большой дозе

Фенотиазины[а]
Прохлорперазин, 10 мг внутрь или в/в каждые 4–6 ч
Прохлорперазин, 25 мг ректально каждые 4–6 ч
Хлорпромазин, 10 мг внутрь каждые 4–6 ч,
Триметобензамид, 100 мг внутрь или в/м каждые 4–6 ч

Ондансетрон, 0,15 мг/кг в/в за 30 мин до введения химиопрепарата, затем каждые 2 ч × 2 раза

Бутирофеноны[а]
Дроперидол, 5 мг в/в каждые 4–6 ч

Метоклопрамид[а], 1–3 мг/кг в/в до введения химиопрепарата, затем каждые 2 ч × 3 раза

Антигистаминные средства
Дифенгидрамин, 50 мг внутрь или в/в каждые 4–6 часов

Анксиолитики
Лоразепам, 1–2 мг внутрь или в/в 3–4 раза в сутки

Стероиды
Дексаметазон, 10–30 мг в/в до введения химиопрепарата

[а] Могут вызвать экстрапирамидные расстройства, которые устраняют дифенгидрамином (50 мг внутрь или в/в каждые 4–6 ч) или бензтропином (1–2 мг внутрь или в/в каждые 4–6 ч).

обострение проявлений опухолевого процесса в начале лечения; другие проявления побочного действия – боли в костях, задержка жидкости, приливы, потливость и импотенция. Применяют также госералин-ацетат, обладающий пролонгированным действием.

3. **Прогестины.** Для лечения ряда новообразований применяют мегэстрола ацетат, 40 мг внутрь 4 раза в сутки, и медроксипрогестерон, 10 мг внутрь 1 раз в сутки. Основные побочные эффекты – увеличение веса, задержка жидкости, приливы, а после окончания курса лечения – маточные кровотечения. Оба препарата используют в лечении кахексии при раке и СПИДе (см. разд. «Осложнения злокачественных новообразований», п. **II.А.3**).
4. **Тамоксифен** (10 мг внутрь 2 раза в сутки) – антагонист эстрогенов. После 7–14 сут лечения примерно у 5% больных с рецептор-положительным раком молочной железы и метастатическим поражением костей наблюдаются **эндокринные нарушения:** усиление болей в костях, эритема, гиперкальциемия. Через 7–10 сут выраженность этих симптомов ослабевает; у 75% таких больных опухоли

поддаются лечению тамоксифеном. Рекомендуют продолжать лечение, назначая анальгетики и устраняя гиперкальциемию. При длительном применении тамоксифен не оказывает общего антиэстрогенного действия, т. е. не вызывает атрофии влагалища, остеопороза и заболеваний сердца.

3. **Иммунотерапия.** Изучается возможность клинического применения интерлейкина-2, моноклональных антител, γ-интерферона. Эффективность БЦЖ, экстрагированного метаном остатка (MER) и *Corynebacterium parvum* в качестве иммуномодуляторов доказать не удалось.
   1. **Левамизол** в сочетании с фторурацилом применяют в качестве адъювантной терапии при раке толстой кишки (см. разд. «Общие принципы», п. **II.Б.3**). Лечебная доза — 50 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 3 сут каждые 2 нед — хорошо переносится и не усиливает токсического действия фторурацила.
   2. **Альфа-интерферон** применяют для лечения волосатоклеточного лейкоза и хронической фазы миелолейкоза. Токсические проявления — тошнота, рвота, гриппоподобная реакция, головная боль. Острое токсическое действие устраняют назначением ацетаминофена; при длительном применении α-интерферона вышеперечисленные симптомы ослабевают.

И. **Ретиноиды** используют с лечебной и профилактической целью. Показано, что у больных, леченных по поводу злокачественных новообразований головы и шеи, изотретиноин, 50—100 мг/м^2 внутрь 1 раз в сутки в течение 12 мес, снижает частоту вторичных опухолей (*N. Engl. J. Med.* 323:795, 1990). У больных острым промиелоцитарным лейкозом транспретиноевая кислота, 45—100 мг/м^2 внутрь 1 раз в сутки, оказывает лечебное действие при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания и вызывает ремиссию лейкоза. Частые проявления побочного действия: сухость кожи, головная боль, тошнота, рвота, повышение активности аминотрансфераз (*Blood* 76: 1704, 1990).

Осложнения лечения

I. **Химиотерапия** часто приводит к серьезным и угрожающим жизни осложнениям. Большинство побочных эффектов обусловлены действием химиопрепаратов на быстро пролиферирующие клетки кроветворных органов и слизистых. Поскольку ускорить восстановление этих тканей невозможно, лечение направлено на улучшение состояния больного.

А. **Попадание в окружающие ткани** при неосторожном в/в введении некоторых химиотерапевтических средств может оказать тяжелое повреждающее действие (в табл. 19-1 обозначено как перифлебит). Первые проявления — боль и покраснение — возникают в первые часы после инъекции или значительно позднее (через 1—2 нед). Следует предпринять следующие меры.
   1. **Прекратить инфузию.** Если игла или катетер еще не удалены, следует аспирировать около 5 мл крови, чтобы удалить оставшийся препарат.
   2. **Разные препараты требуют наложения горячего или холодного компресса** и местного введения антидота через катетер либо п/к в прилежащие ткани.

Препарат	Компресс	Антидот
Винбластин	горячий	гиалуронидаза 150 МЕ/мл 1–6 мл п/к однократно
Винкристин	горячий	гиалуронидаза 150 МЕ/мл 1–6 мл п/к однократно
Дакарбазин	горячий	изотонический раствор тиосульфата натрия в/в или п/к
Даунорубицин	холодный	диметилсульфоксид местно
Доксорубицин	холодный	диметилсульфоксид местно
Мехлоретамин		изотонический раствор тиосульфата натрия в/в или п/к
Митомицин С		изотонический раствор тиосульфата натрия в/в или п/к
Этопозид	горячий	изотонический раствор тиосульфата натрия в/в или п/к

3. **Внимательно следить за местом пункции.** При развитии некроза необходима хирургическая обработка и даже трансплантация кожи. Повреждения обычно очень болезненны, поэтому показаны анальгетики (*J. Clin. Oncol.* 5:1116, 1987).

Б. Угнетение кроветворения достигает пика на 7–14 сут после применения большинства химиопрепаратов (см. табл. 19-1). Обязательны меры по предупреждению кровотечений. Профилактическую антибактериальную и противогрибковую терапию обычно не проводят.

1. **Риск инфекции** резко возрастает при выраженной (< 500 в 1 мкл) нейтропении и прямо зависит от ее длительности. При выраженной нейтропении признаки инфекции могут быть стертыми. Лихорадку у больного с нейтропенией следует расценивать как проявление инфекции, которую необходимо срочно выявить и немедленно лечить. При физикальном исследовании следует пытаться установить очаг инфекции, обращая особое внимание на место введения венозного катетера, параназальные синусы, полость рта и аноректальную область. Проводят **посевы** крови, мочи, кала, мокроты и материала из возможных очагов инфекции; выполняют рентгенографию грудной клетки. **Эмпирическое лечение антибиотиками** начинают сразу после взятия материала на посев. Если источник инфекции выявить не удалось, назначают антибиотики широкого спектра, действующие на грамотрицательные палочки и грамположительные кокки. При выборе антибиотиков необходимо учитывать местные особенности чувствительности возбудителей к антибиотикам. Назначают аминогликозид и полусинтетический пенициллин или два β-лактамных антибиотика; также применяют монотерапию: цефоперазон, 1–2 г в/в 2 раза в сутки; цефтазидим, 1–2 г в/в каждые 8 ч; или имипенем, 500–1000 мг в/в 4 раза в сутки. После получения результатов посева или при неэффективности лечения может потребоваться **изменение схемы терапии антибиотиками.** Часто дополнительно назначают препараты, действующие на *Staphylococcus epidermidis, Clostridium difficile* и возбудителей анаэробной инфекции. Если сохраняется лихорадка, но других показаний для замены антибиотиков нет, терапию не меняют. Если лихорадка продолжается более 72 ч, назначают амфотерицин В, 0,5–1,0 мг/кг/сут (см. гл. 12). После прекращения инфекции лече-

ние антибиотиками продолжают до тех пор, пока количество нейтрофилов не превысит 500 в 1 мкл.

2. **Тромбоцитопения.** Если после химиотерапии количество тромбоцитов резко снижается (< 20 000 в 1 мкл), для профилактики кровотечений переливают тромбоцитарную массу (см. гл. 18). При длительной тромбоцитопении и частых трансфузиях их эффективность снижается вследствие аллоиммунизации. Поэтому заранее проводят исследование гистосовместимости с тем, чтобы подобрать индивидуального донора тромбоцитов, совместимого по HLA.
3. **Переливание эритроцитарной массы** показано при (1) анемии, сопровождаемой клиническими проявлениями, (2) остром кровотечении и (3) уровне гемоглобина < 70–80 г/л (см. гл. 18). Учитывая данные о возможности реакции «трансплантат против хозяина», все препараты крови, переливаемые после пересадки костного мозга, рекомендуется подвергать γ-облучению.

В. Поражения желудочно-кишечного тракта

1. **Стоматит** вызывают многие химиопрепараты (см. табл. 19-1); его развитие часто ограничивает дозу метотрексата и фторурацила. Стоматит протекает более тяжело, если одновременно проводится лучевая терапия. Течение может быть как легким (неприятные ощущения во рту), так и тяжелым (язвы, невозможность приема пищи и кровотечения); длительность стоматита обычно 7–10 сут. В легких случаях применяют специальные дезинфицирующие растворы для полоскания, например Перидекс, 15–30 мл, полоскать 3 раза в сутки, либо смесь равных частей эликсира дифенгидрамина (25 мг/10 мл физиологического раствора) и 3% перекиси водорода. При тяжелом течении может потребоваться в/в введение морфина; если больной не может пить, **жидкость вводят в/в.** У больных с умеренными или тяжелыми формами стоматита возможна аспирация, для предотвращения которой рекомендуют поднимать изголовье кровати и использовать хирургический отсос. При тяжелом, длительном течении болезни иногда развивается оппортунистическая инфекция (например герпетический стоматит и кандидоз). В этих случаях определяют возбудителя и назначают антимикробную терапию.
2. **Диарея** – результат токсического действия химиопрепаратов на быстро пролиферирующие клетки слизистой кишечника. Для профилактики дегидратации в некоторых случаях показано в/в введение жидкости. Если возникают схваткообразные боли в животе, назначают опиоиды внутрь. Имеются сообщения, что тяжелую диарею, возникшую после применения фторурацила и лейковорина, успешно лечат октреотидом (150–500 мкг п/к 3 раза в сутки).
3. **Тошнота и рвота.** Рекомендации по применению противорвотных средств с учетом тяжести проявлений содержатся в табл. 19-2 (см. также табл. 19-1).

Г. Интерстициальный пневмонит может быть результатом токсического действия химиопрепаратов, которое нарастает с увеличением общей дозы препарата или развивается как идиосинкразическая реакция. Препарат, вызвавший это осложнение, отменяют и назначают глюкокортикоиды (преднизон 1 мг/кг внутрь 1 раз в сутки), которые оказывают умеренно благоприятное действие. Долгосрочный прогноз неопределенный.

Д. Геморрагический цистит возникает при лечении циклофосфамидом

и ифосфамидом. Мочевой пузырь длительно промывают физиологическим раствором до прекращения гематурии.

Е. Синдром распада опухоли наблюдают у больных с быстро растущими и высокочувствительными к химиотерапии опухолями. Быстрая гибель клеток приводит к выбросу в кровоток их содержимого, В результате в крови повышается содержание калия, фосфата и мочевой кислоты. Этот синдром наблюдают при лечении многих злокачественных опухолей; чаще всего он возникает при **неходжкинской лимфоме высокой степени злокачественности и острых лейкозах.** В ходе индукционной химиотерапии профилактически назначают аллопуринол, 300–600 мг внутрь или в/в 1 раз в сутки, а также вводят большой объем жидкости (до 3 л/м^2 в/в ежедневно). Добавление бикарбоната натрия (50 мэкв/л инфузионного раствора) повышает pH мочи > 7,0, препятствуя развитию острой мочекислой нефропатии и острой почечной недостаточности. При сочетании гиперфосфатемии с гиперурикемией ощелачивания мочи следует избегать, так как образование кристаллов фосфата кальция может привести к почечной недостаточности. Несмотря на эти профилактические меры, иногда возникает необходимость в гемодиализе для лечения острой почечной недостаточности, перегрузки объемом, гиперкалиемии и гиперфосфатемии.

II. Облучение оказывает повреждающее действие, выраженность которого зависит от локализации полей облучения, его общей дозы и интенсивности. Фракционирование дозы уменьшает острое повреждение нормальных тканей.

А. Острое повреждение развивается в течение первых 3 мес терапии и проявляется воспалением. В этом случае применяют глюкокортикоиды. Местное раздражение или ожоги со временем обычно проходят. Немаловажную роль играют такие меры, как наблюдение, лечение инфекционных осложнений и симптоматическая терапия (в зависимости от поля облучения могут возникать боль, дисфагия, дизурия и диарея); эти меры проводят до исчезновения признаков повреждения.

Б. Подострое повреждение проявляется через 3–6 мес после лучевой терапии; **хроническое повреждение** – более чем через 6 мес; они плохо поддаются лечению и приводят к фиброзу и образованию рубцов.

20 Сахарный диабет

М. Орланд

Сокращения:

ГП	глюкоза плазмы
ДКА	диабетический кетоацидоз
ИЗСД	инсулинозависимый сахарный диабет
ИНЗСД	инсулинонезависимый сахарный диабет
ОЦК	объем циркулирующей крови
СД	сахарный диабет

Общие сведения

Сахарным диабетом называют группу заболеваний, проявляющихся гипергликемией. Термин СД включает в себя разнородные состояния, объединенные общей чертой: при них нарушена способность поджелудочной железы вырабатывать инсулин в количестве, необходимом для удовлетворения метаболических потребностей организма.

I. Классификация

А. Сахарный диабет бывает трех диагностических типов.

1. **Инсулинозависимый сахарный диабет (тип I)** чаще развивается у детей и молодых людей, но может быть диагностирован в любом возрасте. У людей с генетической предрасположенностью к СД происходит опосредованное иммунными механизмами разрушение клеток, вырабатывающих инсулин. Это приводит к прогрессирующему снижению выработки эндогенного инсулина вплоть до почти полного ее прекращения. Для регулирования ГП, предотвращения ДКА и поддержания жизни необходимо вводить инсулин.
2. **Инсулинонезависимый сахарный диабет (тип II)** обычно возникает у людей старше 30 лет. В этом случае также несомненна прямая генетическая предрасположенность к СД, но патогенез ИНЗСД иной, чем ИЗСД. Для большинства больных ИНЗСД характерно ожирение; во многих случаях отмечается невосприимчивость к действию инсулина. Эндогенный инсулин обычно вырабатывается в количестве, достаточном для предотвращения ДКА, но при сильном стрессе ДКА все-таки может развиться. Экзогенный инсулин используют для лечения гипергликемии, но для поддержания жизни он не нужен.
3. **Вторичный сахарный диабет** — это гипергликемия, обусловленная другим патологическим состоянием: панкреатитом, панкреатэктомией, воздействием лекарственных и токсических веществ, синдромом Кушинга, акромегалией или некоторыми редкими генетическими нарушениями.

Б. Нарушение толерантности к глюкозе. Сюда относят изменения ГП, которые не укладываются в определение СД (см. п. II).

В. Сахарный диабет беременных — это гипергликемия, возникающая

Таблица 20-1. Состояния, способствующие гипергликемии при СД[а]

I. Усиленное питание (особенно — избыток углеводной пищи)
II. Ограничение физической нагрузки
III. Уменьшение гипогликемизирующей терапии
IV. Снижение выработки эндогенного инсулина
  А. Болезни поджелудочной железы (или панкреатэктомия)[б]
  Б. Медикаментозная терапия[б]
    1. Разрушение инсулин-продуцирующих клеток
      а. Стрептозоцин
      б. Пентамидин
    2. Обратимое угнетение секреции инсулина
      а. Диазоксид
      б. Тиазидные диуретики
      в. Фенитоин
  В. Электролитные нарушения
    1. Гипокалиемия
    2. Гипомагниемия
V. Возникновение инсулинорезистентности
  А. Инфекция
  Б. Воспаление
  В. Ишемия или инфаркт миокарда, некроз других тканей
  Г. Травма
  Д. Хирургическое вмешательство
  Е. Эмоциональный стресс
  Ж. Беременность
  З. Медикаментозная терапия
    1. Глюкокортикоиды
    2. Эстрогены (в том числе пероральные контрацептивы)
    3. Симпатомиметики
    4. Никотиновая кислота
  И. Антитела к инсулину
  К. Антитела к инсулиновым рецепторам

[а] Эти состояния (особенно IV и V) должны быть заподозрены у всех больных с ДКА и некетоацидотическим гиперосмолярным синдромом.
[б] Эти состояния могут способствовать преходящей гипергликемии у людей, не страдающих СД.

во время беременности. После родов толерантность к глюкозе нормализуется, но риск СД в дальнейшем остается повышенным.

II. Диагноз СД ставят в тех случаях, когда классическая картина заболевания сопровождается достоверным повышением ГП или когда характерные диагностические признаки СД выявляют у бессимптомных больных. Рекомендуется проводить скрининговое обследование лиц с отягощенным семейным анамнезом, выраженным ожирением, часто повторяющимися кожными инфекциями, инфекциями мочеполовой системы, а также женщин, у которых были преждевременные роды, СД беременных или крупный плод (весом > 4 кг). В подобных случаях ГП > 160 мг% в произвольное время или > 115 мг% натощак служит основанием для углубленного обследования и последующего наблюдения. Нужно выявить и, по возможности, устранить причину гипергликемии (табл. 20-1) еще до развития СД.

А. Чтобы поставить диагноз **СД при наличии клинических проявлений** (полиурия, полидипсия, потеря веса), достаточно один раз обнаружить повышение ГП > 200 мг% в произвольное время; дополнительного обследования в этих случаях не требуется. Если ГП < 200 мг%, то обследование проводят по тому же плану, что и у бессимптомных больных (см. п. **II.Б**).

Б. СД с бессимптомным течением следует заподозрить, если обнаружены отклонения от нормы в скрининговых анализах или имеются факторы, предрасполагающие к СД (см. п. **II**). **Анализы нужно проводить неоднократно:** лишь повторные отклонения от нормы дают основания диагностировать СД.

1. **Уровень ГП утром натощак** выше 140 мг%.
2. Если ГП натощак ≤ 140 мг%, проводят **тест на толерантность к глюкозе.** Результаты теста имеют диагностическую ценность лишь в том случае, если больной не находится в стрессовом состоянии, если нет ограничений двигательной активности, а суточное потребление углеводов превышает 150 г. Взрослым (в отсутствие беременности) дают утром натощак 75 г глюкозы. ГП измеряют непосредственно перед приемом глюкозы и через каждые 30 мин в течение последующих 2 ч. Норме соответствуют следующие показатели: (1) ГП натощак < 115 мг%, (2) ГП через 2 ч после приема глюкозы < 140 мг%, (3) ГП ни в одной из проб не превышает 200 мг%. Если ГП > 200 мг% (1) через 2 ч после приема глюкозы и (2) еще в одной пробе, то этого достаточно, чтобы диагностировать СД. Промежуточные результаты теста расценивают как нарушение толерантности к глюкозе.

В. При беременности тест на толерантность к глюкозе оценивают иначе (см. разд. «Диабет и беременность», п. **I**).

III. Лечение СД направлено на (1) устранение прямых последствий недостаточности инсулина, включая симптомы гипергликемии (полиурию, полидипсию, потерю веса), ДКА и некетоацидотический гиперосмолярный синдром, (2) предотвращение хронических осложнений СД. Хронические осложнения СД возникают вследствие метаболических нарушений; коррекция гипергликемии снижает их частоту (*Ann. Intern. Med.* 105:254, 1986). Главная задача — подобрать такую схему лечения, которая при нормализации ГП не вела бы к частым и тяжелым приступам гипогликемии. Имеются рекомендации по ведению больных СД, утвержденные Американской ассоциацией диабета (*Diabetes Care* 14 [suppl 2]:1, 1991).

А. Оценка эффективности лечения. Для достижения этих целей необходимо тщательно следить за ГП и признаками острых и хронических осложнений СД.

1. **Наблюдение за общим состоянием больного** подразумевает поиск признаков гипергликемии: никтурии, полиурии, полидипсии, а также таких менее специфических симптомов, как утомляемость и снижение остроты зрения. Физикальное исследование направлено на выявление осложнений СД со стороны сердечно-сосудистой системы, почек, глаз, нервной системы и кожи (см. п. **III.И**). У больных, получающих медикаментозную терапию, нужно следить за симптомами гипогликемии (см. разд. «Гипогликемия»).
2. **Определение ГП** дает возможность оценить эффективность лечения и при необходимости провести своевременную его коррекцию.
   а. Уровень ГП определяют как для скринингового обследования и диагностики СД (см. п. **II**), так и в качестве основного показателя эффективности лечения. Гликолиз в пробирке может привести

к получению заниженного уровня ГП; вероятность ошибки можно уменьшить, добавляя ингибиторы гликолиза в пробы и быстро анализируя их.

б. Содержание глюкозы в капиллярной крови позволяет быстро оценить уровень ГП. Широкую популярность получил недорогой экспресс-метод с использованием пропитанных глюкозооксидазным реагентом бумажных полосок и портативного рефлектометра. Если количество забранной крови или время измерения не соответствуют требованиям методики, возможны ошибки (*Arch. Intern. Med.* 144:2029, 1984). Большинство портативных рефлектометров нужно регулярно чистить и калибровать.

1) Желательно, чтобы больной научился **самостоятельно определять ГП** с помощью указанного метода. Рекомендуемая частота измерений зависит от лечебной тактики и стабильности показателей ГП: нужно предусмотреть как регулярные измерения при стабильном состоянии больного, так и необходимое увеличение их частоты, когда меняют схему лечения или возникает сопутствующее заболевание (см. п. **III.Е**). Больной должен записывать результаты измерений: эти записи пригодятся для оценки эффективности лечения.

2) Достоверность результатов измерений зависит от четкости данных больному инструкций. Врач или специально обученная медсестра должны эти результаты периодически проверять.

в. Уровень глюкозы в моче отражает уровень ГП, когда последний превышает порог реабсорбции глюкозы в почечных канальцах (150–350 мг%). С помощью глюкозооксидазных полосок и лент можно полуколичественно определять уровень глюкозы в моче, однако он плохо коррелирует с ГП, поскольку зависит не только от экскреции глюкозы, но и воды. Кроме того, анализ мочи не может выявить гипогликемию. Уровень глюкозы в моче измеряют, когда нет возможности измерить ГП.

3. Измерение уровня гликозилированного гемоглобина – хороший способ следить за тем, насколько успешно снижается ГП в ходе лечения. Образование гликозилированного гемоглобина (так называемого гемоглобина A_{1C}) отражает неферментативную модификацию гемоглобинового белка (которая зависит от уровня ГП) в процессе жизнедеятельности эритроцитов; содержание гликозилированного гемоглобина прямо пропорционально среднему уровню ГП за предшествующие 2–3 месяца. Процентное содержание гликозилированного гемоглобина позволяет проверить правильность самостоятельного измерения ГП (*Diabetes Care* 7:602, 1984). Гемоглобинопатии влияют на уровень гликозилированного гемоглобина, а состояния, при которых уменьшается продолжительность жизни эритроцитов (уремия, гемолитическая анемия), могут приводить к недооценке гипергликемии.

4. Определение кетоновых тел в крови и моче основано на реакции ацетона и ацетоуксусной кислоты с нитропруссидом натрия. Содержание кетоновых тел повышается при ДКА, длительном голодании и алкогольной интоксикации.

а. Определение кетоновых тел в сыворотке позволяет выявить ДКА (см. разд. «Инсулинозависимый диабет»). С помощью титрования можно полуколичественно оценить концентрацию кетоновых тел, но обычно этого не требуется.

б. **Определение кетоновых тел в моче** – хороший способ следить за их появлением в крови. Этот метод применяют, если у больного, предрасположенного к ДКА, имеется стойкая гипергликемия, сопутствующая болезнь или стрессовое состояние.

Б. Обучение больного. Чтобы правильно выполнять лечебные рекомендации и самостоятельно принимать решения, от больного СД требуется высокая степень осведомленности.

1. **Сначала больного учат** составлять диету и следить за уровнем ГП и кетоновых тел. Объясняют взаимосвязь между диетой, физической активностью и медикаментозной терапией. Дают специальные инструкции на случай возникновения неотложных ситуаций (см. пп. **III.А.2.б.1), III.Е,Ж,3)**. Если больному назначен инсулин или пероральные гипогликемизирующие препараты, он должен знать, как предотвратить, распознать и устранить гипогликемию. Родственники больного тоже должны получить соответствующие рекомендации. Имеются публикации Американской ассоциации диабета, которые призваны помочь больным СД составить правильное представление о своей болезни.
2. **Медицинская система в целом.** Лечением больного руководят не только врач, но и диетолог, и медицинская сестра, специализирующаяся на работе с больными СД.

В. Диета существенна при всех типах СД и, возможно, при нарушенной толерантности к глюкозе. Цели диетотерапии зависят от (1) типа СД, (2) степени ожирения, (3) сопутствующих нарушений липидного обмена, (4) наличия осложнений СД и (5) проводимой медикаментозной терапии. Диету составляют с учетом вкусов больного, его возможностей и потребностей.

1. **Калорийность** пищи должна способствовать достижению и поддержанию идеального веса (см. гл. 2). Уменьшать калорийность нужно только при избыточном весе.
2. **Постоянство рациона** и режим питания очень важны, особенно при лечении инсулином и пероральными гипогликемизирующими препаратами. «Списки замены» позволяют больным составлять правильное меню и вместе с тем иметь некоторую свободу в выборе продуктов.
3. **Состав пищи.** Нет единого мнения по поводу того, каким должен быть оптимальный состав пищи (*Diabetes Care* 6:197, 1986). Надо учитывать влияние диеты не только на ГП, но также на риск атеросклероза и других заболеваний.
   а. **Углеводы** (55–60% энергетической потребности) — основной источник энергии. Потребление продуктов, содержащих большое количество легкоусваиваемых углеводов, нужно ограничить; их можно включать только для сбалансированности питания. Сложные углеводы – предпочтительный источник энергии. Продукты, содержащие углеводы, разделяются по гликемическому индексу (*Diabetic Care* 11:149, 1988) в зависимости от их влияния на ГП.
   б. **Потребление белков** (10–20% энергетической потребности) должно быть достаточным для поддержания азотного баланса и обеспечения роста (см. гл. 2). Ограничение белков уместно при диабетической нефропатии (см. гл. 11).
   в. **Потребление жиров** (25–30% энергетической потребности) следует ограничить. Содержание холестерина в пище должно быть

ниже 300 мг/сут; насыщенные жирные кислоты должны быть по возможности заменены полиненасыщенными.

г. **Клетчатка** (25 г/1000 ккал) может замедлять всасывание сахаров, тем самым компенсируя повышение ГП после приема пищи. К богатым клетчаткой продуктам относятся фасоль, бобовые и отруби; последние также способствуют снижению уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (*Diabetes Care* 11:160, 1988).

д. **Искусственные заменители сахарозы** придают напиткам и пище приятный вкус. Аспартам и сахарин позволяют уменьшить потребление сахарозы при сохранении приемлемых вкусовых качеств пищи.

4. **Употребление алкоголя должно быть ограничено.** Алкоголь тормозит гликонеогенез в печени и способствует гипогликемии у больных, получающих инсулин или пероральные гипогликемизирующие препараты. Кроме того, сладкие алкогольные напитки могут вызывать гипергликемию. Алкоголь способствует развитию острой и хронической гипертриглицеридемии (см. гл. 22) и нарушает метаболизм производных сульфонилмочевины (см. п. **IV**). Допускается ограниченное потребление алкоголя, но только с пищей, и при расчете рациона питания его следует приравнивать к жирам (см. п. **III.В.3.в**). Больные с диабетической нейропатией должны избегать приема алкоголя в связи с возможным ухудшением состояния.

Г. **Физические нагрузки** при СД могут оказывать благоприятное действие, но бывают и вредны. У здоровых людей повышенное усвоение глюкозы работающей мышцей уравновешивается образованием глюкозы в печени; равновесие между этими процессами регулируется инсулином, оно бывает нарушено при СД. Дефицит инсулина может во время физической нагрузки повлечь за собой выраженную гипергликемию с образованием кетоновых тел, и наоборот — экзогенный инсулин и пероральные гипогликемизирующие препараты могут спровоцировать гипогликемию. Если больному СД, получающему инсулин, предстоит увеличение физических нагрузок, то необходимо изменить калорийность питания и дозы лекарственных препаратов. Можно порекомендовать дополнительный прием пищи в период интенсивных нагрузок, чтобы действие постоянных доз инсулина и пероральных гипогликемизирующих препаратов было сбалансировано. Физические нагрузки могут оказывать неблагоприятное действие и при таких хронических осложнениях СД, как диабетическая нейропатия и ретинопатия, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. С профилактической целью исследуют деятельность сердца и зрение, подбирают обувь; существенна и осведомленность больного.

Д. **Медикаментозная терапия** включает лечение инсулином и пероральными гипогликемизирующими препаратами (см. пп. **IV, V**).

1. **Выбор лекарственных средств** зависит в основном от типа СД и выраженности гипергликемии.

2. **Изменения в схему лечения** вносят, ориентируясь на цели гипогликемизирующей терапии у данного больного. Обязательно ставят больного в известность о смене препарата или изменении дозировки и усиливают контроль за ГП.

Е. **Обострение гипергликемии.** Лечение, направленное на коррекцию ГП в стабильных условиях, может оказаться недостаточно эффективным при изменении ситуации (сопутствующее заболевание, стресс,

травма). Повышение потребности в инсулине заставляет пересмотреть схему лечения. При этом следует учитывать (1) причину, вызвавшую обострение гипергликемии, (2) тип СД, (3) цель терапии у данного больного, (4) эффективность лечения данного больного в стабильных условиях и (5) осложнения, которые могут возникнуть при изменении схемы лечения.

1. **Усиленный мониторинг ГП** должен проводиться при всяком отклонении ГП от обычного уровня, пока состояние не стабилизируется.
2. **Выявление факторов, способствующих гипергликемии** (см. табл. 20-1) – одна из главных задач лечения СД. В ситуациях, когда причины обострения гипергликемии неясны, нужно особенно активизировать диагностический поиск. Желательно предвидеть тот момент, когда возникнет повышенная потребность в инсулине; по устранении неблагоприятных факторов потребность в инсулине обычно возвращается к исходному уровню.
3. **Изменения схемы лечения необходимы** при возникновении клинических проявлений гипергликемии и угрозе ДКА (см. разд. «Инсулинозависимый диабет»). Диету обычно не меняют, кроме тех случаев, когда ее соблюдению мешают внешние факторы (см. п. **III.Ж**). В первый раз назначая больному инсулин или пероральный гипогликемизирующий препарат, нужно подробно информировать об этом самого больного (см. п. **III.Б**), даже если предполагают, что лечение будет кратковременным.

Ж. Невозможность соблюдать диету возникает в связи с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, хирургическим вмешательством, травмой или депрессией. В этом случае лечение инсулином и пероральными гипогликемизирующими препаратами требует тщательного наблюдения за больным. Для предотвращения гипогликемии приходится уменьшать дозы препаратов, давать сладости или вводить в/в раствор глюкозы (см. разд. «Гипогликемия»).

З. Инфекция – частое осложнение СД, такое сочетание обостряет течение обоих процессов. У больных с нелеченным СД часто страдает иммунитет, особенно функция гранулоцитов. Коррекция ГП повышает сопротивляемость инфекции.

1. **Инфекции мочевыводящих путей** часто бывают у женщин, страдающих СД. Возбудители инфекции – грамотрицательные бактерии, стафилококки, энтерококки и грибы. В таких случаях терапия должна включать антибиотики. Больным с рецидивирующей инфекцией и синдромом нейрогенного мочевого пузыря также показан профилактический прием антибиотиков (см. разд. «Хронические осложнения диабета»).
2. **Целлюлит** – частое осложнение СД. Возбудителями служат стрептококки и *Staphylococcus aureus;* при открытой язве и некрозе тканей можно обнаружить грамотрицательные и анаэробные возбудители инфекции. Целлюлит конечностей с трудом поддается лечению в присутствии диабетической нейропатии и сосудистых нарушений.
3. **Кожные абсцессы** обычно вызваны *Staphylococcus aureus.* Крупные абсцессы необходимо дренировать; в любом случае показано лечение антибиотиками.
4. **Вульвовагинит** часто вызывается *Candida albicans,* показана противогрибковая терапия (см. гл. 13).

И. Диагностический поиск хронических осложнений СД особенно важен у больных, страдающих ИЗСД более 5 лет, во всех случаях ИНЗСД, вторичного СД и у беременных. Амбулаторное обследование

таких больных должно включать исследование глазного дна, сердечно-сосудистой системы, нервной системы и опорно-двигательного аппарата. Следует искать белок в моче, следить за уровнем липидов, креатинина и электролитов крови. Ежегодно должна проводиться регистрация ЭКГ и осмотр офтальмолога на предмет ретинопатии (см. разд. «Хронические осложнения диабета»).

К. **Профилактическая помощь.** Специфическое лечение с целью профилактики некоторых осложнений СД может уменьшить их тяжесть.

1. **Необходимо ставить больных в известность** об имеющемся у них типе СД и его осложнениях, о тактике лечения неотложных состояний.
2. **Вакцинация.** Следует порекомендовать введение пневмококковой вакцины. Также целесообразна ежегодная противогриппозная вакцинация.
3. **При СД следует уделить внимание и другим факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний.** Особенно важно принять меры в отношении артериальной гипертонии и гиперлипидемии (см. гл. 4 и 22), убедить больного отказаться от курения.
4. **Следить за состоянием стоп** особенно важно при диабетической нейропатии (см. разд. «Хронические осложнения диабета», п. **VII**).

Л. **Лечение сопутствующих заболеваний** должно проводиться с учетом того, что некоторые препараты усугубляют гипергликемию (см. табл. 20-1). Однако лечение не следует откладывать, если показания к назначению того или иного препарата очевидны. Начало лечения, изменение дозировки и отмена препаратов должны сопровождаться усиленным мониторингом ГП, включая самостоятельное определение ГП в амбулаторных условиях.

IV. Пероральные гипогликемизирующие препараты. Производные сульфонилмочевины снижают ГП, если сохранена способность вырабатывать эндогенный инсулин. Они стимулируют секрецию инсулина и, возможно, уменьшают резистентность к нему. Они показаны взрослым с ИНЗСД (в отсутствие беременности) и в большинстве случаев вторичного СД.

А. **Препараты.** Производные сульфонилмочевины различаются по силе и продолжительности действия (см. табл. 20-2); их побочные эффекты также неодинаковы.

Б. **Противопоказания.** Производные сульфонилмочевины противопоказаны при ИЗСД, в детском возрасте, во время беременности и лактации, а также при тяжелой печеночной и почечной недостаточности.

В. **Побочным действием** обладают все производные сульфонилмочевины. Более выраженное гипогликемизирующее действие глибурида и глипизида несколько снижает вероятность токсических реакций и нежелательного взаимодействия с другими препаратами.

1. **Гипогликемия** при приеме производных сульфонилмочевины бывает выраженной и затяжной, часто требует более длительного наблюдения и лечения, чем предполагаемая продолжительность действия этих препаратов (см. табл. 20-2). Алкоголь, хлорамфеникол, клофибрат, метилдофа, миконазол, ингибиторы моноаминоксидазы, фенилбутазон, пробенецид, салицилаты, сульфаниламиды и варфарин могут усиливать гипогликемизирующее действие производных сульфонилмочевины; при одновременном использовании этих препаратов требуется усиленный мониторинг ГП и коррекция доз (см. разд. «Гипогликемия»).
2. **Токсические реакции** проявляются в виде сыпи, изменений состава крови и холестатической желтухи. Употребление алкоголя

Таблица 20-2. Характеристика пероральных гипогликемизирующих препаратов — производных сульфонилмочевины[а]

Препарат	Начальная доза[б]	Максимальная доза	Продолжительность действия (ч)[в]
Глибурид	1,25–5,0 мг 1 раз в сутки	10 мг 2 раза в сутки	24–60
Глипизид	2,5–5,0 мг 1 раз в сутки	20 мг 2 раза в сутки	12–24
Хлорпропамид	100–200 мг 1 раз в сутки	250 мг 2 раза в сутки	48–90
Толазамид	100–250 мг 1 раз в сутки	500 мг 2 раза в сутки	10–24
Ацетогексамид	250–500 мг 1 раз в сутки	750 мг 2 раза в сутки	12–24
Толбутамид	250–500 мг 2 раза в сутки	1000 мг 3 раза в сутки	6–12

[а] Лекарственные средства расположены по мере уменьшения силы их действия. Эффективность максимальных доз одинакова для всех препаратов.
[б] Меньшие дозы назначают пожилым людям, при неопределенном режиме питания или легкой гипергликемии.
[в] Продолжительность действия производных сульфонилмочевины увеличивается при печеночной и почечной недостаточности.

может сопровождаться приливами, тахикардией, тошнотой и головной болью.

3. **Повышенный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний** наблюдается при лечении производными сульфонилмочевины (*Diabetes* 19 [suppl 2]:747, 1970). В каждом случае ИНЗСД и вторичного СД этот риск следует соотносить с лечебным эффектом производных сульфонилмочевины.
4. **Хлорпропамид** может вызывать гипонатриемию и задержку жидкости.

V. Инсулин. Экзогенный инсулин снижает ГП при всех типах СД. Оптимальная схема лечения должна, по возможности, имитировать поступление инсулина в кровь в условиях нормальной жизнедеятельности организма. Путем п/к инъекций и даже постоянной инфузией инсулина этого достичь трудно. П/к введение инсулина должно соответствовать основному энергетическому обмену, уровню метаболизма в промежутках между приемами пищи и во время сна, диете и физической активности. Для этого разработано множество схем.

A. Препараты инсулина различаются (1) по длительности действия, в зависимости от скорости всасывания после п/к инъекций (табл. 20-3), (2) по составу, в соответствии с видовой принадлежностью донора инсулина (животное или человек), (3) по концентрации.

1. **Препараты кратковременного действия** — это простой инсулин и инсулин семиленте. П/к можно вводить оба препарата, но в/в — только простой инсулин.
   a. **В/в введение простого инсулина** можно производить струйно или в виде инфузии. При струйном введении пик действия наступает через 10–30 мин и длится 1–2 ч. При приготовлении

Таблица 20-3. Фармакокинетика инсулина при подкожном введении[а]

Препараты инсулина	Начало действия (ч)	Пик действия (ч)	Продолжительность действия (ч)
Препараты короткого действия			
Простой инсулин	0,25–1,0	2–4	4–12
Инсулин семиленте	0,5–1,0	3–10	8–18
Препараты промежуточной длительности действия			
Инсулин NPH	1,5–4,0	6–16	14–28
Инсулин ленте	1,0–4,0	6–16	14–28
Препараты длительного действия			
Протамин-цинк-инсулин	3,0–8,0	14–26	24–40
Инсулин ультраленте	3,0–8,0	8–28	24–40

NPH – нейтральный протамин Хагедорна.

[а] Изменчивость фармакокинетики обусловлена индивидуальными особенностями больных, различиями в составе и дозах инсулина. При введении человеческого инсулина пик действия наступает быстрее, а продолжительность действия короче, чем при использовании свиного, бычьего или смешанного инсулина. Большие дозы инсулина увеличивают не только силу, но и продолжительность действия. Продолжительность действия инсулина также может увеличиться при почечной недостаточности.

раствора для струйного введения к 100 МЕ простого инсулина добавляют 500 мл 0,45% раствора NaCl (0,2 МЕ/мл, 1 МЕ инсулина в 5 мл раствора). Как многие другие белковые вещества, инсулин может оседать на стенках пластмассовых пробирок и трубок в капельницах, поэтому перед использованием капельницу промывают 50 мл раствора инсулина. Действие инсулина продолжается 1–2 ч после прекращения инфузии; малые дозы перестают действовать быстрее.

б. В/м введение простого инсулина при нормальном кровообращении оказывает максимальное действие через 30–60 мин после инъекции. Продолжительность действия – 2–4 ч. При артериальной гипотонии эффект вариабелен и часто запаздывает.

в. П/к введение простого инсулина – самый распространенный вид инсулинотерапии. Пик действия наступает через 2–6 ч после инъекции (см. п. **V.В**), продолжительность действия – 4–12 ч (см. табл. 20-3). При назначении высоких доз изменяется процесс всасывания инсулина, возможен более выраженный эффект и увеличение продолжительности действия (см. п. **V.В**).

2. К препаратам инсулина промежуточной длительности действия относятся инсулин NPH (нейтральный протамин Хагедорна) и инсулин ленте (см. табл. 20-3), которые после утренней п/к инъекции действуют в течение суток. Поступление инсулина в кровь после п/к инъекции непостоянно; пик действия наступает через 6–16 ч после инъекции, далее следует медленное снижение уровня инсулина. Как и при введении простого инсулина, фармакокинетика зависит от дозы препарата.

3. Препараты длительного действия, инсулин ультраленте и протамин-цинк-инсулин, всасываются еще медленнее. Они обеспечивают

почти постоянный уровень инсулина при одно- и двукратном введении в течение суток.

4. **Видовая принадлежность инсулина.** Бычий, свиной и человеческий инсулин различаются по аминокислотному составу. Человеческий и свиной инсулин менее иммуногенны, чем бычий (см. п. **V.Г**). По фармакокинетике эти препараты также различаются: человеческий инсулин обычно быстрее всасывается, действие его достигает пика раньше, а продолжается меньше, чем у свиного и бычьего инсулина. Эти различия могут сыграть свою роль: перед едой, для нейтрализации гипергликемизирующего действия пищи, оптимален простой человеческий инсулин, для удовлетворения базальной потребности лучше всего подходит бычий, свиной или смешанный инсулин ультраленте в режиме многократных п/к инъекций (см. разд. «Инсулинозависимый диабет»). К смене видовой принадлежности инсулина нужно подходить с осторожностью: из-за различий в фармакокинетике нередко приходится корректировать дозы.
5. **Концентрация.** Практически все препараты инсулина, которые используют в лечении взрослых, готовят из расчета 100 МЕ/мл (U-100). Инсулин в низкой концентрации (U-40) применяют у детей и в подкожных инфузионных насосах. В случае выраженной инсулинорезистентности можно применять концентрацию U-500.

Б. Смешанная инсулинотерапия — это использование сразу нескольких препаратов инсулина. Чаще всего используют сочетание препаратов с кратковременным и промежуточным действием; их смешивают в шприце непосредственно перед введением. Когда вводят два вида инсулина в одном шприце, надо следить за тем, чтобы не произошло перемешивание содержимого разных флаконов; простой инсулин набирают в шприц первым. При смешивании препаратов может меняться их фармакокинетика, что ведет к неожиданным клиническим эффектам. Если простой инсулин вводят с инсулином ленте или ультраленте, то пик его действия может наступать позднее; если простой инсулин вводят с инсулином NPH, активность обоих препаратов не меняется. Имеется промышленно приготовленная смесь простого инсулина с инсулином NPH, в ряде случаев она отвечает потребностям больных. Протамин-цинк-инсулин нельзя смешивать с другими препаратами инсулина.

В. Подкожное введение инсулина. Способ и время введения инсулина так же важны для успешного лечения гипергликемии, как и доза. Необходимость лечения инсулином определяется типом СД и зависит от намеченной степени нормализации ГП (*Diabetes Care* 13:955, 1990).

1. **Инъекции шприцем.** Для п/к введения инсулина лучше всего использовать одноразовые шприцы с тонкими иглами размером 27–29 G. Нужно аккуратно набирать в шприц нужное количество препарата. Флаконы с инсулином NPH и ультраленте перед употреблением осторожно встряхивают, избегая образования пузырьков. На большинство инсулиновых шприцев нанесены деления по 1–2 МЕ, которые сложно различать больному с ослабленным зрением. Многоразовые шприцы с картриджной загрузкой и съемными иглами служат альтернативой одноразовым шприцам и особенно привлекательны для больных, получающих многократные инъекции в течение дня.
2. **Безыгольные инъекторы** — альтернатива шприцам для п/к инъекций. Вследствие различия в скорости всасывания, эффективные дозы инсулина при таком введении отличаются от доз, установ-

ленных для введения шприцем. При использовании безыгольных инъекторов пик действия инсулина чаще всего наступает на 30 мин раньше и выражен на 10–20% сильнее. Эта особенность может быть преимуществом при введении простого инсулина перед едой и недостатком — при введении препаратов промежуточного и длительного действия для поддержания нужной концентрации инсулина в течение суток.

3. **Места инъекций.** Для п/к инъекций используют переднюю брюшную стенку, переднюю поверхность бедер, ягодицы, заднюю поверхность плеч. Место для инъекции должно быть чистым, нужно избегать инфицированных, воспаленных участков, рубцов и липодистрофий. Свойства кожи могут влиять на скорость всасывания инсулина: если используют переднюю брюшную стенку, инсулин всасывается быстрее, чем из под кожи конечностей. Имеет смысл производить инъекции в разные места, если при этом не меняется скорость всасывания инсулина (*Practical Diabetology* 9:1, 1990). Физические упражнения и местный массаж могут ускорить всасывание, а периферическая вазоконстрикция — замедлить его.
4. **Портативные инфузионные насосы** служат альтернативой инъекциям и могут обеспечить непрерывное введение инсулина в запрограммированных дозах. Передняя брюшная стенка — самое подходящее место для подкожного инфузионного катетера; эти места следует чередовать, регулярно проверяя на предмет инфекции.

Г. Осложнения инсулинотерапии

1. **Гипогликемия** — самое частое и опасное осложнение инсулинотерапии (см. разд. «Гипогликемия»). Тяжесть и продолжительность гипогликемии определяются дозой, способом введения (п/к, в/м, в/в) и фармакокинетикой вводимого препарата (см. табл. 20-3).
2. **Аллергические реакции** встречаются при инсулинотерапии, особенно после перерыва в лечении. Такие реакции обычно связаны с определенной видовой принадлежностью инсулина, но возможны при введении любого его препарата. Протамин, входящий в состав инсулина NPH и протамин-цинк-инсулина, редко вызывает аллергию. Большинство реакций бывает местными, они характеризуются покраснением, уплотнением, зудом в месте недавней инъекции. Проявления аллергии — крапивница и анафилаксия. Диагностику облегчают кожные тесты. Непрерывное лечение свиным или человеческим инсулином помогает избежать аллергических реакций.
   - **а. Местные проявления аллергии** обычно нет необходимости лечить. Крапивницу и зуд лечат антигистаминными средствами (см. гл. 1).
   - **б. Лечение общей аллергической реакции** зависит от ее тяжести. Генерализованная крапивница поддается лечению антигистаминными средствами (см. п. **V.Г.2.а**); нужно внимательно наблюдать за состоянием больного, так как возможны более серьезные осложнения. С анафилаксией справляются обычными методами (см. гл. 26), включая адреналин и глюкокортикоиды.
   - **в. При выраженной аллергической реакции** иногда прибегают к десенсибилизации (*Med. Clin. North Am.* 62:663, 1978).
3. **Инсулинорезистентность, обусловленная антителами к инсулину,** может возникнуть в любое время, но чаще — в первые 6 месяцев после начала или возобновления инсулинотерапии. Антитела к инсулину в низких титрах — частое явление, но до увеличения потребности в инсулине дело, как правило, не доходит. Первый

признак инсулинорезистентности – гипергликемия на фоне обычных для больного доз инсулина; при этом необходимо исключить другие причины декомпенсации СД (см. табл. 20-1). В этих случаях рекомендуют перейти на человеческий инсулин. Если нужны высокие дозы инсулина, можно назначить его в концентрации U-500.

4. **Липодистрофия** возникает в местах инъекций инсулина. **Липоатрофию** связывают с использованием неочищенных препаратов; лечат ее повторными инъекциями малых доз очищенного инсулина по периферии пораженных участков. **Липогипертрофии** возникают при частых инъекциях в один и тот же участок кожи; обычно при этом достаточно перестать вводить инсулин в пораженный участок.

Инсулинозависимый диабет

Отсутствие эндогенного инсулина при ИЗСД создает необходимость пожизненного лечения экзогенным инсулином. Аналогично потребностям здоровых людей, составляющим 0,6–1,2 МЕ/кг/сут (35–50 МЕ/сут для взрослого), суточная потребность в инсулине при ИЗСД делится на **базальную** (40–50%, поддержание нормального уровня ГП в интервалах между едой и во время сна) и **пищевую** (50–60%, нейтрализация гипергликемизирующего действия пищи). Базальная потребность удовлетворяется постоянной инсулинотерапией во избежание ДКА и гибели больного. Базальная потребность неизменна, а дозы для удовлетворения пищевой потребности подстраивают в зависимости от режима питания и двигательной активности. Обычно достаточно вводить инсулин 2 раза в сутки, но иногда приходится прибегать к многократным инъекциям. У тех, кто регулярно проводит самостоятельное определение ГП и внимательно следит за симптомами гипогликемии, удается лучше корректировать ГП и, возможно, снизить риск хронических осложнений СД.

I. **Лечение гипергликемии** требует индивидуального плана. При его составлении учитывают базальную и пищевую потребность в инсулине, уровень физической активности и предпочтительный режим введения инсулина.

А. Задачи диетотерапии. Следует соблюдать общие принципы составления диеты (см. разд. «Общие сведения», п. **III.В**).

1. **Калорийность пищи** должна быть достаточной для нормального развития детей и подростков и для поддержания идеального веса у взрослых.
2. Строгое соблюдение схемы введения инсулина требует такого же **строгого режима питания.** Однако схема лечения должна сохранять некоторую гибкость, иначе больной не станет ей следовать долго. При двукратных инъекциях инсулина (см. п. **I.Б**), удобен четырехразовый режим питания: завтрак, обед, ужин и легкая закуска на ночь. Иногда показаны также небольшие закуски между основными приемами пищи, чтобы компенсировать действие инсулина и физической нагрузки.

Б. Стандартные схемы инсулинотерапии. Для удовлетворения базальной и пищевой потребности в инсулине его вводят неоднократно в течение суток в виде нескольких препаратов. Чаще всего вводят препараты короткого и промежуточного действия 2 раза в сутки. Базальную и пищевую потребности в инсулине удовлетворяют не по отдельности: схему лечения составляют таким образом, чтобы полно-

стью удовлетворять базальную потребность в инсулине и чтобы пик его действия соответствовал приему пищи и физической активности.

1. **Начало инсулинотерапии.** Общая суточная потребность в инсулине у взрослого составляет 35–50 МЕ/сут; на момент установления диагноза ИЗСД обычно имеется лишь частичная нехватка эндогенного инсулина, поэтому начальные дозы должны быть ниже (20–40 МЕ/сут). Согласно эмпирически установленному алгоритму, 2/3 общей дозы инсулина вводят перед завтраком, 1/3 – перед ужином. Утренняя доза должна состоять на 2/3 из препарата промежуточной длительности действия и на 1/3 – из препарата короткого действия; вечернюю дозу делят поровну между препаратами короткого и промежуточного действия. Необходимо тщательно контролировать ход лечения, пока больной в стационаре, а после выписки он должен часто производить самостоятельное определение ГП.
2. **Время инъекций** устанавливают в зависимости от режима приема пищи и физической активности. Перед инъекцией инсулина надо учитывать планы на последующие часы, а когда доза уже введена, надо следовать этим планам во избежание осложнений. В стационаре учитывают проведение диагностических тестов и время приема пищи, а при амбулаторном ведении следуют установленному режиму работы и питания.
3. **Подстройка дозы.** Первоначально подобранная доза инсулина часто не в полной мере соответствует меняющемуся режиму питания и двигательной активности. Эти изменения нельзя предусмотреть при пребывании больного в стационаре; поначалу целесообразно придерживаться умеренных доз, которые позволят поддерживать ГП в пределах 100–250 мг% с малым риском гипогликемии. Позже, в амбулаторных условиях, можно под контролем самостоятельного определения ГП «подстраивать» дозы инсулина соответственно индивидуальным потребностям. Вскоре после начала лечения многие больные с ИЗСД переживают так называемый «медовый месяц», характеризующийся значительным снижением потребности в инсулине. Это позволяет в течение нескольких месяцев регулировать ГП с помощью умеренных доз инсулина.
   а. **Частое измерение ГП** – лучший способ следить за ходом лечения. Для подбора эффективной схемы инсулинотерапии обычно достаточно четырех измерений в сутки (перед едой и на ночь).
   б. Прежде чем установить дозу инсулина, необходимо **удостовериться в наличии стойкой гипергликемии.** Если обнаружено, что гипергликемия возникает всего лишь один раз в сутки перед едой, то меняют время инъекций и дозы препаратов без существенного изменения общей дозы инсулина (см. пп. **I.Б.3.г,д**). Если все показатели ГП выше запланированных, то, не меняя схему введения инсулина, необходимо повышать его общую суточную дозу, пока показатели не стабилизируются.
   в. **Следует избегать гипогликемии,** поэтому дозы инсулина меняют осторожно. При ГП в пределах 100–250 мг% и стабильном состоянии дозу обычно меняют не более, чем на 10%. Нужно избегать частых изменений дозы, кроме тех случаев, когда меняется режим питания и уровень физической активности. Очень важен тесный контакт между врачом и больным (см. разд. «Гипогликемия»).
   г. **Подстройку дозы препарата с промежуточной длительностью действия** обычно проводят для регулирования ГП (1) перед

завтраком (при помощи вечерней инъекции) или (2) перед ужином (при помощи утренней инъекции). Во избежание ночной гипогликемии увеличение вечерних доз нужно проводить с осторожностью. Иногда имеет смысл вводить вечернюю дозу препарата с промежуточной длительностью действия на ночь, а препарата короткого действия — перед ужином. Таким образом, больного переводят на трехразовые инъекции.

д. Подстройку дозы препарата короткого действия обычно проводят для регулирования ГП (1) перед обедом (при помощи утренней инъекции) или (2) перед сном (при помощи вечерней инъекции). Как правило, простой инсулин на ночь не назначают.

е. При подстройке дозы нужно учитывать, что у разных больных **инсулин всасывается с разной скоростью** (см. разд. «Общие сведения», п. **V.A** и табл. 20-3).

ж. Все изменения питания и физической активности согласовывают с подстройкой дозы инсулина. Когда прием пищи ограничен, базальная потребность в инсулине удовлетворяется двумя инъекциями препарата промежуточной длительности действия, что составляет 40—50% обычной суточной дозы инсулина.

В. Режим многократных инъекций в течение дня служит альтернативой стандартным схемам двукратного введения инсулина. Многократные инъекции инсулина должны имитировать деятельность нормальной поджелудочной железы, удовлетворяя базальную и пищевую потребность в инсулине. Базальная потребность удовлетворяется однократным или двукратным введением препаратов длительного или промежуточного действия (или их сочетания), а пищевая — введением простого инсулина перед едой. Первоначально этот режим существовал как метод интенсивной инсулинотерапии и имел целью почти полную нормализацию уровня гликозилированного гемоглобина; в настоящее время его также рекомендуют при непостоянном режиме питания (у путешественников, сменных рабочих). Многие больные предпочитают режим многократных инъекций жестким схемам инсулинотерапии из-за большей свободы в выборе пищи и времени ее приема. Многократные инъекции можно рекомендовать только вдумчивым и дисциплинированным больным; в процессе обучения больной должен находиться в тесном контакте с врачом.

1. **Началу лечения в режиме многократных инъекций** предшествует инсулинотерапия по стандартной схеме: в этот период больной должен показать умение соблюдать диету и самостоятельно определять ГП. Первоначально вводят 40% суточной дозы инсулина в виде одной или двух инъекций препарата длительного действия; одной инъекции бывает достаточно для бычьего или смешанного инсулина, если доза не превышает 30 МЕ; при использовании большей дозы или человеческого инсулина, суточную дозу лучше разделить на два введения (см. разд. «Общие сведения», п. **V.A.4**). Остальные 60% следует поделить между приемами пищи, меняя дозы в зависимости от количества пищи и содержания в ней углеводов: перед завтраком, обедом, ужином и легкой закуской вводят разные дозы инсулина. Действие инсулина распределяется лучшим образом, поэтому данная схема может потребовать меньшей суточной дозы, чем стандартные схемы инсулинотерапии.
2. **Периодичность введения инсулина.** Препараты длительного действия удовлетворяют базальную потребность в инсулине при любой кратности введения (1 или 2 раза в сутки). Простой инсулин нужно

вводить за 30 мин до еды, чтобы всасывание его соответствовало поступлению питательных веществ из кишечника; если уровень ГП до еды невысок, можно принять пищу раньше. Действие простого инсулина при п/к введении продолжается дольше, чем поступление в кровь питательных веществ, поэтому выполнять физические нагрузки после еды нужно с осторожностью.

3. **Подстройку дозы** проводят в соответствии с уровнем ГП, который определяют по крайней мере 4 раза в сутки; интенсивная инсулинотерапия требует 8-кратного определения ГП. Цели лечения зависят от конкретного случая, но в целом нужно стремиться к тому, чтобы достичь уровня ГП (1) 80–100 мг% до еды и (2) < 200 мг% через 2 ч после еды. Такая цель хоть и достижима, но сопряжена с риском гипогликемии, поэтому нужно неоднократно в течение суток определять ГП.
   а. **Подстройку дозы препаратов длительного действия** нужно проводить, ориентируясь на уровень ГП (1) утром натощак (см. п. **I.В.3.в**), (2) в 3 ч ночи или (3) после приема пищи и прекращения действия простого инсулина, введенного до еды. Если обнаруживаются выраженные отклонения от стабильного гликемического профиля, выполняют приведенные выше лечебные рекомендации по лечению обострений гипергликемии (см. разд. «Общие сведения», п. **III.Е**). Может потребоваться несколько суток для проверки эффективности подобранной дозы.
   б. **При подстройке дозы простого инсулина** надо учитывать (1) количество и состав потребляемой пищи, (2) предстоящие физические нагрузки и (3) ГП перед едой. Подобрать правильную дозу инсулина, вводимого перед едой, поначалу непросто, но обучение и опыт больного способствуют правильному лечению.
   в. **Лечение в режиме многократных инъекций** нередко сопровождается повышенной утренней потребностью в инсулине. Это проявляется гипергликемией по утрам: нормальный уровень ГП в 3 ч ночи сменяется гипергликемией к 6 ч утра, при этом в остальное время суток гликемический профиль не выходит за намеченные рамки. Чтобы устранить эту «рассветную гипергликемию», на ночь назначают препараты промежуточной длительности действия в малых дозах (по 2–3 МЕ) или переходят на альтернативную схему инсулинотерапии (см. п. **I.Г**).
4. **Осложнения.** Достижение почти полной нормализации ГП чревато гипогликемией при любой схеме инсулинотерапии. Если приступы гипогликемии частые или тяжелые, нужно отменить режим многократных инъекций или пересмотреть цели инсулинотерапии.

Г. Непрерывное подкожное введение инсулина служит альтернативой п/к инъекциям. Этот метод аналогичен режиму многократных инъекций инсулина в течение дня: непрерывное введение инсулина также должно имитировать деятельность нормальной поджелудочной железы; базальная потребность в инсулине удовлетворяется непрерывным введением, а пищевая — дробным введением инсулина перед едой. Постоянное удовлетворение базальной потребности позволяет варьировать физическую активность и помогает справиться с «рассветной гипергликемией». Как и многократные инъекции, режим непрерывного введения подходит вдумчивым дисциплинированным больным, имеющим тесный контакт с врачом.

1. **Начинать непрерывное п/к введение инсулина** лучше всего «опытным» больным, ранее получавшим многократные инъекции инсу-

лина в течение дня. Начальная доза соответствует потребности в инсулине на фоне многократных инъекций (см. п. **I.В**).

а. Место установки катетера следует содержать в чистоте (см. разд. «Общие сведения», п. **V.В.3**) и регулярно осматривать.

б. Больные должны уметь пользоваться инфузионными насосами и проверять их исправность.

2. **Время введения и дозы** устанавливают так же, как и при многократных п/к инъекциях (см. пп. **I.В.2,3**); тщательно следят за ГП.
3. **Осложнения.** Существует опасность гипогликемии (см. п. **I.В.4**). В месте введения катетера может возникнуть инфекция, самый частый возбудитель — *Staphylococcus aureus*. Окклюзия и смещение катетера, а также неисправности насоса, оставшись незамеченными, могут вызвать тяжелую гипергликемию и ДКА. Если непрерывное введение инсулина прервано, можно заменить его многократными инъекциями, используя те же дозы для удовлетворения базальной и пищевой потребности; тщательно следят за ГП.

Д. Содержание гликозилированного гемоглобина при ИЗСД определяют с интервалом в 2—3 мес: это позволяет судить о среднем уровне ГП и эффективности лечения. Желательно, чтобы содержание гликозилированного гемоглобина слегка превышало норму; стремление поддерживать его на уровне нормы чревато частыми приступами гипогликемии.

II. Диабетический кетоацидоз развивается в результате тяжелой недостаточности инсулина (обычно при неудовлетворенной базальной потребности) и при избытке гормонов противоположного инсулину действия (например глюкагона). Для ИЗСД характерна предрасположенность к ДКА, который может быть первым проявлением болезни. Действие провоцирующих факторов может вызвать ДКА у любого больного ИЗСД. Возникновению ДКА способствует прекращение инсулинотерапии, а также сильный стресс, увеличивающий базальную потребность в инсулине (см. табл. 20-1). Лечение ДКА включает (1) восстановление ОЦК, (2) восстановление электролитного баланса, (3) борьбу с ацидозом и тяжелым кетозом, (4) регулирование ГП.

А. Диагностика. Первыми проявлениями ДКА служат потеря веса, полиурия и полидипсия. К частым симптомам относят рвоту и боль в животе, которая обычно носит разлитой характер и не имеет четкой локализации. Тяжелый ацидоз вызывает гипервентиляцию. Возможно развитие шока и комы. При **лабораторных исследованиях** обнаруживают метаболический ацидоз с увеличением анионного интервала и кетоновые тела в сыворотке (см. п. **II.Г**). Уровень ГП почти всегда повышен. Другие лабораторные признаки ДКА — гипонатриемия, гиперкалиемия, увеличение азота мочевины и креатинина крови, а также гиперосмолярность и повышение уровня амилазы в сыворотке, не связанное с поражением органов брюшной полости.

Б. Провоцирующие факторы. Частые причины ДКА — прекращение инсулинотерапии, применение недостаточных доз инсулина, стресс и инфекция (см. табл. 20-1). Поскольку инфекция часто протекает скрыто, необходимо назначить посев крови и мочи и рентгенологическое исследование органов грудной клетки, тщательно осмотреть кожу и стопы. Развитию ДКА способствует острый инфаркт миокарда; ЭКГ позволяет наряду с диагностикой инфаркта оценить выраженность гиперкалиемии (см. гл. 3). Беременность также может способствовать развитию ДКА.

В. Поддерживающие меры. Выведение больного из шока (см. гл. 26) и

комы (см. гл. 25) необходимо начинать без промедления, также как и патогенетическую терапию.

Г. Контроль за ходом лечения. Чтобы оценить эффект лечения ДКА необходимо многократно определять ГП и электролиты плазмы. Лучше всего определять ГП с помощью полосок с глюкозооксидазным реагентом каждые 30–60 мин и измерять уровень электролитов плазмы каждые 1–2 ч. Повторное определение газового состава артериальной крови необходимо, чтобы оценить pH крови на фоне введения бикарбоната, а также, в случае отсутствия реакции бикарбонатов плазмы, через 4–6 ч от начала инсулинотерапии. Нет необходимости повторно определять уровень кетоновых тел в крови, так как при ДКА среди них преобладает β-гидроксибутират, который не дает реакции с нитропруссидом; более надежным маркером ДКА в отсутствие лактацидоза служит анионный интервал (см. п. **II.Н.1**). Кетонурия может сохраняться и после устранения ацидоза, поэтому определение кетоновых тел в моче не имеет существенного значения. Нужно вести лист наблюдения за больным и заносить в него основные клинические и лабораторные показатели: это помогает оценить ход лечения.

Д. Инфузионная терапия. Следует быстро восстановить ОЦК, ориентируясь при этом на функцию сердца и почек. Сначала вводят физиологический раствор или раствор Рингера с лактатом без других добавок. Если сердце работает нормально, то первый литр раствора вводят в течение 1 ч. При шоке оправдано и более быстрое введение. Дальнейшее восполнение ОЦК проводят со скоростью 1 л/ч или быстрее.

1. **Контроль за объемом вводимой жидкости.** Проводя инфузионную терапию, необходимо следить за ЧСС, АД и диурезом. Следует избегать катетеризации мочевого пузыря, но при артериальной гипотонии и коме, а также при синдроме нейрогенного мочевого пузыря — это лучший способ следить за диурезом. При подозрении на сердечную недостаточность, инфаркт миокарда и почечную недостаточность показан мониторинг центрального венозного давления и давления заклинивания легочной артерии (см. гл. 6).
2. **Устранение недостатка жидкости.** Если уровень натрия сыворотки превышает 155 мэкв/л, то при восстановлении ОЦК имеет смысл пользоваться не изотоническим, а гипотоническим (0,45%) раствором NaCl.
3. **Поддержание водного баланса.** Во всех случаях после восстановления ОЦК показана инфузия 0,45% раствора NaCl (см. пп. **II.Ж,И**). Скорость введения при нормальной функции сердца и почек — 150–250 мл/ч. Регистрируют поступление и выделение жидкости. Дополнительно вводят бикарбонат натрия (44 мэкв на 1 л 0,45% раствора NaCl), даже если это уже делалось на ранних стадиях лечения. Необходимость дополнительного назначения бикарбоната обусловлена преходящей гиперхлоремией (из-за введения NaCl).

Е. Бикарбонат нужно вводить с самого начала, если (1) ДКА сопровождается шоком или комой, (2) pH артериальной крови ниже 7,1 или (3) имеется выраженная гиперкалиемия (см. гл. 3). Необходимо избегать струйного введения бикарбоната за исключением реанимационных мероприятий. Бикарбонат натрия в дозе 88 мэкв (2 ампулы) растворяют в 1 л 0,45% раствора NaCl и вводят вместо физиологического раствора (см. п. **II.Д**), пока не отпадет необходимость во введении бикарбоната.

Ж. Возмещение запасов калия — одна из важнейших задач при ДКА. Несмотря на то, что вначале из-за метаболического ацидоза наблю-

дается гиперкалиемия, при ДКА обычно возникает дефицит калия, который на фоне лечения инсулином может угрожать жизни больного. Перед назначением калия нужно убедиться, что на ЭКГ нет признаков гиперкалиемии; обычно введение начинают спустя 2 ч от начала лечения, когда происходит обильное выделение мочи. Начальная скорость введения — 10 мэкв/ч. Если исходный уровень калия в плазме < 4 ммоль/л или отмечается гипокалиемия в ходе лечения, хлорид калия вводят со скоростью 15—20 мэкв/ч (см. гл. 3). Вводя калий, ориентируются на его уровень в плазме, но если результаты анализов задерживаются, это не должно останавливать лечение. При олигурии и почечной недостаточности за уровнем калия нужно следить особенно тщательно, желателен постоянный мониторинг ЭКГ. Калий вводят только в периферические вены.

3. **Инсулинотерапия** при ДКА противодействует кетогенезу и восстанавливает нормальную утилизацию питательных веществ. Цель лечебных мероприятий при ДКА — не столько снижение ГП, сколько борьба с ацидозом и образованием кетоновых тел. Чтобы избежать гипогликемии, вводят раствор глюкозы (см. п. **II.И**).
   1. **Начало инсулинотерапии.** Взрослым сначала вводят в/в струйно 10—20 МЕ простого инсулина.
   2. **Непрерывная в/в инфузия инсулина** — предпочтительный способ лечения ДКА. Начальная доза инсулина — 10 МЕ/ч (см. разд. «Общие сведения», п. **V.А.1.а**).
   3. **В/м введение инсулина** служит альтернативой в/в инфузии. Нужно избегать в/м инъекций при артериальной гипотонии, так как особенности всасывания инсулина при этом непредсказуемы. Начальная доза — 10 МЕ в/м каждый час.
   4. **Подстройку дозы** производят в зависимости от уровня ГП. После первого часа лечения уровень ГП должен снизиться по крайней мере на 50 мг%. Если этого не происходит, то можно думать об инсулинорезистентности или неадекватном введении жидкости и инсулина. На фоне введения глюкозы (см. п. **II.И**) действие инсулина лучше оценивать по уровню бикарбонатов плазмы или по анионному интервалу. При подозрении на инсулинорезистентность дозу в/в инсулина увеличивают каждый час на 50—100%; при в/м введении из соображений безопасности дозу наращивают медленнее. Когда уровень бикарбоната плазмы становится > 15 мэкв/л, а анионный интервал снижается, дозу инсулина уменьшают до уровня базальной потребности в нем (около 1—2 МЕ/ч). Впоследствии, когда возобновляется прием пищи, в/в и в/м введение инсулина прекращают и переходят на п/к инъекции (см. пп. **II.Л,М**).

И. **Введение глюкозы.** Инсулинотерапия обычно снижает ГП еще до устранения ДКА, поэтому при ДКА необходимо вводить глюкозу. Сразу снижать ГП до нормы не рекомендуется: введение высоких доз препаратов короткого действия чревато тяжелой гипогликемией. Разумно поддерживать ГП на уровне 200—300 мг%; когда ГП находится в этих пределах, инфузионные растворы должны содержать 5—10% глюкозы. Если исходно ГП < 400 мг%, глюкозу вводят с самого начала лечения.

К. **Введение фосфатов.** Инсулинотерапия способствует входу фосфатов в клетки и уменьшению их уровня в плазме. Осложнения ДКА, обусловленные гипофосфатемией, бывают редко. Фосфата калия как составной части инфузионной терапии (общая доза ≤ 20 мэкв K^+) обычно хватает для уменьшения гипофосфатемии, пока уровень фос-

фатов не будет восстановлен приемом пищи. Если прием пищи невозможен или затруднен, рекомендуется продолжить в/в введение фосфатов, не забывая о возможных осложнениях в виде гипокальциемии и почечной недостаточности (см. гл. 23).

Л. **Прием пищи.** Тошнота, рвота и боли в животе обычно длятся не более нескольких часов. Можно позволить больному принимать пищу, если он в состоянии это делать, но прежде чем расширить диету до ее полного объема, нужно устранить все проявления ДКА.

М. **Профилактика рецидива ДКА** заключается в устранении провоцирующих факторов и непрерывном удовлетворении базальной потребности в инсулине. Не следует запаздывать с п/к введением инсулина после прекращения в/в и в/м терапии; дозы инсулина должны отвечать метаболическим потребностям. Перед прекращением в/в инфузии или с последней в/м инъекцией вводят п/к препарат короткого действия (в отдельности или с другими препаратами инсулина). Делают это для того, чтобы поступление инсулина было непрерывным и удовлетворяло базальную потребность в нем. Каждые 4 ч определяют уровень электролитов до полной стабилизации показателей.

Н. **Осложнения ДКА.** Лечение шока (см. гл. 26) и комы (см. гл. 25) проводят одновременно с лечением ДКА.

1. **Лактацидоз** может сопутствовать ДКА, особенно при шоке, сепсисе, некротизирующем воспалении. Следует заподозрить лактацидоз, когда pH крови и анионный интервал не реагируют на лечение. Лактацидоз поддается инфузионной терапии, но бикарбонат нужно вводить вплоть до устранения причины лактацидоза.
2. **Отек мозга** может возникнуть на фоне лечения ДКА (чаще — у детей). Проявляется головной болью, психическими нарушениями; при осмотре глазного дна обнаруживают отек соска зрительного нерва. Для подтверждения диагноза проводят КТ. Летальность при отеке мозга очень высока, поэтому данное осложнение требует безотлагательного лечения (см. гл. 25).
3. **Артериальный тромбоз** также считают одним из осложнений ДКА. Проявляется в виде инсульта, инфаркта миокарда или других органов и ишемии конечности. Лечение зависит от локализации поражения; применяют тромбэктомию и антикоагулянты (гл. 17).

Инсулинонезависимый и вторичный диабет

Существуют различные методы лечения ИНЗСД и вторичного СД; метод лечения зависит главным образом от степени недостаточности эндогенного инсулина. Недостаточность может быть обусловлена нарушением синтеза инсулина, инсулинорезистентностью или сочетанием этих причин. Обычно эндогенного инсулина хватает на удовлетворение базальной потребности в нем (кроме вторичного СД, вызванного тяжелым поражением поджелудочной железы или ее субтотальной резекцией), поэтому, за исключением случаев тяжелого стресса, больные не подвержены ДКА. Определив уровень ГП натощак, можно составить приблизительное представление о степени недостаточности инсулина. Больные с ИНЗСД и вторичным СД подвержены хроническим осложнениям, которые зависят от продолжительности и тяжести гипергликемии; поэтому для успеха лечения необходимо прежде всего регулировать уровень ГП.

I. **Лечение гипергликемии.** Составляя индивидуальный план лечения, учи-

тывают как ближайшие, так и конечные цели, особенно у больных ИНЗСД с ожирением. Снижение веса может уменьшить потребность в инсулине и улучшить толерантность к глюкозе, поэтому такие больные должны похудеть и в дальнейшем поддерживать идеальный вес.

А. Диета. Основные принципы диетотерапии изложены выше (см. разд. «Общие сведения», п. **III.В**).

1. **Снижение калорийности пищи** — существенный элемент диеты больных ИНЗСД с избыточным весом. Даже небольшое снижение веса может снизить уровень ГП. «Строгая диета», имеющая целью быстрое снижение веса, редко оказывает долгосрочный эффект, тогда как низкокалорийная диета в сочетании с программой изменения образа жизни может в конечном счете изменить привычки. Уменьшение веса приблизительно на 0,5 кг в неделю представляется выполнимой задачей: этого можно достичь снижением калорийности пищи на 500 ккал/сут. Желательно, чтобы в составлении индивидуального плана питания участвовал диетолог. При весе, близком к идеальному, уменьшать калорийность не следует.
2. **Состав пищи** особенно важен при необходимости снижения веса. Если калорийность пищи ниже 1200 ккал/сут, к лечению нужно добавить витамины.

Б. Физическая активность. Регулярные физические нагрузки — важное дополнение к диетотерапии: они способствуют усвоению глюкозы, повышая чувствительность к инсулину. Поэтапное увеличение физической активности нетренированных больных требует предварительного обследования, которое у лиц старше 40 лет должно включать ЭКГ и нагрузочные пробы. Чтобы предотвратить возможные осложнения, нужно обучать больных и наблюдать за ними (см. разд. «Общие сведения», п. **III.Г**).

В. Пероральные гипогликемизирующие препараты применяют по показаниям наряду с диетой (см. разд. «Общие сведения», п. **IV**).

1. **Эффективность.** Производные сульфонилмочевины эффективны при небольшой или умеренной гипергликемии голодания. Примерно у 70% больных ИНЗСД производные сульфонилмочевины сразу вызывают нормализацию уровня ГП натощак (< 110 мг%). ИНЗСД легче поддается лечению, если (1) болезнь возникла в возрасте < 40 лет, (2) давность ее < 5 лет и (3) инсулинотерапию ранее не проводили. На фоне приема производных сульфонилмочевины уровень ГП, сначала снизившись, может затем повыситься. В таких случаях показана инсулинотерапия. Эффективность производных сульфонилмочевины снижается при одновременном назначении препаратов, усиливающих гипергликемию (см. табл. 20-1).
2. **Показания.** При гипергликемии, не поддающейся диетотерапии и изменению физической активности, показано лечение производными сульфонилмочевины или инсулином. Выбор медикаментозного метода зависит от конкретной клинической ситуации и готовности больного следовать той или иной схеме лечения. Пероральные гипогликемизирующие препараты годятся для лечения умеренной гипергликемии, обусловленной кратковременными и нетяжелыми сопутствующими заболеваниями; гипергликемия, вызванная тяжелым стрессом, такому лечению часто не поддается. Для предупреждения осложнений нужно следить за ГП (см. разд. «Общие сведения», п. **III.Е**).
3. **Применение.** Начинать лечение производными сульфонилмочевины следует с минимально эффективных доз (см. табл. 20-2). Дозу

повышают вплоть до максимальной, пока не будет достигнута цель лечения. Нужно быть особенно осторожным при выборе начальной дозы и ее изменении у лиц пожилого возраста. Когда уровень ГП (который определяют часто, 2—4 раза в сутки) становится меньше 200 мг%, дозу меняют очень постепенно (не чаще одного раза в неделю), чтобы избежать гипогликемии.

Г. Инсулинотерапия. Часто для лечения гипергликемии при ИНЗСД и вторичном СД необходим экзогенный инсулин. В одних случаях есть выбор между инсулинотерапией и пероральными гипогликемизирующими препаратами, в других инсулинотерапия — единственный метод лечения. Инсулин не заменяет правильно подобранной диеты.

1. **Эффективность.** Инсулинотерапия позволяет регулировать уровень ГП у всех больных. В случаях тяжелой инсулинорезистентности потребность в экзогенном инсулине превышает 100 МЕ/сут. При этом общая потребность в инсулине (которая удовлетворяется как эндогенным, так и экзогенным инсулином) значительно превышает таковую у здоровых людей (0,6—1,2 МЕ/кг/сут). После начала инсулинотерапии возможны повышение аппетита и прибавка в весе; это не влияет на гипогликемизирующее действие инсулина, но делает еще более настоятельной необходимость в диете и строгом контроле веса.
2. **Показания.** Инсулин можно использовать как для постоянного лечения, так и для коррекции гипергликемии, вызванной стрессом: хирургическим вмешательством, инфекцией, беременностью (см. разд. «Общие сведения», пп. **III.E** и **V**).
3. **Начало инсулинотерапии.** При ИНЗСД и вторичном СД дозы инсулина широко варьируют. Для начала назначают препарат промежуточной длительности действия в виде п/к инъекций перед завтраком в дозе 10—20 МЕ (в зависимости от степени ожирения и ГП). У пожилых при переходе на инсулин с пероральных гипогликемизирующих препаратов используют меньшие дозы (около 10 МЕ).
4. **Подстройку дозы** проводят в соответствии с уровнем ГП, который в этих случаях имеет смысл определять 4 раза в сутки (перед едой и на ночь). Если инсулинотерапия сводится к однократному утреннему введению препарата промежуточной длительности действия, достаточно измерять ГП перед завтраком и обедом; уровень ГП перед обедом обычно соответствует пику активности инсулина NPH или инсулина ленте. Когда при одном из четырех измерений ГП самый низкий показатель находится в пределах желаемого уровня, это означает, что действие инсулина нужно перераспределить: в зависимости от гликемического профиля вводят другие препараты инсулина (см. табл. 20-3) или прибегают к дополнительным инъекциям. Когда гликемический профиль приближается к желаемому, дозу инсулина подстраивают очень аккуратно, меняя ее не чаще, чем через 2—3 сут: в процессе лечения наблюдаются колебания уровня ГП, обусловленные питанием, физической активностью, особенностями всасывания инсулина и изменениями чувствительности к нему. Основанием для увеличения суточной дозы инсулина служит только стойкая гипергликемия не реже одного раза в сутки.
   - **а. Гипергликемия голодания** при удовлетворительном в целом гликемическом профиле служит показанием к (1) введению 10—25% суточной дозы на ночь в виде препарата промежуточной длительности действия, либо (2) введению 30—40% суточной дозы перед ужином в виде препарата промежуточной длительности дей-

ствия, либо (3) переходу на лечение препаратом длительного действия.

б. **При поздней утренней или вечерней гипергликемии** назначают препараты короткого действия соответственно перед завтраком или ужином. Если переходят на двукратные инъекции смешанных препаратов инсулина, то схема лечения та же, что при ИЗСД (см. разд. «Инсулинозависимый диабет», п. **I.Б**).

Д. Эффективность комбинированной терапии инсулином и пероральными гипогликемизирующими препаратами при ИНЗСД показана в нескольких клинических испытаниях. Такого рода терапия в отдельных случаях полезна, но широко ее применять не следует (*Clinical Diabetes* 5:73, 1987).

Е. Уровень гликозилированного гемоглобина определяют для оценки эффективности лечения; измерения проводят с интервалами в 2–6 мес. Нормализация уровня гликозилированного гемоглобина может служить целью лечения ИНЗСД: медикаментозное лечение под контролем самостоятельного определения ГП не сопряжено в этих случаях с большим риском гипогликемии.

II. **Некетоацидотический гиперосмолярный синдром** чаще всего бывает при ИНЗСД и вторичном СД: у этих больных возможны обезвоживание и тяжелая гипергликемия без ДКА. Гиперосмолярный синдром возникает в результате тяжелого стресса (см. табл. 20-1), бывает при инсульте или чрезмерном потреблении углеводов. Существенную роль в патогенезе этого синдрома обычно играет нарушение выделения глюкозы почками, поэтому часто гиперосмолярный синдром развивается на фоне почечной недостаточности или преренальной азотемии. Базальная потребность в инсулине удовлетворяется, поэтому не происходит чрезмерного образования кетоновых тел. Лечение направлено на (1) восстановление ОЦК и осмолярности плазмы, (2) лечение гипергликемии. Методы лечения те же, что и при ДКА (см. разд. «Инсулинозависимый диабет», п. **II**).

А. Диагностика. Больные часто находятся в заторможенном состоянии или коме, имеются признаки сильного обезвоживания, возможны проявления сопутствующего заболевания. При лабораторных исследованиях выявляют (1) гипергликемию, часто ГП > 600 мг%; (2) отсутствие значительного кетоза; (3) осмолярность плазмы > 320 мосм/л. Кроме того, нередко выявляют тяжелую азотемию и лактацидоз.

Б. Выявление факторов, способствующих развитию некетоацидотического гиперосмолярного синдрома. Принимают во внимание те же факторы, что и при ДКА. Недостаточность инсулина часто вызвана приемом глюкокортикоидов, а обезвоживание — диуретиками. Необходимо не пропустить инфаркт миокарда и инфекционные осложнения. Нужно повторно проводить исследование неврологического статуса, так как в ходе лечения нередко появляется очаговая симптоматика и судорожные припадки.

В. Поддерживающие мероприятия включают устранение шока (см. гл. 26) и комы (см. гл. 25). Если больные нуждаются в приеме глюкокортикоидов, дозы их должны быть такими, как при тяжелом стрессе (см. гл. 21).

Г. Контроль за ходом лечения. Поначалу измеряют уровень электролитов каждый час, а ГП — каждые 30 мин. При явном улучшении состояния это делают реже, но следят за тем, чтобы не развилась гипогликемия.

Д. Инфузионная терапия. Начальные меры направлены на восстановление ОЦК, для этого вводят физиологический раствор: быстро (1 л/ч

или быстрее) и без добавок, пока ОЦК не будет восстановлен. Измеряют концентрацию натрия или осмолярность плазмы, после чего вводят 0,45% раствор NaCl для устранения дефицита свободной воды. Необходимо проявлять особую осторожность в лечении пожилых людей, а также при сердечной, почечной недостаточности и инфаркте миокарда. В таких случаях оправдана катетеризация мочевого пузыря, а также мониторинг центрального венозного давления и давления заклинивания легочной артерии (см. гл. 6). **После того как восстановлен ОЦК,** а уровень ГП под действием инсулина начал снижаться, больным с сохраняющейся гиперосмолярностью и гипернатриемией можно ввести 5% глюкозу. Поддерживающую инфузию проводят со скоростью 100–250 мл/ч. Может потребоваться длительное введение гипотонических растворов, особенно у пожилых больных со стойкой гиперосмолярностью плазмы (см. гл. 3).

Е. Восстановление электролитного баланса. Инсулинотерапия может повлечь за собой гипокалиемию, особенно выраженную на фоне приема тиазидных и петлевых диуретиков. Часто, чтобы устранить лактацидоз, бывает достаточно восстановить ОЦК, но иногда приходится вводить бикарбонат (при pH крови < 7,2), особенно если лактацидоз развивается из-за некротизирующего воспаления или сепсиса. При восстановлении электролитного баланса и введении бикарбоната используют те же ориентиры, что и при ДКА. Необходимо также следить за уровнем фосфатов.

Ж. Инсулинотерапия направлена на восстановление нормального метаболизма глюкозы, поэтому ее главным ориентиром служит уровень ГП. Когда начальный уровень ГП > 600 мг%, вводят в/в простой инсулин в дозе 20 МЕ; если гипергликемия менее выражена, начальные дозы меньше. Затем с помощью в/в инфузии или в/м инъекций добиваются постепенного снижения ГП до 200 мг% и переходят на п/к введение.

Диабет и беременность

Нормальный уровень ГП особенно важен при беременности. Беременность при СД часто сопровождается как патологией плода, так и осложнениями СД. Исход беременности может улучшиться при правильном ведении больных СД: считается, что лучше всего проводить интенсивную инсулинотерапию еще до зачатия, контролируя ее эффективность частым самостоятельным определением ГП (4–8 раз в сутки) и добиваясь почти полной нормализации уровня гликозилированного гемоглобина. Беременность – это стресс, который может сам по себе вызвать СД. При СД беременных нужно вовремя установить диагноз и проводить лечение до самых родов.

I. **Диагностика СД беременных** основана на выявлении характерных для СД симптомов, включая глюкозурию, а также на результатах теста на толерантность к глюкозе, которому подвергают всех женщин на 24–28 нед беременности. Тест считается положительным, если ГП > 150 мг% через 1 ч после приема 50 г глюкозы. В норме при беременности уровень ГП натощак – 60–80 мг%. Диагноз СД ставят при ГП натощак > 105 мг% более чем в одной пробе. Если результаты определения ГП натощак неоднозначны или тест на толерантность к глюкозе положительный, то для установления диагноза СД беременных проводят 3-часовой тест со 100 г глюкозы, который имеет свои специфические критерии.

II. **Устранению гипергликемии** способствует диета и инсулинотерапия. Для

правильного лечения очень важен контроль за ГП, поскольку потребность в инсулине и порог фильтрации глюкозы почками во время беременности меняются. Достижимая цель лечения гипергликемии у беременных — поддержание ГП натощак ниже 100 мг% без приступов гипогликемии.

А. Диета. Энергетические потребности повышаются при беременности примерно на 5 ккал/кг (см. разд. «Общие сведения», п. **III.В**). Не следует добиваться снижения ГП ценой уменьшения калорийности пищи; некоторое увеличение веса при беременности вполне допустимо. Следует ограничить употребление легкоусваиваемых углеводов. Безвредность искусственных заменителей сахарозы при беременности не доказана, поэтому их тоже следует ограничить. Потребление белков должно быть достаточным (1,5 г/кг/сут). Обычно рекомендуют трехразовое питание и легкую закуску на ночь.

Б. Инсулинотерапию обычно проводят тем, у кого СД был обнаружен еще до беременности, и при СД беременных, если диеты недостаточно. Потребность в инсулине в течение беременности меняется: в общем, она ниже в первом триместре, возрастает после 24 нед, и резко снижается сразу после родов, что требует тщательного наблюдения.

1. **Тем, у кого СД был обнаружен еще до беременности,** обычно назначают двухразовые инъекции инсулина; в большинстве случаев показаны многократные инъекции инсулина или непрерывное его введение (см. разд. «Инсулинозависимый диабет»). Используют только человеческий инсулин. Колебания уровня ГП могут потребовать госпитализации и постоянной в/в инфузии инсулина, особенно в предродовый период (см. разд. «Диабет у хирургических больных», разд. **I.Г**).
2. **СД беременных** обычно протекает с меньшей недостаточностью инсулина, а, значит, требует менее интенсивного лечения. В большинстве случаев используют схемы лечения ИНЗСД (см. разд. «Инсулинонезависимый и вторичный диабет»), но **производные сульфонилмочевины при беременности не назначают.**

III. ДКА может осложнять течение СД беременных; при ДКА страдает плод, вплоть до его гибели. Лечение такое же, как и в отсутствие беременности (см. разд. «Инсулинозависимый диабет»). Полезно проводить скрининговые исследования на предмет кетонурии.

IV. Важно своевременно выявлять хронические осложнения СД, особенно если СД предшествовал беременности. Во время беременности наблюдается быстрое прогрессирование диабетической ретинопатии и нефропатии, от которых страдают и женщина, и плод. Макро- и микроангиопатия могут нарушать кровообращение в плаценте, поэтому акушеры причисляют беременных с СД к группе повышенного риска.

V. Период лактации сопровождается повышением энергетической потребности организма примерно на 500 ккал/сут по сравнению с той, что была до беременности. В послеродовый период больные обычно худеют; меняющиеся потребности в инсулине требуют частого, в том числе самостоятельного, определения ГП.

Диабет у хирургических больных

Хирургическое вмешательство — это стресс; кроме того, оно часто сопровождается изменениями питания. У хирургических больных с СД необходим строгий контроль за уровнем ГП для (1) предотвращения

гипергликемии и острых осложнений СД (ДКА, гипогликемии) и (2) нормального течения воспалительных реакций и заживления раны. В отсутствие беременности имеет смысл поддерживать ГП в пределах 100–250 мг%. Пока ГП не достигнет такого уровня, нужно отложить плановые операции. Небольшие операции лучше проводить рано утром, чтобы свести к минимуму неизбежные изменения в схеме лечения.

I. **Изменения в схеме лечения СД** зависят как от вида терапии, так и от характера операции и требуют мониторинга ГП. Выше приведены лечебные рекомендации по лечению обострений гипергликемии (см. разд. «Общие сведения», п. **III.Е**). Важно определить потребности в питательных веществах, учтя также инфузии 5% глюкозы, кормление через назогастральный зонд и парентеральное питание (см. гл. 2).

А. Если лечение СД сводится к диете, то дополнительных мероприятий обычно не требуется. Очищенный человеческий (или свиной) инсулин должен применяться при ГП натощак > 250 мг%.

Б. Больные, получающие пероральные гипогликемизирующие препараты, должны прервать их прием за сутки до операции. Если гипергликемия требует лечения, используют инсулин (см. п. **I.А**).

В. У больных, получающих инсулин, требуется подстройка его дозы. Тактика лечения определяется типом СД и характером хирургического вмешательства. Периоперационный период требует тщательного наблюдения за больным; вводя инсулин, нужно иметь наготове глюкозу на случай гипогликемии.

1. **При ИЗСД** необходимо проводить непрерывный курс инсулинотерапии во избежание ДКА. Нужно внимательно следить за тем, чтобы всегда удовлетворялась базальная потребность в инсулине. В день операции и в последующие дни назначают по крайней мере половину обычной суточной дозы инсулина. На фоне диеты и в/в введения глюкозы удается частично или полностью удовлетворить пищевую потребность в инсулине. Тем, кто не может принимать пищу, назначают 5% глюкозу как составную часть инфузионной терапии: эта мера предотвращает липолиз и кетогенез. Тщательно следят за ГП, периодически определяют уровень электролитов в плазме и кетоновых тел в моче, так как в послеоперационном периоде возможен ДКА и без заметного повышения ГП.

   а. Больным, получающим инсулин по стандартной схеме, утром перед небольшой операцией и затем дважды в сутки вводят препарат промежуточной длительности действия. Гипергликемию можно устранять введением простого инсулина каждые 4–6 ч, пока больной не начнет принимать пищу. Дозы смешанных препаратов подстраивают в зависимости от пищевой потребности в инсулине и ГП.

   б. Если инсулинотерапия проводится в режиме многократных инъекций или непрерывного п/к введения, то в периоперационном периоде больной должен получать те же дозы инсулина для удовлетворения базальной потребности, что и до операции. Когда прием пищи затруднен, можно вводить простой инсулин (см. п. **I.В.1.а**). Если хирургическому больному показана специальная диета, то можно возобновить многократные инъекции инсулина или его непрерывное п/к введение, подстраивая дозы простого инсулина в соответствии с новой диетой.

2. **При ИНЗСД и вторичном СД** лечение проводят с учетом предполагаемой степени недостаточности инсулина. Если небольшая операция проводится в утренние часы, то, не назначая инсулин, можно

изменить терапию в послеоперационном периоде в зависимости от ГП и характера питания. Больные с большой потребностью в экзогенном инсулине (> 50 МЕ/сут) и те, кому проводят обширное вмешательство, должны под контролем ГП получать инсулин до операции и сразу после нее (см. п. **I.В.1.а**). Можно рекомендовать введение от 1/2 до 2/3 обычной дозы препарата промежуточной длительности действия до операции с переходом на простой инсулин в послеоперационном периоде; дозы простого инсулина зависят от уровня ГП.

Г. **В/в введение инсулина** следует предпочесть п/к инъекциям в случае обширного вмешательства (коронарное шунтирование, пересадка почки). В/в введение инсулина (см. разд. «Общие сведения», п. **V.А.1**) можно начинать до операции, продолжать во время и после нее, пока стабилизация гемодинамики и уровня ГП не позволит вернуться к п/к инъекциям инсулина или приему пероральных гипогликемизирующих препаратов. Начальная скорость введения (выраженная в МЕ/ч) должна соответствовать половине обычной суточной дозы инсулина; тем, кто ранее не получал инсулин, начинают инфузию со скоростью 0,5–1,0 МЕ/ч. Уровень ГП определяют каждый час. Надо быть особенно осторожным при прекращении в/в введения инсулина больным ИЗСД (см. разд. «Инсулинозависимый диабет», п. **II.М**).

II. **Экстренную операцию** иногда приходится выполнять, несмотря на тяжелую гипергликемию, ДКА или некетоацидотический гиперосмолярный синдром. В периоперационном периоде показано в/в введение инсулина (см. п. **I.Г**) и интенсивное наблюдение за больным. Перед операцией нужно, по возможности, восстановить ОЦК.

III. **Хронические осложнения СД** могут существенно повлиять на течение периоперационного периода. У больных с поражением сердечно-сосудистой системы и диабетической нейропатией велика вероятность бессимптомного инфаркта миокарда. При нейропатии нередки пролежни (особенно на пятках); длительное пребывание на постельном режиме требует их профилактики. Хирургическое вмешательство и наркоз могут вызвать желудочно-кишечные осложнения у больных с диабетической энтеропатией.

Хронические осложнения диабета

I. **Диабетическая ретинопатия** и поражения передней камеры глаза приводят к ослаблению зрения. Больных ИЗСД с длительностью болезни более 5 лет и ИНЗСД – с момента установления диагноза (обычно спустя некоторое время от начала болезни) должен ежегодно осматривать офтальмолог с целью раннего выявления ретинопатии. Консультация офтальмолога нужна также для коррекции зрения.

А. **Диабетическая ретинопатия** бывает (1) простой, при которой поражена только сетчатка (микроаневризмы, точечные кровоизлияния, инфаркты сетчатки, накопление ватообразного экссудата), и (2) пролиферативной, которая характеризуется неоваскуляризацией (прорастанием сосудов в стекловидное тело), нарушающей прохождение светового луча. Пролиферативная ретинопатия приводит к резкому снижению зрения. Своевременное проведение **лазерной фотокоагуляции сетчатки** уменьшает риск слепоты и замедляет прогрессирование

ретинопатии. Витрэктомия эффективна при остром кровоизлиянии в стекловидное тело и при тракционной отслойке сетчатки.

Б. Нарушения зрения возникают вследствие диабетической ретинопатии, катаракты, глаукомы, ишемической нейропатии зрительного нерва, пареза глазодвигательных мышц. Внезапная слепота на один глаз возможна вследствие кровоизлияния, отслойки или эмболического инфаркта сетчатки. Двустороннее снижение зрения чаще всего обусловлено инсультом, но иногда первичное поражение одного глаза может вызвать снижение зрения в другом. Отклонения уровня ГП могут повлечь за собой преходящие изменения в хрусталике и нечеткость зрения; эти изменения часто длятся несколько недель. Диплопия служит указанием на парез черепномозговых нервов (III, IV, VI пары). «Плавающее изображение», «пятна», «паутина перед глазами» — эти жалобы могут означать кровоизлияние в сетчатку или стекловидное тело и требуют немедленной консультации офтальмолога.

II. Диабетическая нейропатия проявляется сенсорными, двигательными и вегетативными нарушениями.

А. Боль при мононейропатии возникает по ходу одного из периферических нервов и часто сопровождается гиперестезией. Мононейропатию дифференцируют с радикулитом или ущемлением нерва, требующими специального лечения. Эффективного специфического метода устранения боли при мононейропатии нет, но в условиях выраженной гипергликемии помогает снижение ГП. Имеются данные об успешном применении амитриптилина (10—150 мг внутрь каждые 4 ч) при постоянной боли (*Neurology* 37:589, 1987). Побочные эффекты амитриптилина — запоры, ортостатическая гипотония и нарушения мочеиспускания. Особую осторожность нужно проявлять, если из-за диабетической автономной нейропатии уже есть эти симптомы (см. п. **II.Г**). При сильной боли назначают анальгетики (см. гл. 1).

Б. При нарушениях чувствительности специфического лечения нет. Больные с диабетической нейропатией должны быть обучены тому, как уберечь пораженную конечность от травм, ожогов, переломов и возникновения трофических язв (см. п. **VII**).

В. Двигательные нарушения проявляются слабостью и атрофией мышц; показана физиотерапия.

Г. Автономная нейропатия проявляется ортостатической гипотонией, стойкой тахикардией и синдромом нейрогенного мочевого пузыря, способствует желудочно-кишечным нарушениям и импотенции. Нарушения висцеральной болевой чувствительности делают стертыми клинические проявления ишемии и инфаркта миокарда.

1. **При ортостатической гипотонии** назначают симптоматическое лечение. Подниматься из лежачего и сидячего положения нужно медленно, особенно по утрам после длительного пребывания в постели; рекомендуют спать с приподнятым изголовьем кровати. Иногда назначают флудрокортизон (0,1—0,3 мг внутрь 1 раз в сутки), хлорид натрия (1—4 г внутрь 4 раза в сутки) или их сочетание. Такое лечение требует осторожности, так как может привести к артериальной гипертонии (в положении лежа), гипокалиемии, гиперволемии. Ортостатическая гипотония мешает гипотензивной терапии. В целом, лечение ортостатической гипотонии направлено на устранение инвалидизирующих проявлений.
2. **Синдром нейрогенного мочевого пузыря** можно заподозрить у больных с рецидивирующей инфекцией мочевых путей. В этих случаях необходима антибактериальная терапия. Надо учитывать,

что больные СД могут не замечать задержки мочи. Иногда для облегчения мочеиспускания приходиться надавливать рукой на область мочевого пузыря или даже производить катетеризацию (каждые 3—4 ч в течение дня).

3. Недержание мочи и кала. Недержание кала нужно отличать от диареи; последняя лучше поддается лечению (см. п. **VI.А**).

III. Диабетическая нефропатия проявляется протеинурией, артериальной гипертонией, снижением скорости клубочковой фильтрации и ведет к почечной недостаточности.

А. Почечная недостаточность требует изменения диеты (см. гл. 11) и лечения гиперволемии, если таковая имеется.

Б. Артериальная гипертония — одно из проявлений диабетической нефропатии; оставаясь нелеченой, она может усугубить поражение почек, глаз и сердечно-сосудистой системы. Лечение подбирают индивидуально (*Diabetes Care* 10:764, 1987); желательно нормализовать АД (см. п. **II.Г.1**). При протеинурии наилучший эффект могут дать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (см. п. **III.Д** и гл. 11).

В. Применение йодсодержащих контрастных веществ при СД может вызвать снижение клубочковой фильтрации, поэтому их нужно по возможности избегать. Если необходимо ввести контрастное вещество, то до и после этого проводят инфузионную терапию, следя за креатинином сыворотки и диурезом.

Г. Инфекция мочевых путей требуют активного лечения (см. разд. «Общие сведения», п. **III.3.1** и гл. 13).

Д. Гиперкалиемия может быть следствием почечной недостаточности, гипоренинового гипоальдостеронизма, иногда — недостаточности инсулина. Калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и, реже, β-адреноблокаторы способствуют гиперкалиемии; в таких случаях требуется их отмена. Гиперкалиемия может потребовать экстренного лечения (см. гл. 3). Гиперкалиемия на фоне гиперхлоремического ацидоза поддается лечению флудрокортизоном (0,05—0,1 мг внутрь 1 раз в сутки); в иных случаях бывает эффективна инсулинотерапия.

IV. СД ускоряет развитие макроангиопатии. Тяжелое поражение периферических артерий вызывает ишемию конечностей и предрасполагает к бактериальной инфекции, устойчивой к антибиотикотерапии. В таких случаях нередко показано хирургическое вмешательство, а из медикаментозной терапии — пентоксифиллин (400 мг внутрь 3 раза в сутки). Макроангиопатия может стать причиной инфаркта миокарда и инсульта. Необходимо активно лечить гиперлипидемию и артериальную гипертонию (см. гл. 22 и 4), **убедить больного отказаться от курения.**

V. Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда возникают при СД с повышенной частотой. Если у больного СД появляется одышка и необъяснимая гипергликемия, то нужно заподозрить поражение сердца даже в отсутствие типичной стенокардии. Молодой возраст не исключает ишемическую болезнь сердца (см. гл. 5). Нужно ежегодно регистрировать ЭКГ (см. разд. «Общие сведения», п. **III.И**), периодически проводить нагрузочные пробы (см. разд. «Инсулинонезависимый и вторичный диабет», п. **I.Б**).

VI. Диабетическая энтеропатия — еще одна разновидность автономной нейропатии — проявляется расстройством моторики желудочно-кишечного тракта.

А. При диарее требуется прежде всего выяснить ее причину (см. гл. 15); если это не удается, проводят симптоматическое лечение. Диарею

бактериального происхождения лечат тетрациклином (250 мг внутрь 4 раза в сутки).

Б. Нарушение эвакуации пищи из желудка проявляется повторными приступами тошноты и рвоты. Иногда эффективен метоклопрамид (10–20 мг внутрь за 30–60 мин до еды и на ночь). Когда время приема пищи непредсказуемо, надо пересмотреть цели гипогликемизирующей терапии и изменить дозировки препаратов.

VII. Диабетическая стопа – это проявление хронической нейропатии, отягощенной сосудистой недостаточностью и инфекцией. Тесная обувь и ношение тяжестей ведут к травмированию стоп, чувствительность которых нарушена; повреждаются кожные покровы, возникают изъязвления, некроз тканей и переломы. Профилактика и лечение диабетической стопы требуют специальных мер.

А. Профилактика повреждения стоп включает ежедневный их осмотр, правильный подбор обуви, осторожность при удалении мозолей и уходе за ногтями.

Б. Для заживления язв стопы требуется полное отсутствие давления; нередко, чтобы обеспечить покой, больных госпитализируют. Часто течение язвы осложняется инфекцией, при глубоких язвах бывает остеомиелит. Возбудители инфекции – стрептококки и *Staphylococcus aureus*, реже – грамотрицательные и анаэробные бактерии (например *Bacteroides fragilis*). Лечение инфицированных язв начинают с обработки раневой поверхности и назначения антибиотиков широкого спектра действия или комбинации антибиотиков разных групп (см. гл. 13). Для успешного заживления может потребоваться хирургическая реваскуляризация. Рецидивирующая бактериемия может угрожать жизни, поэтому иногда приходится прибегать к ампутации, но в большинстве случаев консервативного лечения достаточно.

Гипогликемия

Гипогликемия возникает чаще всего в результате лечения СД пероральными гипогликемизирующими препаратами и инсулином. В отсутствие СД она бывает реже. В любом случае гипогликемия требует безотлагательного лечения, поиска и устранения провоцирующих ее факторов.

I. Гипогликемия при СД обычно бывает результатом (1) изменения состава пищи и режима питания, (2) повышения физической активности или (3) передозировки лекарственных препаратов. Лечение зависит от тяжести состояния. Если больной получает гипогликемизирующую терапию, необходимо учитывать время наступления пика действия препаратов и его продолжительность (см. табл. 20-3 и 20-2). Тяжелые или часто повторяющиеся приступы гипогликемии могут быть обусловлены нарушениями контринсулярной активности глюкагона и адреналина (*Diabetes* 30:260, 1981). В таких случаях нужно пересмотреть цели гипогликемизирующей терапии.

А. Диагностика. Легкий приступ гипогликемии проявляется раздражительностью, тремором, обильным потоотделением, тахикардией, дезориентацией. Эти симптомы отчасти вызваны повышенной выработкой адреналина, медиатора контринсулярной активности, в условиях гипогликемии. Недостаточная контринсулярная активность или передозировка препаратов приводят к более серьезным проявлениям гипогликемии, – судорожным припадкам, ступору, коме, очаговым неврологическим нарушениям. Для подтверждения гипогликемии нужно

по возможности измерить содержание глюкозы в плазме или цельной крови.

Б. Лечение приступов гипогликемии зависит от (1) степени нарушения сознания, (2) уровня ГП , (3) ближайшего прогноза. При передозировке производных сульфонилмочевины показано длительное наблюдение.

1. **Приема углеводов** бывает достаточно для устранения легкого приступа гипогликемии в отсутствие передозировки лекарственных препаратов. Употребление глюкозы, сахара или сладких напитков часто приводит к гипергликемии, поэтому при легком приступе гипогликемии (по данным измерения ГП или по клиническим проявлениям) достаточно 1–2 чашек молока, 100 г апельсинового сока без добавок, фруктовой дольки, кусочка сыра или печенья (см. п. **I.А**). Если нет реакции на предшествующее лечение, если предполагают парез желудка или прием пищи затруднен, то дают сладкие напитки. Об эффективности лечения судят по уровню ГП, который определяют каждые 30–60 мин.
2. **В/в введение глюкозы** показано, если нарушено сознание, если имеются подозрения на передозировку препаратов или если ожидается длительная гипогликемия. Вводят 25–50 мл 50% глюкозы в/в струйно, затем переходят на поддерживающую инфузию 5–10% глюкозы. Проводят частое определение уровня ГП, поддерживая его выше 150 мг%.
3. **Глюкагон,** 1 мг в/м или п/к, можно назначать при тяжелой гипогликемии, возникшей вне стационара, или если невозможно вводить глюкозу из-за отсутствия в/в доступа. Глюкагон может вызвать рвоту, поэтому надо следить за тем, чтобы не произошло аспирации содержимого желудка. Больные, предрасположенные к тяжелой гипогликемии, должны всегда иметь глюкагон при себе. Близкие больного должны быть готовы к тому, чтобы в экстренной ситуации сделать инъекцию глюкагона.

В. Схема медикаментозной терапии должна быть изменена так, чтобы гипогликемия не возникала. Имеет смысл уменьшить дозу производных сульфонилмочевины. Если гипогликемия возникает в определенное время суток, достаточно изменить время инъекций; если же приступы принимают тяжелый, затяжной характер или их возникновение непредсказуемо, то суточную дозу инсулина нужно уменьшить.

Г. Коррекция диеты и рекомендации в отношении физической активности могут иметь тот же эффект, что и изменения схемы медикаментозной терапии. Состав пищи следует по возможности оставить без существенных изменений. В период снижения ГП нужно увеличить потребление углеводов или ограничить физические нагрузки.

Д. Бессимптомная гипогликемия может возникать на фоне инсулинотерапии. Отсутствие симптомов обусловлено подавлением контринсулярной активности: снижение уровня ГП не сопровождается повышенной выработкой адреналина (см. п. **I.А**), а это мешает своевременному распознаванию гипогликемии. В такой ситуации ступор и кома развиваются внезапно, без продромальных симптомов; единственным их предвестником бывает обильное потоотделение. При бессимптомной гипогликемии нужно особенно тщательно выбирать цели инсулинотерапии; к нормализации уровня ГП в таких случаях стремиться не следует. Больные, подверженные бессимптомной гипогликемии, должны проводить частое самостоятельное определение ГП. **Бессимптомной гипогликемии может способствовать применение β-адреиоблo-**

каторов; если на фоне их приема возникают тяжелые или частые приступы гипогликемии, то β-адреноблокаторы нужно отменить.

II. Спонтанная гипогликемия возникает у больных, не получающих инсулин или пероральные гипогликемизирующие препараты. Различают гипогликемию голодания и реактивную гипогликемию.

А. Гипогликемия голодания возникает, если выработка глюкозы печенью не соответствует ее утилизации клетками. У здоровых взрослых людей уровень ГП остается нормальным в течение 72 ч голодания. Гипогликемия голодания бывает при инсулиноме, тяжелом поражении печени, алкогольной интоксикации, надпочечниковой недостаточности, гипотиреозе, недостаточности гормона роста и при нарушениях питания у больных с почечной недостаточностью. Гипогликемия проявляется ослаблением умственных способностей, судорожными припадками, неадекватностью поведения. Лечение должно быть направлено на устранение причины гипогликемии. Диазоксид (50–100 мг внутрь 3 раза в сутки) может быть использован при инсулиноме для подавления секреции инсулина в предоперационном периоде; длительное применение диазоксида ведет к гиперволемии, которую лечат диуретиками. Тиазидные диуретики усиливают гипергликемическое действие диазоксида.

Б. Реактивная гипогликемия возникает после приема пищи под действием инсулина, секретируемого в ответ на поступление пищи; ее симптомы такие же, как и при легкой гипогликемии, вызванной передозировкой инсулина (см. п. **I**). Реактивная гипогликемия после частичной резекции желудка бывает часто; ее симптомы появляются через 1–2 ч после еды. Симптомы физиологической гипогликемии появляются позднее (через 3–5 ч после еды). В таких случаях рекомендуют изменить режим питания: есть надо часто и понемногу. Реактивная гипогликемия нередко сопровождается нарушением толерантности к глюкозе; бывает полезна диетотерапия, применяемая при СД (см. разд. «Общие сведения», пп. **I.Б** и **III.В**). Если диета не помогает, то в качестве симптоматического средства можно назначить антихолинергический препарат пропантелин (15 мг внутрь за 15–30 мин до еды) — он замедляет эвакуацию из желудка.

21 Болезни эндокринной системы

К. Семенкович

Сокращения:
АКТГ адренокортикотропный гормон
ЛГ лютеинизирующий гормон
СТГ соматотропный гормон
T_3 трийодтиронин
T_4 тироксин
ТСГ тироксин-связывающий глобулин
ТТГ тиреотропный гормон
ФСГ фолликулостимулирующий гормон

Гипотиреоз

Недостаток гормонов щитовидной железы оказывает влияние на все системы организма. Гипотиреоз часто остается незамеченным, так как его проявления свойственны многим здоровым людям. Поэтому врач должен быть достаточно насторожен в отношении этого заболевания. Первичный гипотиреоз (заболевание собственно щитовидной железы) возникает после лечения тиреотоксикоза радиоактивным йодом, операций на щитовидной железе, лучевой терапии области шеи (например по поводу лимфогранулематоза), приема йод-содержащих препаратов. Основная причина гипотиреоза в США – хронический лимфоцитарный тиреоидит (болезнь Хасимото), который возникает у женщин чаще, чем у мужчин. При этом заболевании определяется едва заметное увеличение щитовидной железы, как правило, равномерное. Гистологическое подтверждение диагноза не обязательно; определение антител к тиреоглобулину и микросомной фракции железы позволяет подтвердить диагноз, но редко влияет на лечение. Первичный гипотиреоз, развившийся после тиреоидита Хасимото, иногда сочетается с аутоиммунным поражением коры надпочечников (при аутоиммунном полигландулярном синдроме). Вторичный гипотиреоз (следствие поражения гипофиза) возникает в результате хирургических вмешательств и опухолей гипофиза (см. разд. «Нарушения функции аденогипофиза»). Вторичный гипотиреоз часто сочетается с недостаточностью других гормонов гипофиза (например АКТГ). **Клинические проявления:** утомляемость, зябкость, запоры, увеличение веса, меноррагия, брадикардия, отеки (особенно рук и лица), утолщение и сухость кожи, снижение сухожильных рефлексов. Часто повышена активность креатинфосфокиназы. Содержание холестерина в крови возрастает вследствие снижения его клиренса в составе липопротеинов низкой плотности. Гипотиреоз может стать причиной анемии. Кроме того, среди больных гипотиреозом чаще чем в популяции встречаются анемии: (1) фолиеводефицитная – вследствие нарушения всасывания фолиевой кислоты, (2) пернициозная, часто сопровождающая тиреоидит Хасимото, (3) железодефицитная – результат меноррагий.

I. Диагностика. При подозрении на гипотиреоз необходимо определить уровень T_4 и ТТГ в сыворотке. Если уровень ТТГ повышен, а T_4 – низкий

или в пределах нормы, то это — первичный гипотиреоз. Если уровень ТТГ снижен или в пределах нормы и выражены клинические проявления гипотиреоза, то речь может идти о поражении гипоталамо-гипофизарной системы (см. разд. «Нарушения функции аденогипофиза»). При субклинической форме гипотиреоза T_4 в пределах нормы, ТТГ повышен, клинические проявления минимальны или отсутствуют. Тем не менее, больные должны получать заместительную терапию.

II. **Лечение. Полное замещение гормонов щитовидной железы может спровоцировать адреналовый криз,** если гипотиреоз развился на фоне аутоиммунного полигландулярного синдрома или гипофизарной недостаточности и предварительно не было проведено лечение кортизолом.

А. **Стабильное течение гипотиреоза.** После установления диагноза гипотиреоза необходимость в срочном его лечении возникает редко. У пожилых и при сопутствующих заболеваниях сердца заместительная терапия может вызвать стенокардию и аритмии.

1. **L-тироксин** служит препаратом выбора. Его начальная доза в большинстве случаев — 1,6 мкг/кг внутрь 1 раз в сутки (в среднем 100—125 мкг/сут) (*N. Engl. J. Med.* 316:764, 1987). Пожилым L-тироксин назначают по 25—50 мкг внутрь 1 раз в сутки, учитывая возможность безболевой ишемии миокарда. Суточную дозу препарата надо увеличивать постепенно, на 25—50 мкг каждые 4 нед, до полной компенсации недостаточности щитовидной железы. Лечение проводят под контролем уровня T_4 и ТТГ в крови и динамики клинических проявлений. Уровень ТТГ, как правило, нормализуется медленно, особенно при длительно существующем гипотиреозе; поэтому, если состояние больного улучшилось и уровень T_4 в пределах нормы, то повышать дозу только для достижения нормального уровня ТТГ не нужно. Восстановление эутиреоидного состояния у больных гипотиреозом иногда сопровождается увеличением клиренса T_4, его уровень при этом снижается, а ТТГ — возрастает. В этом случае дозу L-тироксина следует повысить.

2. **Длительное лечение.** После подбора оптимальной дозы гормонального препарата больного надо ежегодно обследовать, оценивая его состояние и определяя уровень ТТГ (*Ann. Intern. Med.* 113:450, 1990). С возрастом потребность в гормонах щитовидной железы падает, и дозу L-тироксина уменьшают в соответствии с уровнем ТТГ. Пониженный уровень ТТГ свидетельствует о передозировке тиреоидных гормонов, которые могут оказать побочное действие на сердце и печень (*Mayo Clin. Proc.* 63:1223, 1988), а также привести к уменьшению костной массы (*J.A.M.A.* 259:3137, 1988; *Ann. Intern. Med.* 113:265, 1990). Поэтому, даже если больной лучше себя чувствует, принимая более высокую дозу препарата, нельзя допускать малейшей его передозировки. Период полувыведения тироксина длительный, вследствие чего измерять уровень ТТГ следует не ранее чем через 4 нед после изменения дозы L-тироксина. Для длительной терапии желательно использовать одну и ту же форму препарата.

Б. **Гипотиреоз и заболевания сердца.** На фоне гормональной терапии у больных ишемической болезнью сердца могут участиться приступы стенокардии и развиться инфаркт миокарда, поэтому лечение обоих заболеваний следует проводить одновременно. Начальная доза L-тироксина в этих случаях составляет 12,5 мкг внутрь 1 раз в сутки, ее увеличивают медленно, на 12,5—25,0 мкг 1 раз в 4 нед до полной компенсации. Одновременно проводят активное лечение сопутствующего заболевания сердца (см. гл. 5 и 6). Если же, несмотря на лечение,

ишемическая болезнь сердца прогрессирует, показана коронарная ангиография и реваскуляризация. Коронарное шунтирование можно проводить, даже если лечение гипотиреоза не начато или доза тироксина минимальна; адекватную заместительную терапию назначают после успешной реваскуляризации. Иногда после операции бывает трудно перевести больного на самостоятельное дыхание (см. гл. 9), но в целом больные гипотиреозом переносят операцию хорошо.

В. Необходимость срочной компенсации недостаточности щитовидной железы

1. **Травмы, экстренные операции и тяжелые инфекции** у больных гипотиреозом часто приводят к резкому ухудшению состояния, вплоть до гипотиреоидной комы. В таких случаях требуется срочная компенсация функции щитовидной железы. Это достигается в/в введением L-тироксина, причем первая доза должна составлять 200–500 мкг, а последующие – 100 мкг 1 раз в сутки. Для предотвращения относительной недостаточности надпочечников одновременно вводят гидрокортизон (100 мг в/в каждые 8 ч). Однако такая тактика применяется только в крайне тяжелых случаях. В остальных же ситуациях – нетяжелая инфекция, легкая травма – предпочтительнее принимать L-тироксин внутрь по стандартной схеме. Операции у больных со сниженной функцией щитовидной железы не предполагают обязательных тяжелых осложнений (*Am. J. Med.* 77:261, 1984). Но плановые операции надо отложить до полной компенсации гипотиреоза.
2. **Гипотиреоидная (микседематозная) кома** – редкое осложнение гипотиреоза, проявляющееся гиповентиляцией, артериальной гипотонией, гипотермией, гипонатриемией и гипогликемией. Эти симптомы неспецифичны: низкий уровень T_4 в крови встречается при тяжелых заболеваниях у людей с нормальной функцией щитовидной железы. Поэтому часто эти симптомы вызваны другими заболеваниями. При подозрении на гипотиреоидную кому, надо определить в крови уровень T_4, ТТГ и свободного T_4 (методом равновесного диализа). Лечение заключается в срочной заместительной терапии L-тироксином и гидрокортизоном (см. п. **II.B.1**). Иногда его назначают эмпирически, до получения результатов исследования функции щитовидной железы.

Тиреотоксикоз

Тиреотоксикоз – это состояние, обусловленное избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови. Клинически оно проявляется повышенной возбудимостью, диареей, похуданием (несмотря на хороший аппетит), выпадением волос, сердцебиением, непереносимостью жары, а у женщин также аменореей или скудными менструациями. У пожилых эти классические симптомы иногда или вовсе не выражены, или едва заметны («апатический» тиреотоксикоз). При физикальном исследовании выявляют тахикардию, высокое пульсовое давление, отставание верхнего века при взгляде вниз, легкий тремор рук. Могут возникать нарушения сердечной деятельности (см. гл. 7), особенно часто – мерцательная аритмия, плохо поддающаяся лечению. Причинами **тиреотоксикоза** служат избыточная функция щитовидной железы или поступление гормонов извне. При тиреотоксикозе может развиться зоб, но обычно он не выражен. **Как и гипотиреоз, тиреотоксикоз невозможно**

однозначно диагностировать по данным исследования функции щитовидной железы; для этого требуется тщательное клиническое обследование в сочетании с грамотной интерпретацией результатов лабораторных тестов.

I. Диагностика тиреотоксикоза. При подозрении на тиреотоксикоз следует определить уровень T_4 и ТТГ в сыворотке.

А. Гормоны щитовидной железы. Увеличение содержания в крови T_4 при отсутствии каких-либо других отклонений от нормы не доказывает наличия тиреотоксикоза. Следует принять во внимание, что тироксин находится в организме в почти полностью связанном с белками состоянии. Главный T_4-связывающий белок – это ТСГ, содержание которого возрастает при приеме эстрогенов (например пероральных контрацептивов), во время беременности, при заболеваниях печени; повышенный уровень ТСГ бывает обусловлен генетически. Во всех этих случаях содержание T_4 в крови несколько повышено, в то время как ТТГ на уровне нормы и нет клинических проявлений тиреотоксикоза. Однако если уровень T_4 превышает 20 мкг%, это уже указывает именно на тиреотоксикоз, а не на избыток ТСГ.

Б. Тиреотропный гормон. Снижение уровня ТТГ в крови само по себе не свидетельствует о тиреотоксикозе. Оно встречается у людей с нормальной функцией щитовидной железы при узловых ее изменениях, поражениях гипофиза, операциях на гипофизе или после облучения; у эутиреоидных больных с офтальмопатией Грейвса; иногда без каких-либо явных изменений щитовидной железы.

II. Дифференциальный диагноз

А. Болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб) – аутоиммунное заболевание – самая распространенная причина тиреотоксикоза. Примерно у 40% больных при этом заболевании наблюдается офтальмопатия (*Am. J. Med.* 87:70, 1989), часто с периорбитальным отеком, конъюнктивитом, экзофтальмом, а также поражением внеглазных мышц. Болезнь Грейвса бывает наследственной, в основном встречается у женщин, чаще – в пожилом возрасте. Характерна офтальмопатия у больного или его родственников.

Б. Токсические аденомы, одиночные или множественные (токсический многоузловой зоб), вызывают тиреотоксикоз, автономно секретируя тиреоидные гормоны. Это заболевание самостоятельно не излечивается, его лечат радиоактивным йодом или хирургически.

В. Тиреотоксикоз, обусловленный применением йода, возникает после приема йодистого калия (насыщенного раствора KI или отхаркивающих средств) и органических йодидов (йод-содержащих рентгеноконтрастных веществ и амиодарона). К этому осложнению предрасположены больные с многоузловым зобом, эндемическим зобом и болезнью Грейвса. Накопление радиоактивного йода щитовидной железой снижено или отсутствует. Течение тиреотоксикоза обычно легкое, заболевание проходит самостоятельно; показана симптоматическая терапия β-адреноблокаторами. При тяжелом течении назначают антитиреоидные препараты.

Г. Тиреоидит, способствуя высвобождению гормонов из пораженной щитовидной железы, может стать причиной тиреотоксикоза. При пальпации щитовидная железа болезненная. Тиреоидит, по-видимому, является результатом вирусной инфекции и обычно проходит самостоятельно; проводят лишь симптоматическую терапию β-адреноблокаторами и анальгетиками.

Д. Хориокарцинома и пузырный занос вызывают тиреотоксикоз за счет

выработки хорионического гонадотропина, обладающего некоторой тиреотропной активностью. К числу редких причин тиреотоксикоза относятся гормонально активные опухоли щитовидной железы, ТТГ-секретирующие аденомы гипофиза, самолечение избыточными дозами тиреоидных гормонов (ятрогенный тиреотоксикоз), а также синтез гормонов эктопически расположенной тиреоидной тканью (например в яичниках).

III. Лечение тиреотоксикоза

А. Цель неотложной терапии — устранение симптомов и быстрое снижение уровня тиреоидных гормонов.

1. **Пропранолол** смягчает многие проявления тиреотоксикоза, особенно тахикардию и тремор; кроме того, он ингибирует превращение T_4 в T_3 (активную форму тиреоидного гормона) вне щитовидной железы. Пропранолол применяют для облегчения симптомов до назначения радиоактивного йода, перед операцией и до начала действия антитиреоидной терапии. Препарат назначают по 10—20 мг внутрь каждые 6 ч, постепенно увеличивая дозу до достижения клинического улучшения. Критерий успешного лечения — прекращение тахикардии в покое. Для этого обычно достаточно 80—320 мг препарата в сутки.
2. **Дилтиазем** — антагонист кальция, устраняет тахикардию, вызванную тиреотоксикозом; его назначают, когда противопоказан пропранолол (*Arch. Intern. Med.* 148:1919, 1988). Лечение начинают с 30 мг внутрь каждые 6 ч; дозу постепенно повышают до достижения желаемого эффекта (обычная доза — 180—320 мг/сут). Одновременный прием дилтиазема и пропранолола противопоказан.
3. **Йод** вызывает симптоматическое улучшение, быстро снижая концентрацию T_4 в крови (в основном за счет прекращения высвобождения тиреоидных гормонов). Препараты йода не используют для длительного лечения тиреотоксикоза. Йод препятствуют применению I^{131} и увеличивает время, необходимое для достижения эутиреоидного состояния с помощью антитиреоидных препаратов. Назначение йода показано: (1) при тиреотоксическом кризе; (2) для подготовки к операции на щитовидной железе; (3) для подготовки больных тиреотоксикозом к экстренной операции на других органах; (4) для быстрого снижения уровня тиреоидных гормонов при тяжелых заболеваниях сердца. Насыщенный раствор KI содержит 750 мг йодида в 1 мл. Назначают 1—2 капли внутрь (примерно 75 мг йодида) 2 раза в сутки. К побочным эффектам относятся кожная сыпь и воспаление слюнных желез.

Б. Радикальное лечение. При болезни Грейвса возможны три варианта лечения: радиоактивный йод, антитиреоидные препараты и операция. Радиоактивный йод в большинстве случаев считается средством выбора, но иногда больные от него отказываются. В первую очередь он показан пожилым, так как операция у них сопряжена с высоким риском. Многие врачи неохотно применяют радиоактивный йод у детей из-за опасности отдаленных осложнений облучения и предпочитают хирургическое лечение. Операция показана в случаях, когда нет уверенности в том, что больной будет выполнять назначения, либо нет возможности наблюдать больного после применения радиоактивного йода.

1. **Радиоактивный йод** (I^{131}). Радиоактивный йод, накапливаясь в щитовидной железе, вызывает ее локальное облучение высокими дозами радиации; при этом ткани, окружающие щитовидную желе-

зу, подвергаются минимальному облучению. Нет оснований считать, что такое лечение увеличивает риск рака, лейкоза или генетических нарушений, а риск рака щитовидной железы, по-видимому, снижается. Доза облучения половых желез при применении радиоактивного йода безопасна и соответствует получаемой при двух рентгенологических исследованиях, таких как ирригоскопия и экскреторная урография. Препарат противопоказан во время беременности и лактации.

а. Дозы и способы применения. Лечение радиоактивным йодом не предотвращает гипотиреоза. Не стоит надеяться, что назначение препарата в средних дозах позволит избежать этого. Лучше ожидать снижения функциональной активности щитовидной железы во время лечения; у большинства больных гипотиреоз разовьется в ближайшие месяцы, и им потребуется заместительная терапия. Для начала вводится низкая доза I^{131} (поглощаемая доза). Через 24 ч оценивают его поглощение, и больной принимает лечебную дозу в виде раствора внутрь. Не захваченный щитовидной железой I^{131} выводится с мочой, потом, слюной и калом. В течение 3 сут после приема лечебной дозы не следует допускать тесного физического контакта с больным (особенно маленьким детям) и его биологическими жидкостями. I^{131} снижает синтез гормонов в щитовидной железе, но практически не влияет на уже синтезированные и накопленные в ней гормоны. Поэтому эффект терапии обнаруживается не ранее, чем через 2—3 мес. В течение всего этого времени следует продолжать прием пропранолола и, если нужно, антитиреоидных препаратов, а также ежемесячно обследовать больного и измерять уровень T_4 в сыворотке. Если эффект не проявляется по прошествии 6 мес, лечение следует повторить.

б. Лучевой тиреоидит — редкое осложнение, возникает в течение 2 нед после приема I^{131}. Тиреоидит проявляется преходящим нарастанием тиреотоксикоза вследствие вымывания гормонов из ткани железы. Клинические проявления редки, но у больных с тяжелым тиреотоксикозом и сопутствующими заболеваниями сердца возможен тиреотоксический криз или декомпенсация сердечной недостаточности (*Am. J. Med.* 75:353, 1983). Поэтому таким больным сначала проводят лечение антитиреоидными препаратами, пока не будет достигнуто эутиреоидное состояние (по клиническим и лабораторным данным). За 3 сут до приема I^{131} антитиреоидные препараты отменяют и возобновляют через 3—7 сут после него. Эту предосторожность надо соблюдать лишь у немногих больных тиреотоксикозом.

2. Антитиреоидные препараты препятствуют включению йодида в йодтирозины — предшественники тиреоидных гормонов. Пропилтиоурацил, кроме того, ингибирует превращение T_4 в T_3 вне щитовидной железы. Цель длительного применения этих средств — добиться эутиреоидного состояния, ожидая при этом спонтанной ремиссии.

а. Пропилтиоурацил и метимазол применяют только внутрь. При болезни Грейвса обычная начальная доза — 100 мг 3 раза в сутки. При тяжелом тиреотоксикозе назначают по 150—200 мг 3 раза в сутки. В отдельных случаях суточную дозу увеличивают до 1000 мг в 4 приема. Начальная суточная доза метимазола обычно составляет 30 мг; при необходимости ее повышают до 90 мг.

Метимазол противопоказан при беременности. Больным с тяжелым тиреотоксикозом предпочтительнее назначать пропилтиоурацил, так как он уменьшает превращение T_4 в T_3.

б. Дальнейшее лечение и его продолжительность. Результатов лечения обычно приходится ждать недели и месяцы, поскольку антитиреоидные средства тормозят синтез тиреоидных гормонов, но не влияют на секрецию гормонов, накопленных в щитовидной железе. Поддерживающие дозы, как правило, ниже начальных, необходимых для получения первой реакции. Дозу препарата желательно снизить через 4–8 нед от начала лечения. Обычно приходится одновременно применять пропранолол. Необходимо регулярно (каждые 4–6 нед) проводить физикальное исследование и определять уровни T_4 и ТТГ в сыворотке. Что касается уровня ТТГ, то он иногда остается пониженным в течение нескольких месяцев после достижения эутиреоидного состояния, а иногда во время исчезновения симптомов тиреотоксикоза повышается; поэтому не следует ориентироваться на результаты однократного исследования функции щитовидной железы. Длительность лечения – примерно 6 мес, затем его постепенно отменяют.

в. Эффективность. Длительная ремиссия наступает примерно у трети больных. Благоприятные прогностические признаки: (1) отсутствие зоба, (2) легкий, недавно возникший тиреотоксикоз. Рецидивы возникают чаще всего в течение 3–6 мес после отмены препаратов, в этот период рекомендуется применять другие методы лечения.

г. Побочное действие антитиреоидных средств обычно умеренное. Примерно в 5% случаев появляется зуд или крапивница: назначают антигистаминные средств или меняют антитиреоидный препарат. Преходящая лейкопения возникает практически всегда и не требует каких-либо изменений в лечении. При сильных болях в суставах и гепатите препараты отменяют. Наиболее опасное осложнение – агранулоцитоз, встречающийся в 0,5% случаев, чаще всего у больных старше 40 лет (*Ann. Intern. Med.* 98:26, 1983). Исследование лейкоцитарной формулы каждые 2 нед в течение первых 3 мес лечения позволяет обнаружить агранулоцитоз до того, как он даст о себе знать присоединением инфекции (*Arch. Intern. Med.* 150:621, 1990). Больных, принимающих антитиреоидные средства, необходимо предупреждать, что при первых признаках инфекции (лихорадка, фарингит) надо сразу прекратить прием этих средств и обратиться к врачу.

3. Хирургическое лечение. Субтотальная резекция щитовидной железы – весьма эффективный способ лечения тиреотоксикоза. Рецидивы в отдаленном периоде возникают у 10% больных. Гипотиреоз после операции развивается реже, чем после I^{131} (*N. Engl. J. Med.* 150:621, 1990). Хирургическое лечение предпочтительнее для больных, отказывающихся от I^{131} или не переносящих антитиреоидные препараты, а также для беременных с тяжелым тиреотоксикозом или его рецидивом.

а. Предоперационная подготовка. Необходимо добиться эутиреоидного состояния с помощью антитиреоидных средств. После этого за 2 нед до операции назначают насыщенный раствор KI (1–2 капли внутрь 3 раза в сутки) для уменьшения кровотока в

щитовидной железе. В случае непереносимости антитиреоидных препаратов назначают пропранолол.

6. Осложнения. В руках искусного хирурга такие осложнения, как повреждение возвратного гортанного нерва и гипопаратиреоз, весьма редки. В случаях минимального повреждения возвратного нерва больные быстро устают при разговоре. Иногда возникает преходящая гипокальциемия, не требующая лечения.

IV. Тяжелый тиреотоксикоз иногда представляет опасность для жизни (**тиреотоксический криз**). Его развитие могут провоцировать операции, инфекционные заболевания, роды. Метаболические нарушения настолько серьезны, что появляются лихорадка, нарушения сердечной деятельности (обычно это сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом и тяжелые аритмии), а также психические нарушения, что требует немедленного и энергичного лечения.

А. Поддерживающее лечение. По показаниям вводят жидкость, электролиты и вазопрессорные средства. Для предотвращения или коррекции гипогликемии в/в вводят глюкозу. В качестве жаропонижающих используют ацетаминофен и холодные компрессы. Если это не помогает, применяют хлорпромазин (по 25–50 мг каждые 6 ч внутрь или в/м).

Б. Патогенетическое лечение. Подавление синтеза и высвобождение тиреоидных гормонов достигается с помощью антитиреоидных препаратов и йода.

1. **Пропилтиоурацил,** вначале 300–400 мг внутрь (или через назогастральный зонд), затем по 200 мг внутрь каждые 4 ч.
2. **Насыщенный раствор KI,** 5 капель внутрь (или через назогастральный зонд) каждые 8 ч, или **NaI,** 1 г/сут в виде длительной в/в инфузии, назначают через 1 ч после первой дозы пропилтиоурацила. Йодид сразу снижает высвобождение тиреоидных гормонов.
3. **Дексаметазон,** 2 мг каждые 6 ч внутрь или в/в, подавляет секрецию тиреоидных гормонов и уменьшает превращение T_4 в T_3 вне щитовидной железы.
4. **Пропранолол** назначают по 40–80 мг внутрь (или через назогастральный зонд) каждые 6 ч. Пропранолол вводят и в/в со скоростью 1 мг/мин, в максимальной дозе 0,15 мг/кг каждые 6 ч; больной должен находиться под мониторным наблюдением (см. гл. 7).
5. При улучшении состояния препараты йода и дексаметазон постепенно отменяют и переходят к радикальному лечению.

V. Офтальмопатия Грейвса обычно протекает легко и проявляется слезотечением и ощущением инородного тела в глазу. Лечение симптоматическое: темные очки, промывание глаз и метилцеллюлозная глазная мазь перед сном. Для уменьшения периорбитального отека рекомендуется спать с приподнятым головным концом кровати. Использование каких-либо средств лечения тиреотоксикоза, по-видимому, не осложняет течения офтальмопатии Грейвса (*Am. J. Med.* 87:70, 1989). Часто эта болезнь развивается совершенно независимо от состояния щитовидной железы. Экзофтальм при болезни Грейвса иногда вызывает нейропатию зрительного нерва, которая проявляется снижением остроты зрения, ухудшением цветового восприятия (особенно – красного цвета), дефектами полей зрения и побледнением диска зрительного нерва. Назначают глюкокортикоиды (преднизон, 100 мг внутрь 1 раз в сутки); показана срочная консультация офтальмолога для решения вопроса о декомпрессии глазницы.

Многоузловой зоб и узлы щитовидной железы

При пальпации щитовидной железы часто выявляют узлы. Следует определить, вся ли железа содержит узлы; если это так, то у больного скорее всего многоузловой зоб — часто встречающееся заболевание неясной этиологии.

I. **Многоузловой зоб.** При этом заболевании почти всегда сохраняется эутиреоидное состояние и риск рака щитовидной железы не увеличен. Дальнейшее исследование проводят только при наличии клинических проявлений, если один из узлов быстро увеличивается или резко отличается от остальных по размеру и консистенции. Лечение тиреоидными гормонами не рекомендуется. Если многоузловой зоб быстро растет и вызывает дисфонию, дисфагию, нарушение дыхания или образует явный косметический дефект, возможно его хирургическое удаление.

II. **Одиночные узлы**

А. **Пальпируемый одиночный узел в щитовидной железе** необходимо исследовать. В большинстве случаев изотопная сцинтиграфия щитовидной железы не вносит изменений в тактику лечения. Выявление кистозной структуры при УЗИ не повышает вероятность того, что узел доброкачественный (*Arch. Intern. Med.* 150:1422, 1990). Направление к хирургу для удаления узла рекомендуется при наличии одного из следующих признаков:

1. **Метастазы** в легкие или кости при неизвестной первичной опухоли.
2. Шейная **лимфаденопатия.**
3. **Быстрый рост** узла.
4. Очень **плотный узел,** спаянный с окружающими тканями.
5. **Парез голосовых связок.**
6. **Рак щитовидной железы** в анамнезе.
7. **Медуллярный рак щитовидной железы** или **множественная эндокринная неоплазия** типа IIa или IIb **у родственников.**
8. **Облучение головы или шеи в прошлом.** Этот факт иногда трудно выявить, поэтому больного надо специально спрашивать о том, лечился ли он по поводу угрей, увеличения миндалин или вилочковой железы или по поводу грибковых поражений кожи.

Б. **Цитологическое исследование пунктата.** У больных без перечисленных симптомов в 10—20% случаев имеется одна из форм рака щитовидной железы, поэтому необходима пункционная биопсия этого узла. Техника биопсии весьма проста и вряд ли более травматична, нежели забор крови, но само цитологическое исследование требует от врача-морфолога большого опыта.

1. **Доброкачественные узлы.** Если доброкачественность узла подтверждена цитологически и не вызывает сомнений, неотложных действий не требуется. Обычно назначают L-тироксин в дозе, достаточной для снижения уровня ТТГ, но остается неясным, действительно ли препарат более эффективно, чем плацебо, способствует регрессии узла (*N. Engl. J. Med.* 317:70, 1987). Больной с доброкачественным узлом щитовидной железы должен находиться под наблюдением; при увеличении узла повторяют пункционную биопсию или сразу рекомендуют операцию. После удаления доброкачественной опухоли, особенно после облучения головы и шеи, благо-

приятное действие оказывают тиреоидные гормоны. Однако они не уменьшают риск рака (*N. Engl. J. Med.* 320:835, 1989), поэтому за такими больными следует тщательно наблюдать.

2. **При злокачественных узлах или сомнительном цитологическом диагнозе** показано оперативное лечение.
3. **После удаления щитовидной железы по поводу рака показано постоянное наблюдение** эндокринолога. Иногда назначают дополнительное лечение I^{131}.

Внутренние болезни, лекарственные средства и щитовидная железа

Ряд заболеваний и лекарственных средств вызывает изменения в анализах, характеризующих функцию щитовидной железы, что ведет к ошибочной диагностике гипотиреоза или тиреотоксикоза (*Ann. Intern. Med.* 98:946, 1983).

I. **Эутиреоидная гипотироксинемия** характеризуется снижением T_4 в крови. Чаще всего она встречается при крайне тяжелых состояниях и сочетается с нормальным уровнем ТТГ в сыворотке. Уровень свободного T_4, определенный методом равновесного диализа, — более надежный критерий для определения дальнейшего лечения, нежели ТТГ. Этот показатель, как правило, нормален или слегка повышен при заболеваниях, не затрагивающих щитовидную железу. У крайне тяжелых больных с низким уровнем T_4 и клиническими проявлениями гипотиреоза (необъяснимая гиперхолестеринемия, повышенная активность креатинфосфокиназы, а также выпоты неясного происхождения) целесообразно провести курс заместительной терапии тиреоидными гормонами. После улучшения состояния надо повторить исследование. Такое лечение не повышает выживаемость больных, если щитовидная железа не поражена (*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 63:1, 1986), но оно не приносит вреда.

II. **Эутиреоидную гипертироксинемию** необходимо отличать от истинного тиреотоксикоза. Уровень T_4 бывает повышен у больных с нормальной функцией щитовидной железы при заболеваниях печени (T_4 повышен за счет увеличенного содержания ТСГ), при таких острых патологических состояниях, как травма, инфаркт миокарда, пневмония. Иногда при острых психозах наблюдается повышение уровня T_4, в то время как содержание ТТГ в крови снижено. При соответствующем психиатрическом лечении эти отклонения исчезают.

III. **Лекарственные средства.** Многие широко применяемые препараты способны изменить лабораторные показатели функционального состояния щитовидной железы.

А. **Фенитоин** стойко снижает уровень тироксина в крови. Содержание ТТГ в сыворотке, как правило, не изменяется, и клинических проявлений дисфункции щитовидной железы не возникает.

Б. **Амиодарон** — жирорастворимый препарат с высоким содержанием йода, что обусловливает его способность вызывать стойкие изменения функции щитовидной железы. Под действием препарата происходит повышение уровня T_4 и снижение T_3 в крови; иногда возрастает уровень ТТГ, даже если больной получает заместительную терапию по поводу гипотиреоза (*Ann. Intern. Med.* 113:553, 1990); возможно разви-

тие истинного тиреотоксикоза или гипотиреоза. Лечение амиодаронового тиреотоксикоза часто весьма затруднительно; иногда требуется тиреоэктомия (*J.A.M.A.* 263:1526, 1990).

В. Рентгеноконтрастные вещества типа **иопановой кислоты и иподата** вызывают эффекты, сходные с таковыми при использовании амиодарона. У некоторых больных после применения этих веществ развивается истинный тиреотоксикоз или преходящий гипотиреоз.

Г. Пропранолол в высокой дозе иногда вызывает повышение содержания T_4 при нормальном уровне T_3. ТТГ остается в норме, и сохраняется нормальная функция щитовидной железы.

Д. Глюкокортикоиды в высоких дозах снижают содержание T_4 (незначительно), T_3 и ТТГ. Функция щитовидной железы обычно остается нормальной.

Е. Дофамин при длительная инфузии иногда снижает уровень T_4, T_3 и также ТТГ. Функция щитовидной железы обычно нормальная.

Ж. Лития карбонат непосредственно угнетает секрецию тиреоидных гормонов и иногда вызывает истинный гипотиреоз и зоб. Необходимо следить за функцией щитовидной железы и клиническими проявлениями до и во время лечения этим средством.

З. Салицилаты в высоких дозах (4—12 г/сут) снижают уровни T_3 и T_4, вытесняя их из комплексов с белками. Уровень ТТГ и функция щитовидной железы остаются неизменными.

И. Эстрогены и **тамоксифен** вызывают повышение уровня T_4 в крови при нормальном уровне ТТГ; сохраняется эутиреоидное состояние.

Болезни щитовидной железы и беременность

I. Гипотиреоз. Во время беременности могут потребоваться повышенные дозы L-тироксина (*N. Engl. J. Med.* 323:91, 1990); заместительная терапия направлена на поддержание нормального уровня ТТГ в крови.

II. Тиреотоксикоз. Во время беременности часто наблюдается повышение уровня T_4 в крови, что обусловлено увеличением количества ТСГ под действием эстрогенов, поэтому диагноз тиреотоксикоза должен основываться на клинических проявлениях заболевания в сочетании с повышенным уровнем T_4 и сниженным ТТГ. Самая частая причина тиреотоксикоза у беременных — болезнь Грейвса. Средство выбора при лечении этого заболевания — пропилтиоурацил (см. разд. «Тиреотоксикоз», п. **III.Б.2.а**), но этот препарат проникает через плаценту и иногда вызывает гипотиреоз или зоб у плода. Начальная доза пропилтиоурацила — 100 мг внутрь 3 раза в сутки. Необходимо постоянно следить за уровнем T_4, ТТГ и клиническими проявлениями болезни. Через 3—4 нед можно снизить дозу до 50 мг 3 раза в сутки (при клинической картине и уровне T_4, соответствующих легкому тиреотоксикозу). В третьем триместре обычно появляется возможность снизить суточную дозу до 50 мг или вовсе отменить препарат. **Метимазол противопоказан,** так как он вызывает дефекты волосистой части головы у плода. Пропранолол следует применять только для облегчения тяжелых симптомов тиреотоксикоза. Йодиды назначать нельзя. Если во втором триместре требуются высокие дозы пропилтиоурацила (более 450 мг/сут), или препарат оказывает выраженное побочное действие, то показана субтотальная резекция щитовидной железы; при подготовке к операции, по возможности, назначают только пропилтиоурацил. **Радиоактивный йод при беременности про-**

тивопоказан. При тиреотоксикозе необходимо тщательно наблюдать за сердечной деятельностью плода и его развитием.

III. **Послеродовой тиреоидит** развивается примерно в 5% случаев (*Arch. Intern. Med.* 150:1397, 1990). У женщин появляются типичные признаки легкого тиреотоксикоза (которые часто остаются незамеченными) и небольшой безболезненный зоб. Обычно заболевание развивается в течение 4–6 нед после родов и проходит за несколько недель или месяцев, но иногда переходит в гипотиреоз. Примерно в 25% случаев во время следующей беременности возникает рецидив. Необходимо повторно определять уровни ТТГ; во время гипертиреоидной фазы назначают пропранолол. Препарат противопоказан кормящим матерям, так как он выделяется с молоком. Во время гипотиреоидной фазы можно временно применять L-тироксин, но не более 2–3 мес, затем через 1 мес определяют уровень ТТГ, чтобы удостовериться в нормальной функции щитовидной железы.

Нарушения функции аденогипофиза

Аденогипофиз вырабатывает по крайней мере 6 гормонов: пролактин, АКТГ, СТГ, ФСГ, ЛГ и ТТГ. Все они играют важную роль в поддержании физиологических процессов, но только АКТГ и ТТГ жизненно необходимы. Как и прочие эндокринные железы, гипофиз может функционировать недостаточно или избыточно, и в нем могут образовываться опухоли.

I. **Микроаденомы** (< 10 мм в диаметре) обнаруживают при аутопсии у 10–20% взрослых (*Ann. Intern. Med.* 112:925, 1990). Эти опухоли обычно находят случайно во время рентгенологического исследования. Микроаденомы не вызывают снижения функции гипофиза, напротив, они могут ее повысить. При обследовании в первую очередь следует исключить гиперпролактинемию, потом проверить, нет ли гиперпродукции СТГ, приводящей к акромегалии, или гиперпродукции АКТГ, вызывающей болезнь Кушинга. Опухоли, секретирующие ТТГ, ЛГ и ФСГ, встречаются крайне редко.

II. **Макроаденомы** (≥ 10 мм в диаметре) проявляются симптомами опухолевого роста и повышенной продукции гормонов. Макроаденомы сдавливают или прорастают окружающие структуры и приводят к дефектам полей зрения, к поражению черепномозговых нервов и объемным образованиям в носоглотке. Проводят исследование полей зрения, МРТ или КТ (см. разд. «Гиперпролактинемия»).

III. **Отдельные заболевания**

A. Акромегалия, как правило, обусловлена опухолью гипофиза, секретирующей СТГ, реже — эктопической секрецией СТГ или гиперпродукцией соматолиберина (СТГ-рилизинг-гормона). Заболевание развивается постепенно; отмечается огрубение черт лица, отеки мягких тканей и увеличение размеров конечностей. Кроме того, возникают головные боли, повышенная потливость, артериальная гипертония, боли в суставах, парестезии (как результат периферической нейропатии), нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, макроглоссия, бородавки.

1. **Диагностика.** Большинство эффектов СТГ опосредовано инсулиноподобным фактором роста I (ИФР-I, он же соматомедин С). Так как СТГ секретируется не постоянно и имеет короткий период полувыведения, определение содержания ИФР-I в крови служит скрининг-тестом в диагностике акромегалии. В случае повышения концен-

трации ИФР-I следующий шаг — МРТ гипофиза с гадолинием. Подтвердить диагноз можно измерением концентрации СТГ в сыворотке после приема 75 г глюкозы; пробы надо брать каждые 30 мин в течение 2 ч; в норме уровень СТГ падает ниже 2 нг/мл.

2. **Лечение.** Обычно производят транссфеноидальную аденомэктомию. Операция позволяет добиться кратковременного эффекта; возможность длительного благоприятного эффекта сомнительна. Эффективность операции подтверждается нормализацией содержания ИФР-I и СТГ в крови, а также адекватной реакцией на введение глюкозы. В дополнительном лечении бромокриптином (см. разд. «Гиперпролактинемия», п. **IV.Б**) или октреотидом (аналог соматостатина длительного действия) нуждаются больные со стойко повышенным уровнем ИФР-I или СТГ. В первую очередь применяют бромокриптин, который редко нормализует уровень СТГ, но приводит к улучшению у большинства больных. Октреотид в дозе 100 мкг п/к 3 раза в сутки (*Ann. Intern. Med.* 112:173, 1990) более эффективен, но дорого стоит и требует п/к введения. Побочные эффекты: умеренные желудочно-кишечные нарушения и метеоризм. У значительной части больных при длительном использовании октреотида развивается желчнокаменная болезнь. Назначение лучевой терапии оправдано при отсутствии эффекта от других методов лечения.

Б. Болезнь Кушинга — см. разд. «Синдром Кушинга».

В. Гипопитуитаризм. Причинами недостаточности гипофиза чаще всего служат опухоли гипофиза или гипоталамуса, а также операции и облучение. К редким причинам относится послеродовый некроз гипофиза (синдром Шихана). Самый распространенный вид гипофизарной недостаточности, дефицит гонадотропных гормонов, проявляется аменореей у женщин, недостаточностью андрогенов и бесплодием у мужчин. В случае дефицита ТТГ развивается вторичный гипотиреоз (см. разд. «Гипотиреоз»), а снижение выработки АКТГ приводит ко вторичной недостаточности надпочечников с дефицитом глюкокортикоидов, что проявляется тошнотой, рвотой и ортостатической гипотонией. Поскольку секреция альдостерона при этом не страдает, гиповолемии и гиперкалиемии не наблюдается. Другие признаки гипопитуитаризма: снижение уровня глюкозы крови при сахарном диабете, отсутствие загара после инсоляции, сеточка морщин в углах глаз, уменьшение подмышечного и лобкового оволосения.

1. **Диагностика.** В качестве скрининг-тестов применяется определение в крови уровня T_4 и тестостерона (у мужчин) или эстрадиола (у женщин), а также короткая проба с АКТГ (см. разд. «Недостаточность коры надпочечников»).
2. **Лечение** включает заместительную гормональную терапию и устранение причины гипопитуитаризма. Прежде всего компенсируют недостаточность надпочечников. Пожизненную заместительную терапию назначают на основании рекомендаций эндокринолога.

Гиперпролактинемия

Пролактин (лактотропный гормон) — гормон аденогипофиза, участвующий в регуляции лактации; он также влияет на секрецию гонадотропных гормонов аденогипофизом. Выработка пролактина подавляется дофамином, секретируемым гипоталамусом; нарушение этой регуляции приво-

дит к повышению уровня пролактина. Пролактин секретируется импульсно; гиперпролактинемию подтверждают повторным определением гормона в разные дни, избегая взятия проб крови рано утром, так как и в норме иногда наблюдается подъем уровня пролактина во время сна.

I. Клинические проявления

А. У женщин гиперпролактинемия проявляется аменореей, галактореей, иногда — бесплодием на фоне регулярного менструального цикла. Во многих случаях гиперпролактинемия возникает у женщин, которые недавно прекратили или начали прием пероральных контрацептивов. С другой стороны, более чем у 80% женщин с галактореей и нормальным менструальным циклом уровень пролактина в пределах нормы (*N. Engl. J. Med.* 296:589, 1977).

Б. У мужчин высокий уровень пролактина проявляется снижением либидо, бесплодием и импотенцией (*J. Urol.* 142:992, 1989). Диагноз гиперпролактинемии не вызывает сомнений, если содержание пролактина в крови постоянно выше 20 нг/мл.

В. Гиперпролактинемия и аменорея у женщин сопровождаются уменьшением костной массы, вплоть до остеопороза. У мужчин гиперпролактинемический гипогонадизм также сопровождается снижением массы костей с одновременным повышением содержания липидов в крови, увеличивает риск атеросклероза (*Ann. Intern. Med.* 110:526, 1989, и 111:228, 1989).

II. Причины. Беременность и лактация сопряжены с физиологическим повышением содержания пролактина плазмы. Что касается патологического возрастания уровня пролактина, то чаще всего причинами его служат пролактиномы и применение некоторых препаратов. Поражения гипоталамуса и гипофиза (опухоли, туберкулез, саркоидоз, метастазы рака) нарушают нормальные связи в гипоталамо-гипофизарной системе и иногда приводят к небольшому повышению уровня пролактина. Содержание пролактина возрастает также после облучения головы (*J. Clin. Oncol.* 5:1841, 1987).

А. Пролактиномы. Опухоли гипофиза, секретирующие пролактин, подразделяют на **микроаденомы** (< 10 мм) и **макроаденомы** (≥ 10 мм). Уровень пролактина в крови, превышающий 200 нг/мл, свидетельствует о макроаденоме. Микроаденомы чаще встречаются у женщин репродуктивного возраста, а макроаденомы — у пожилых мужчин.

Б. Лекарственные средства. Гиперпролактинемия, обусловленная приемом лекарственных препаратов, обычно не превышает 100 нг/мл. Отмена пероральных контрацептивов чаще всего вызывает временную (обычно не более 6 мес) гиперпролактинемию. Фенотиазины и их производные, гипотензивные (метилдофа, резерпин) и противорвотные (метоклопрамид) препараты, морфин и его производные, а также циметидин уменьшают дофаминергическую активность. Эстрогены, верапамил и некоторые антидепрессанты повышают уровень пролактина с помощью других механизмов. Для восстановления нормального уровня пролактина обычно достаточно отмены спровоцировавших гиперпролактинемию препаратов. Хроническое злоупотребление кокаином, сопровождающееся синдромом абстиненции, приводит к гиперпролактинемии; лечение в этом случае заключается в строгом наблюдении за больным (*Am. J. Psychiatry* 145:1094, 1988).

В. Системные нарушения — хроническая почечная недостаточность, болезни печени, психические и физиологические стрессы — могут приводить к повышению уровня пролактина. К таким же последствиям иногда приводит стимуляция соска, а также травма или опоясываю-

щий лишай, вызывающий раздражение грудного нерва. Мастит, не связанный с родами, часто сопровождается гиперпролактинемией (*J.A.M.A.* 261:1618, 1989). **Внегипофизарная продукция** пролактина встречается редко, но все же ее следует иметь в виду у больных с тератомами яичников (*Obstet. Gynecol.* 75:540, 1990; *J.A.M.A.* 263:2472, 1990) и острым миелолейкозом (*Leukemia Res.* 14:57, 1990). Гиперпролактинемия встречается также при гипотиреозе, поликистозе яичников и, реже, при недостаточности надпочечников.

III. Диагностика. Требуется тщательный сбор анамнеза с выяснением всех когда-либо применявшихся препаратов, а также физикальное исследование. Необходимо определить уровень креатинина в сыворотке и исследовать функцию щитовидной железы; женщинам проводят тест на беременность.

А. Микроаденомы вызывают умеренное повышение уровня пролактина. Если причины гиперпролактинемии остаются невыясненными, применяют МРТ с гадолинием или КТ гипофиза.

Б. Макроаденомы приводят к возрастанию уровня пролактина свыше 200 нг/мл. В этих случаях необходима визуализация гипофиза. **Потеря зрения** — самое тяжелое осложнение макроаденом; методом выбора для визуализации служит МРТ. Однако в некоторых случаях макроаденом с инвазивным ростом необходима КТ высокого разрешения для выявления костного поражения. Если обнаружена макроаденома, надо выполнить исследование полей зрения и функции гипофиза (см. разд. «Нарушения функции аденогипофиза»).

IV. Лечение

А. Отмена препаратов, вызывающих гиперпролактинемию.

Б. Пролактиномы

1. **Наблюдение.** Если при умеренной гиперпролактинемии обнаружена микроаденома или неизмененный гипофиз, симптомы не выражены и больной не стремится иметь детей, то можно ограничиться наблюдением. Заболеванию не свойственно прогрессировать в отсутствие лечения. По данным одного из исследований, у 35% больных без какого-либо лечения гиперпролактинемии отмечалось клиническое улучшение (*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 68:412, 1989). Наблюдение заключается в ежегодном определении пролактина крови, МРТ или КТ в течение 2–3 лет; в дальнейшем, если состояние стабильное, исследования проводят реже.
2. **Медикаментозная терапия.** Бромокриптин — агонист дофамина — нормализует уровень пролактина у большинства больных с микроаденомами и может приводить к уменьшению макроаденом. Начальная суточная доза препарата 1,25–2,5 мг внутрь с пищей на ночь. Увеличивая дозу на 2,5 мг в неделю, постепенно переходят на прием 2,5 мг 3 раза в сутки во время еды, после чего определяют уровень пролактина. Подбирают дозу препарата, необходимую для достижения нормального уровня пролактина. Не следует применять более 20 мг препарата в сутки. Кратковременные побочные эффекты — тошнота и ортостатическая гипотония — уменьшаются или исчезают по мере лечения. Длительно сохраняются заложенность носа и запоры. У некоторых больных содержание пролактина нормализуется на фоне двукратного или даже однократного приема препарата в сутки. Предпочтение следует отдавать длительной терапии, так как прекращение лечения часто приводит к подъему уровня пролактина и разрастанию пролактиномы. При хорошей реакции на бромокриптин через 1 год определяют уровень про-

лактина и проводят МРТ или КТ; в дальнейшем эти исследования повторяют ежегодно. Больным с микроаденомами, достигшим нормализации пролактина на фоне лечения бромокриптином, ежегодно делают перерывы в лечении на 2—3 нед; в это время определяют уровень пролактина, чтобы выяснить, нужно ли продолжать лечение (*Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 18:259, 1989). Если появляются такие симптомы, как головная боль или снижение остроты зрения, следует, независимо от уровня пролактина, немедленно провести визуализацию гипофиза (см. п. **III.Б**). На некоторых больных с макроаденомами бромокриптин не оказывает действия; в этом случае показано хирургическое лечение, которое можно дополнить лучевой терапией.

3. **Хирургическое лечение**
   - **а. Микроаденомы.** Бромокриптин нормализует уровень пролактина и излечивает от бесплодия большинство больных. Поэтому операция требуется только в том случае, когда больной хочет иметь детей, но лечение бромокриптином или не дает эффекта, или вызывает побочные реакции.
   - **б. Макроаденомы.** Большинство пролактином уменьшаются под действием медикаментозного лечения. Поэтому назначение бромокриптина оправданно даже при наличии дефектов полей зрения. Резекция аденомы необходима в случае неэффективности бромокриптина или индивидуальной непереносимости длительного медикаментозного лечения.
4. **Лучевую терапию** назначают при инвазивным росте опухоли и неудовлетворительном результате медикаментозного или хирургического лечения. После лучевой терапии необходимо пожизненное наблюдение за больным, поскольку недостаточность функции аденогипофиза иногда развивается спустя много лет после облучения.

В. Пролактиномы и беременность. Женщинам с микроаденомами, желающим забеременеть, после консультации эндокринолога назначают бромокриптин. До тех пор, пока не установятся регулярные менструации, рекомендуется применять барьерную контрацепцию, так как определить беременность в ранние сроки на фоне лечения очень трудно, а воздействия бромокриптина на плод следует избегать. При наличии макроаденомы требуется лучевая терапия или операция с последующим назначением бромокриптина вплоть до беременности. Так как и операция, и облучение влияют на функцию аденогипофиза и отрицательно сказываются на способности к деторождению, такое лечение следует проводить под наблюдением специалиста. После родов тактика лечения женщин, нуждавшихся в приеме бромокриптина во время беременности, зависит от клинических проявлений и данных КТ гипофиза. Часто после родов пролактиномы регрессируют.

Гирсутизм

Гирсутизм — это избыточное андроген-зависимое оволосение у женщин. В норме большая часть тела покрыта пушковыми волосами, рост которых не зависит от андрогенов. Под действием же андрогенов пушковые волосы превращаются в темные, так называемые терминальные, волосы на некоторых частях тела: над губой, на подбородке, грудине, по средней линии живота (особенно между пупком и лобком) и на верхней части спины. **При сборе анамнеза необходимо подробно выяснить, какие**

препараты больная когда-либо принимала. Многие больные гирсутизмом предпринимают различные меры для удаления волос. Чтобы обнаружить у них проявления гирсутизма, надо осмотреть верхнюю часть спины и область крестца (труднодосягаемые для больной участки). Проявления вирилизации (залысины, угри, огрубение голоса, увеличение клитора и мышц плечевого пояса) указывают на тяжелую андрогенизацию, которая бывает при опухолях надпочечников и яичников.

I. Диагностика. Причин гирсутизма много, но самые частые — семейная склонность к андроген-зависимому росту волос и поликистоз яичников.

А. Поликистоз яичников (*Ann. Intern. Med.* 110:386, 1989) — группа разнородных заболеваний, характеризующаяся избытком андрогенов. Диагноз ставится на основании клинических и лабораторных признаков, таких как гирсутизм, ожирение, нарушения менструального цикла (часто с первой менструации), бесплодие, инсулинорезистентность, отношение ЛГ к ФСГ выше 3:1, угри, пролиферация эндометрия, гиперпролактинемия. У половины больных ожирения нет. Часто повышен уровень свободного тестостерона, но это не специфично для данного заболевания.

Б. Лекарственные препараты — циклоспорин, фенитоин, миноксидил, диазоксид — могут стимулировать рост пушковых волос. Даназол и другие андрогенные препараты, в том числе в избытке применяемые спортсменами, а также некоторые гестагены, например норгестрел, способствуют росту терминальных волос, вызывая истинный гирсутизм. Рекомендуется отмена этих препаратов.

В. Эндокринные заболевания, такие как синдром Кушинга, акромегалия и, реже, гипотиреоз, иногда сочетаются с гирсутизмом. В отдельных популяциях гирсутизм связан с тонкими нарушениями механизма образования стероидов в надпочечниках (поздняя, неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников) (*N. Engl. J. Med.* 323:849, 1990 и 323:855, 1990).

Г. Андроген-продуцирующие опухоли надпочечников и яичников иногда вызывают гирсутизм. Обычно андроген-продуцирующие опухоли надпочечников достаточно крупные, тогда как новообразования яичников невелики и их трудно выявить.

Д. Первичное лабораторное обследование. При легком гирсутизме в первую очередь определяют уровень общего и свободного тестостерона, а также дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭА-С). При гирсутизме средней и тяжелой степени следует определить уровень общего и свободного тестостерона, ДЭА-С и пролактина в крови, а также провести пробу с дексаметазоном. Если уровень общего тестостерона превышает 200 нг% или ДЭА-С > 800 мкг%, показана КТ или МРТ надпочечников и УЗИ яичников для выявления возможной андроген-продуцирующей опухоли. Однако у большинства больных с уровнем тестостерона в крови более 200 нг% опухоль надпочечников или яичников не выявляется (*Am. J. Obstet. Gynecol.* 153:44, 1985).

II. Лечение

А. Гипотиреоз следует лечить с помощью заместительной гормональной терапии (см. разд. «Гипотиреоз», п. II), а гиперпролактинемию — бромокриптином (см. разд. «Гиперпролактинемия», п. IV).

Б. У многих больных с гирсутизмом находят повышенный уровень только свободного тестостерона. При ожирении показано похудание. Если женщина не хочет забеременеть, следует назначить контрацептивы с низким содержанием эстрогенов и гестагенов со слабым побочным андрогенным действием (например этинодиол-диацетат). В отсутствие

побочных эффектов (нарушений функции печени, тромбозов, артериальной гипертонии) лечение проводят в течение 1 года, после чего оценивают его результаты. Уровень свободного тестостерона в крови начинает снижаться задолго до появления клинического эффекта; его нормализация служит подтверждением эффективности проводимой терапии. При непереносимости пероральных контрацептивов можно назначить обладающий антиандрогенным действием спиронолактон, 50—100 мг внутрь 2 раза в сутки. Спиронолактон противопоказан при почечной недостаточности; при использовании препарата следует контролировать уровень калия сыворотки, чтобы не допустить гиперкалиемии. Спиронолактон токсичен для плода, поэтому одновременно назначают противозачаточные средства.

Гипогонадизм

Гипогонадизм у женщин развивается при нормальном старении, а у молодых женщин — в результате операций, аутоиммунного поражения яичников, а также заболеваний гипофиза и гипоталамуса.

I. **Ранние признаки менопаузы** — нерегулярность менструаций, атрофия урогенитального эпителия, приводящая к половым и дизурическим расстройствам, и приливы, в основном по ночам; из-за нарушения сна возникают эмоциональные расстройства. При менопаузе увеличивается риск остеопороза и атеросклероза.

II. **Аменорея у молодых женщин**

А. **Диагностика** начинается с теста на беременность и определения уровня пролактина в крови. Если результаты этих тестов отрицательны, назначают медроксипрогестерон, 10 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 5—10 сут. Если после прекращения терапии появилась менструация, это свидетельствует о достаточной для пролиферации эндометрия продукции эстрогенов яичниками и об отсутствии анатомической преграды менструальному кровотечению; в таком случае нарушение овуляции чаще всего объясняется повышенной физической активностью, похуданием, применением пероральных контрацептивов, стрессом, нарушающим функцию гипоталамуса. Если после применения медроксипрогестерона менструальное кровотечение не появилось, вероятно, имеет место недостаточность эстрогенов, и требуется определение уровня ЛГ и ФСГ. Повышенный уровень ЛГ или ФСГ в этой ситуации свидетельствует о недостаточности яичников. Чаще всего это расстройство аутоиммунной природы: аутоиммунный процесс в яичниках лежит в основе более 10% случаев вторичной аменореи (*Am. J. Obstet. Gynecol.* 155:531, 1986) и иногда сочетается с аутоиммунным тиреоидитом и аутоиммунной недостаточностью надпочечников. Нормальные или сниженные уровни ЛГ и ФСГ указывают на нарушение в гипоталамо-гипофизарной системе или на анатомическое препятствие оттоку крови при менструации. Последнее может быть выявлено при гинекологическом осмотре. Больных с недостаточностью яичников и нормальными или низкими показателями ЛГ и ФСГ необходимо обследовать на гипопитуитаризм (см. разд. «Нарушения функции аденогипофиза»), провести МРТ или КТ для выявления структурных нарушений гипоталамуса и гипофиза. В отсутствие опухоли может помочь пульс-терапия гонадолиберином.

Б. **Лечение** недостаточности яичников, независимо от возраста больной, состоит в заместительной терапии эстрогенами и прогестероном.

Лечение противопоказано при эстроген-чувствительной опухоли в анамнезе, склонности к тромбообразованию, головных болях и резком повышении АД, вызванных применением эстрогенов, тяжелых нарушениях функции печени. При отсутствии противопоказаний все женщины в постменопаузе являются кандидатами на заместительную гормональную терапию (*Arch. Intern. Med.* 151:75, 1991). Преимущество такого лечения — предупреждение остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, а также смягчение симптомов менопаузы. Лечение женщин в постменопаузе и с первичной недостаточностью яичников следует начинать с конъюгированного эстрогена, 0,625 мг внутрь 1 раз в сутки с 1-го по 25-й день каждого месяца. С 16-го по 25-й день каждого месяца дополнительно назначают медроксипрогестерон, 10 мг внутрь 1 раз в сутки. Побочные эффекты — тошнота, увеличение веса, нагрубание молочных желез — проходят в процессе лечения или после снижения дозы эстрогенов. На фоне такого лечения у женщин с неудаленной маткой вновь появляются регулярные менструальноподобные кровотечения. Женщинам, перенесшим гистерэктомию, достаточно назначить только конъюгированный эстроген, 0,625 мг 1 раз в сутки внутрь (без медроксипрогестерона).

III. Гипогонадизм у мужчин проявляется бесплодием, потерей либидо, импотенцией, снижением мышечной массы, уменьшением количества андроген-зависимых волос.

A. Диагностика. Оценивается телосложение (например, у людей евнухоидного телосложения — длинные руки и ноги); рост волос на лице, в подмышечной области, на лобке; наличие гинекомастии; размеры и консистенция яичек. В норме размеры яичек — 4,5 см в наибольшем диаметре, при пальпации они должны быть плотными. Лабораторное исследование включает определение пролактина, тестостерона, ЛГ и ФСГ. Анализ семенной жидкости полезен только при выяснении причин бесплодия у мужчин с нормальным уровнем гормонов.

1. **Низкий уровень тестостерона в сочетании с повышенным содержанием ЛГ или ФСГ** указывает на поражение яичек и расценивается как гипергонадотропный гипогонадизм. Чаще всего речь идет о синдроме Клайнфельтера, который характеризуется кариотипом XXY и встречается у одного из 500 мужчин. При этом синдроме выявляется гинекомастия, маленькие плотные яички, непропорционально длинные ноги, импотенция и бесплодие; повышен риск гипотиреоза, рака молочной железы и хронических обструктивных заболеваний легких. Первичный гипогонадизм встречается также при аутоиммунной полиэндокринопатии (см. п. **II.A**).
2. **Низкий уровень тестостерона при нормальных или сниженных значениях ЛГ и ФСГ** указывает на поражение гипоталамуса. В этом случае требуется рентгенологическое исследование гипоталамуса и гипофиза для выявления возможной опухоли, а также обследование на гипопитуитаризм (см. разд. «Нарушения функции аденогипофиза»). Больным с гипогонадотропным гипогонадизмом, желающим иметь детей, помогает лечение хорионическим гонадотропином (источник ЛГ-активности) в сочетании с менопаузальным гонадотропином человека (источник ФСГ-активности) или введение гонадолиберина в импульсном режиме.
3. **У принимающих синтетические андрогены** (спортсмены, культуристы) тоже иногда снижен уровень тестостерона на фоне низкого или нормального содержания в крови ЛГ и ФСГ. У них обычно нет симптомов гипогонадизма, но у многих яички атрофичны, и бес-

плодие развивается из-за подавленной секреции гонадотропных гормонов.

4. **Тиреотоксикоз** иногда маскируется под гипогонадизм, так как при тиреотоксикозе часто встречается гинекомастия, снижение либидо и мышечной массы. При лабораторном обследовании выявляется высокий уровень тестостерона в крови, обусловленный высоким содержанием глобулина, связывающего половые гормоны.

Б. Лечение гипогонадизма состоит в заместительной терапии тестостероном. Обычно применяют тестостерон-энантат или тестостерон-ципионат в/м, 100 мг 1 раз в неделю, 200 мг 1 раз в 2 нед, или 300 мг 1 раз в 3 нед. Препарат можно вводить в домашних условиях. Лечение больных пожилого возраста и тех, у кого увеличена предстательная железа, следует начинать с тестостерон-пропионата, 50 мг в/м 1 раз в 3–4 сут (у этого препарата относительно короткий период полувыведения, поэтому он полезен в случаях, когда андрогены приводят к нарушению оттока мочи вследствие увеличения предстательной железы). Побочные эффекты заместительной терапии обычно минимальны и заключаются в задержке жидкости, прогрессировании артериальной гипертонии, гинекомастии, появлении угрей. Тестостерон противопоказан при раке предстательной железы. Следует избегать назначения производных тестостерона для приема внутрь.

Недостаточность коры надпочечников

Недостаточность надпочечников развивается в результате сниженной секреции АКТГ гипофизом (вторичная недостаточность надпочечников, см. разд. «Нарушения функции аденогипофиза») или вследствие поражения самих надпочечников (первичная недостаточность надпочечников, или болезнь Аддисона). Первичная недостаточность чаще всего возникает в результате аутоиммунного поражения надпочечников. Этот диагноз наиболее вероятен при отсутствии признаков инфекции (например туберкулеза других органов или СПИДа). При недостаточности надпочечников предположительно аутоиммунного генеза больные подвержены риску других аутоиммунных эндокринопатий, в том числе болезни Грейвса, тиреоидита Хасимото, сахарного диабета, пернициозной анемии, гипогонадизма. Возможность сочетания этих заболеваний следует учитывать при лечении. Риск недостаточности надпочечников весьма велик у людей, перенесших в детстве кандидоз слизистых и кожи или страдающих идиопатическим гипопаратиреозом. Состояние таких больных расценивается как аутоиммунная полигландулярная болезнь I типа или аутоиммунная полиэндокринопатическая кандидозно-эктодермальная дистрофия. Заболевание носит семейный характер и впервые может проявиться в зрелом возрасте (*N. Engl. J. Med.* 322:1829, 1990). Кроме того, причиной недостаточности надпочечников бывают кровоизлияния в надпочечник при лечении антикоагулянтами и тромболитиками. Велика вероятность недостаточности надпочечников при СПИДе в результате обширного некроза ткани надпочечника, саркомы Капоши, цитомегаловирусной инфекции, туберкулеза, инфекций, вызванных атипичными микобактериями и *Cryptococcus*.

I. Диагностика. Первые проявления как первичной, так и вторичной недостаточности надпочечников – потеря аппетита, заторможенность, похудание, вялость, тошнота и рвота, боли в животе, мышцах и суставах в

результате нехватки кортизола. При первичной недостаточности надпочечников из-за дефицита альдостерона возникает уменьшение объема циркулирующей крови, гипонатриемия, гиперкалиемия, умеренный метаболический ацидоз; при первичной форме заболевания наблюдают гиперпигментацию кожи (особенно в ладонных складках и в областях, подвергающихся давлению и травмам). При вторичной недостаточности нет дефицита альдостерона и гиперпигментация не возникает.

А. Короткая проба с АКТГ (тест со стимуляцией кортрозином) — метод выявления первичной и вторичной недостаточности надпочечников (*Lancet* 1:1208, 1988). Условия проведения: больной не должен принимать глюкокортикоиды, и в недавнем прошлом ему не проводилась операция на гипофизе. Тест помогает выяснить функциональные резервы коры надпочечников. Определяют исходный уровень кортизола в плазме, после чего в/в струйно вводят 0,25 мг синтетического 1–24 АКТГ и через 30 мин повторно определяют уровень кортизола в плазме. Если уровень кортизола ≥ 20 мкг%, то значительных нарушений в продукции АКТГ и кортизола нет. Изредка при вторичной недостаточности тест не выявляет отклонений от нормы, но наблюдается нарушение реакции коры надпочечников на гипогликемию, вызванную введением инсулина. Если результаты пробы не соответствуют клинической картине, следует расширить обследование.

Б. Длинная проба с АКТГ. Если короткая проба с АКТГ выявила отклонения от нормы, и подозревается заболевание надпочечников, следует провести длинную (пролонгированную) пробу с АКТГ. Синтетический 1–24 АКТГ в дозе 0,25 мг вводят в/в за 24 ч. Содержание кортизола в плазме определяют до начала введения, через 12 и 24 ч. В норме уровень кортизола через 24 ч ≥ 40 мкг%. При вторичной недостаточности надпочечников получают промежуточный результат.

В. Определение толерантности к инсулину следует проводить после консультации с эндокринологом, если возникло подозрение на поражение гипофиза. Исследование противопоказано в пожилом возрасте и при нестабильном состоянии, в остальных же случаях тест безопасен, но его следует проводить в присутствии врача. Натощак в/в струйно вводят инсулин в дозе 0,1–0,15 МЕ/кг, чтобы вызвать снижение уровня глюкозы плазмы до 40 мг%; обычно это происходит в течение 30 мин. Затем определяют содержание в крови глюкозы и кортизола каждые 15 мин в течение 1 ч. Гипогликемия должна сопровождаться клиническими нарушениями, чтобы правильно оценить реакцию коры надпочечников. В норме пиковый уровень кортизола составляет 18 мкг% и выше. Изредка гипогликемия вызывает тяжелые расстройства, поэтому в распоряжении врача должна быть ампула с 50 мл 50% глюкозы для в/в введения (см. гл. 20).

II. Лечение

А. Первичная недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона). В отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний проводят заместительную терапию глюко- и минералокортикоидами.

1. Заместительная терапия глюкокортикоидами. Применяют преднизон внутрь — 5 мг в первой половине дня и 2,5 мг — во второй. Адекватность лечения оценивают по клиническим показателям, однако даже эта небольшая доза у некоторых больных приводит к гиперкортицизму. В таком случае прием преднизона надо сократить до 5 мг/сут (в первой половине дня). В случае присоединения нетяжелых заболеваний дают двойную дозу в течение 3 сут; возвращаться к обычной дозе надо сразу, без постепенного перехода. Если

по какой-либо причине больной оказывается неспособен принимать жидкость и препараты внутрь, требуется срочно обратиться к врачу; на крайний случай больной должен иметь при себе стерильный шприц и ампулу с 4 мг дексаметазона для в/м введения.

2. **Заместительная терапия минералокортикоидами.** Флудрокортизон, 0,05–0,2 мг, назначают внутрь 1 раз в сутки. Дозировку следует регулировать для (1) предотвращения артериальной (в частности, ортостатической) гипотонии, (2) нормализации уровня калия в плазме, (3) предупреждения отеков. Употребление соли с пищей не ограничивается.
3. **Обучение больных** должно включать: (1) указание носить браслет с надписью «недостаточность надпочечников», (2) инструкции по самостоятельному в/м введению дексаметазона, (3) советы по коррекции дозы глюкокортикоидов в случае присоединения других заболеваний, (4) рекомендации по изменению диеты во время нетяжелых сопутствующих заболеваний (например гастроэнтерита), в частности по коррекции приема соли и жидкости.

Б. Вторичную недостаточность коры надпочечников лечат в отсутствие стресса так же, как и болезнь Аддисона, но поскольку минералокортикоидная функция не нарушена, флудрокортизон не применяют.

В. Лечение недостаточности надпочечников в периоперационном периоде и во время острых заболеваний. Больные с предполагаемой или установленной недостаточностью надпочечников, а также принимающие (или недавно принимавшие) глюкокортикоиды нуждаются в дополнительном введении глюкокортикоидов в случае хирургической операции или других серьезных стрессов. Непосредственно перед операцией вводят гидрокортизон-натрий-сукцинат, 100 мг в/в, далее в течение 1 сут вводят по 100 мг в/в каждые 8 ч. Каждые следующие сутки дозу сокращают на 50%, и на третьи сутки после операции, если не возникли осложнения, введение или прекращают, или доводят до обычной для больного дозы. При острых заболеваниях в стационарах прибегают к сходной тактике, возвращаясь к поддерживающей или замещающей дозе через 3–5 сут после начала дополнительного лечения.

Г. Адреналовый криз следует иметь ввиду у всех тяжелых больных с артериальной гипотонией. Симптомы, помогающие диагностировать острую недостаточность надпочечников: гиперпигментация, сохранение тахикардии после восполнения дефицита жидкости, артериальная гипотония, устойчивая к лечению вазопрессорными препаратами. При наличии этих симптомов определяют уровень кортизола плазмы, срочно вводят в/в 100 мг гидрокортизона-натрий-сукцината, повторяя введение каждые 8 ч. Одновременно восполняют жидкость с помощью в/в инфузии физиологического раствора и 5% глюкозы. Дефицит внеклеточной жидкости часто бывает большим (2–3 л). Если уровень кортизола в крови, взятой до начала лечения, оказывается высоким, то все мероприятия следует прекратить. Если же этот уровень низкий, можно перейти на дексаметазон (он не определяется при исследованиях уровня кортизола в крови), по 4 мг каждые 12 ч в/в; следует также провести длинную пробу с АКТГ. Если острая недостаточность надпочечников действительно имеет место, то реакция на лечение обычно быстрая. При введении физиологического раствора нет необходимости в заместительной терапии минералокортикоидами. Дозы глюкокортикоидов должны быть сведены к поддерживающим через

3–5 сут. Как только прекращено в/в введение жидкости, следует начинать терапию флудрокортизоном (см. п. **II.А.2**).

Д. Отмена глюкокортикоидной терапии. Многие заболевания лечат с помощью глюкокортикоидов в дозах, превышающих физиологические. Отмена этих препаратов производится путем постепенного уменьшения дозы, причем темп уменьшения определяется тяжестью заболевания. Постоянный контроль за гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой обычно не нужен. Если появляются симптомы недостаточности надпочечников (см. п. **I**), то следует замедлить снижение дозы глюкокортикоидов или эмпирически возобновить заместительную терапию. Если больной получал преднизон в дозе, превышающей 10 мг/сут, или другие глюкокортикоиды в эквивалентной дозе в течение более 1 нед, то скорее всего у него подавлена гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Это нарушение может сохраняться до нескольких месяцев и даже до 1 года. Такие больные нуждаются в глюкокортикоидах в период тяжелого стресса (тяжелые инфекционные заболевания, хирургические операции).

Синдром Кушинга

Синдром Кушинга чаще всего возникает при избыточном поступлении глюкокортикоидов извне, но иногда — как результат первичной или вторичной гиперфункции надпочечников. Основные признаки синдрома Кушинга: ожирение туловища, слабость проксимальных групп мышц, повышение АД, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, гирсутизм, остеопороз, нерегулярные менструации, истончение кожи. Если наблюдается гиперпигментация, гипокалиемия, а ожирение не выражено, то избыток кортизола вызван, скорее всего, секрецией АКТГ злокачественной опухолью.

I. Скрининг и диагностика. Выявление избытка кортизола с помощью скрининг-теста позволяет отличить истинный гиперкортицизм от группы заболеваний со сходными признаками. В случае депрессии или алкоголизма результаты анализа иногда не отражают истины. Однократного определения кортизола плазмы в 8 ч утра не достаточно для диагностики. Достоверные данные можно получить только с помощью двух скрининг-тестов, описанных ниже.

А. Определение свободного кортизола в суточной моче — наиболее информативный тест. Для подтверждения того, что получено достаточное количество мочи, в ней определяют содержание креатинина (см. гл. 11). Уровень кортизола, стабильно превышающий 100 мкг/сут, свидетельствует о патологическом процессе.

Б. Проба с дексаметазоном — еще один надежный тест, используемый в диагностике синдрома Кушинга. Между 23 и 24 ч больной принимает внутрь 1 мг дексаметазона. На следующее утро, в 8 ч проводят определение уровня кортизола в плазме. Концентрация кортизола, не превышающая 5 мкг%, позволяет исключить гиперкортицизм. Ложно-положительные результаты возможны в случаях, когда больной принимает фенитоин или другие препараты, усиливающие обмен дексаметазона, страдает ожирением или ослаблен другими заболеваниями.

В. Диагностика. Если с помощью одного из приведенных тестов выявлены отклонения от нормы, то далее следует определить уровень

АКТГ в крови и провести более глубокое исследование, как правило, совместно с эндокринологом.

II. **Лечение.** В зависимости от уровня поражения рекомендуют адреналэктомию или вмешательство на гипофизе. В результате операции обычно возникает первичная или вторичная недостаточность надпочечников, что требует соответствующего лечения (см. разд. «Недостаточность коры надпочечников»).

Опухоли надпочечников

Опухоли надпочечников встречаются довольно часто. Иногда аденомы надпочечников находят случайно при КТ и МРТ. Новообразования надпочечников бывают злокачественными, могут вырабатывать избыточные количества кортизола, андрогенов, альдостерона или катехоламинов. При подозрении на избыток этих гормонов в первую очередь надо провести биохимическое исследование, а потом применить наиболее подходящий метод визуализации органа.

I. **Диагностика опухолей надпочечников.** Если новообразование в надпочечнике найдено случайно, необходимо в условиях клиники определить функцию надпочечников. Если есть проявления синдрома Кушинга, определяют свободный кортизол в суточной моче — см. разд. «Синдром Кушинга», п. **I.А.** При гирсутизме или вирилизации следует измерить уровень тестостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата-С в сыворотке (см. разд. «Гирсутизм», п. **I.Д**). Артериальная гипертония позволяет заподозрить гиперальдостеронизм или феохромоцитому.

А. Диагностика при гиперальдостеронизме. Определяют уровень калия плазмы, но не ранее чем через 1 мес после отмены диуретиков. При гипокалиемии исследуют активность ренина плазмы. Если она низкая, тогда для подтверждения первичного альдостеронизма определяют уровень альдостерона в суточной моче. Если он повышен, требуется консультация эндокринолога для определения объема операции.

Б. Феохромоцитома. У значительной части больных имеется стойкая артериальная гипертония. У многих, но не у всех, бывают гипертонические кризы. Большинство больных страдают головными болями, сердцебиениями, повышенной потливостью. При нейрофиброматозе, ретино-церебеллярном гемангиобластоматозе (болезнь Гиппеля—Линдау) или одном из множества синдромов, связанных с новообразованиями эндокринной системы, часто на ранних этапах заболевания развивается феохромоцитома без артериальной гипертонии.

1. **В суточной моче** определяют содержание свободных катехоламинов, их неактивных метаболитов (метанефринов) и креатинина. В идеале эту пробу надо делать, пока больной не начал принимать гипотензивные препараты. Если это невозможно, то на время проведения пробы для снижения АД лучше всего применять клонидин. Высокий уровень катехоламинов и метанефринов свидетельствует о феохромоцитоме. Для подтверждения диагноза проводят КТ или МРТ.
2. **Определение катехоламинов плазмы** тоже помогает диагностике феохромоцитомы. Значительное увеличение концентрации норадреналина в крови — необходимое условие повышения АД. Уровень норадреналина, превышающий 2000 пг/мл, свидетельствует о феохромоцитоме.
3. **Феноксибензамин,** 10 мг внутрь каждые 12 ч, применяют в каче-

стве гипотензивного средства перед операцией. Дозу подбирают так, чтобы добиться снижения АД и не вызвать ортостатическую гипотонию.

В. Оценка роста опухоли. Если опухоль надпочечника не проявляет себя гиперфункцией и ее поперечник не превышает 4–5 см, то возникает вопрос, не карцинома ли это на ранней стадии. Но большинство таких образований доброкачественны, и если при визуализации не выявлен их инвазивный рост, то сначала надо выяснить — с помощью повторных КТ или МРТ (1 раз в 6 мес) — какова их способность к инвазивному росту. Исследования показывают, что МРТ позволяет отличить карциному от других новообразований надпочечника (*A.J.R.* 153:771, 1989). Опухоли, превышающие 5 см в диаметре, удаляют.

II. Новообразования надпочечников и рак легких. Бронхогенной карциноме свойственно метастазировать в надпочечники, а новообразования надпочечников часто встречаются у больных раком легких. Есть данные, что эти новообразования надпочечников чаще оказываются попутно развившимися аденомами, а не метастазами (*Radiology* 153:217, 1984). До операции можно сделать пункционную биопсию новообразования надпочечника под контролем КТ, хотя некоторые специалисты полагают, что с помощью МРТ можно установить природу опухоли и избежать биопсии.

22 Нарушения липидного обмена

А. Голдберг

Сокращения:

ИБС	ишемическая болезнь сердца
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
СГХС	семейная гиперхолестеринемия
ТГ	триглицериды
ХС	холестерин

Общие сведения

Доказано, что риск ИБС связан с уровнем липопротеинов в сыворотке: чем выше уровень общего ХС и ХС ЛПНП и ниже уровень ХС ЛПВП, тем риск выше. При некоторых патологических состояниях, например при сахарном диабете, семейной смешанной гиперлипопротеинемии, дисбеталипопротеинемии, аналогичная связь обнаружена между риском ИБС и повышением уровня ТГ. Явный благоприятный эффект снижения содержания общего ХС и ХС ЛПНП послужил основанием для разработки рекомендаций «Национальной образовательной Программы по выявлению, классификации и лечению гиперхолестеринемии у взрослых» (*Arch. Intern. Med.* 148:36, 1988). Представленный материал изложен в соответствии с основными концепциями этой программы.

Выявление и оценка нарушений липидного обмена

I. **Уровень холестерина сыворотки** определяют для того, чтобы выявить больных с выраженными нарушениями липидного обмена и выделить группы риска. Уровень общего ХС следует определять у всех лиц старше 20 лет, не обязательно натощак. С учетом других факторов риска ИБС обследуемых распределяют по следующим группам.

   А. **Нормальный уровень общего ХС: < 200 мг%.** Лица, относящиеся к данной группе, должны быть ознакомлены с общими принципами диеты, информированы о существовании факторов риска ИБС и возможности влиять на них. Уровень общего ХС следует определить повторно через 5 лет, поскольку со временем он может измениться.

   Б. **Пограничный уровень общего ХС: 200—240 мг%.** Тактика лечения зависит от наличия ИБС и факторов риска этой болезни (табл. 22-1).

      1. **Если у обследуемого отсутствует ИБС и имеется не более одного фактора риска ИБС,** то ему рекомендуют диету. Необходимо ежегодно измерять уровень ХС сыворотки и оценивать факторы риска.

Таблица 22-1. Факторы риска ИБС

Мужской пол
ИБС у близких родственников (инфаркт миокарда или внезапная смерть в возрасте до 55 лет одного из родителей или родных сестер и братьев)
Курение
Артериальная гипертония
Уровень ХС ЛПВП ниже 35 мг% (при повторных измерениях)
Сахарный диабет
Заболевания периферических сосудов или сосудов головного мозга
Ожирение (превышение веса более чем на 30% от должного)

2. **При наличии ИБС или двух и более факторов риска** необходимо определить профиль липопротеинов. Дальнейшие действия зависят от **уровня ХС ЛПНП.**

В. Высокий уровень общего ХС: > 240 мг%. Определяют профиль липопротеинов и на основании полученных результатов проводят лечение.

II. Профиль липопротеинов определяют после **12-часового голодания.** Измеряют содержание общего ХС, ТГ и ХС ЛПВП, а уровень ХС ЛПНП вычисляют по формуле

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{Общий ХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ}/5,$$

где ТГ/5 соответствует уровню ХС ЛПОНП. В связи с колебаниями физиологических показателей и возможными ошибками при определении липопротеинов пробы крови следует брать 2—3 раза с интервалом в 1—8 нед на фоне обычной диеты. При похудании, беременности, после полостных операций, при тяжелых заболеваниях (например при остром инфаркте миокарда) измеренные показатели могут быть нерепрезентативными, и исследование необходимо отложить не менее чем на 6 нед.

III. Уровень ХС ЛПНП служит основой для выбора диеты или назначения медикаментозной терапии.

А. Нормальный уровень ХС ЛПНП: < 130 мг%. Дают рекомендации по соблюдению диеты и информируют о факторах риска ИБС. Уровень общего ХС повторно определяют через 5 лет.

Б. Пограничный уровень ХС ЛПНП: 130—160 мг%. Лечение зависит от наличия ИБС и факторов риска этой болезни.

1. **В отсутствие ИБС и двух факторов риска** дают рекомендации по соблюдению диеты. Определение общего ХС и коррекцию диеты следует проводить один раз в год.
2. **При наличии ИБС или двух факторов риска** проводят такое же лечение, как и при высоком уровне ХС ЛПНП.

В. Высокий уровень ХС ЛПНП: > 160 мг%. Больные должны пройти клиническое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальное и лабораторное исследования для выявления вторичной гиперлипидемии и наследственных нарушений обмена веществ.

1. **Причины вторичной гиперлипидемии:** нарушение питания, гипотиреоз, сахарный диабет, нефротический синдром, уремия и диспротеинемия. На содержание липидов могут влиять и некоторые лекарственные средства. Так, на уровень общего ХС, ТГ и ХС ЛПНП влияют тиазидные диуретики, β-адреноблокаторы (особенно неселективные), глюкокортикоиды, эстрогены, прогестины, ретиноиды, анаболические гормоны и алкоголь.

2. **Семейные гиперлипопротеинемии** характеризуются чрезвычайно высоким содержанием липидов в сыворотке и требуют, кроме соблюдения диеты, медикаментозного лечения.
3. **Лечение** начинают с диетотерапии. В дальнейшем может возникнуть необходимость в медикаментозном лечении, которое не исключает соблюдения диеты.
4. **Возраст, пол, наличие или отсутствие серьезных заболеваний, число факторов риска ИБС** необходимо учитывать при выборе тактики лечения.

IV. **Уровень триглицеридов сыворотки.** При определении профиля липопротеинов иногда обнаруживают повышенный уровень ТГ. Договоренность о том, при каком содержании ТГ необходимо лечение, была достигнута на Согласительной конференции по лечению гипертриглицеридемии (*J.A.M.A.* 251:1196, 1984).

А. **Нормальный уровень ТГ: < 250 мг%.**

Б. **Пограничный уровень ТГ: 250—500 мг%.** Лечение начинают с диеты. Медикаментозное лечение показано при ИБС, неэффективности диетотерапии, отягощенной наследственности и наличии других факторов риска ИБС.

В. **Высокий уровень ТГ: > 500 мг%.** Лечение начинают с диеты. В связи с риском панкреатита тем больным, у которых уровень ТГ на фоне диеты остается выше 500 мг%, показана медикаментозная терапия.

Диагностика отдельных нарушений липидного обмена

I. **Гиперхолестеринемия** бывает первичной.

А. **Семейная гиперхолестеринемия** — аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное отсутствием рецепторов к ЛПНП.

1. **При гетерозиготной СГХС** число рецепторов к ЛПНП составляет 50% от нормы. Уровень ХС ЛПНП повышен; содержание общего ХС — 350—550 мг%. Гетерозиготная СГХС встречается примерно у одного человека из 500. В относительно раннем возрасте развиваются сосудистые заболевания и возникают ксантомы сухожилий. Лечение, помимо диетотерапии, обязательно включает прием гиполипидемических препаратов.
2. **При гомозиготной СГХС** число рецепторов к ЛПНП крайне мало, или они вообще отсутствуют, резко повышен уровень ХС ЛПНП. Содержание общего ХС — 650—1000 мг%. Это заболевание встречается у одного человека из 1 млн. У таких больных заболевания сердца часто проявляются в раннем детстве, и многие из них не доживают до 30 лет. У детей имеются кожные плоские и бугорчатые ксантомы, а также ксантомы сухожилий. Диета и медикаментозное лечение малоэффективны и часто возникает необходимость в плазмаферезе и пересадке печени.

Б. **При семейной смешанной гиперлипидемии** высок риск сосудистых заболеваний. Молекулярные основы заболевания неизвестны, хотя у некоторых больных обнаружена облигатная гетерозиготность по дефициту липопротеинлипазы. Гиперхолестеринемия этого типа обнаруживается у 1—2% населения. Диагноз устанавливают при наличии разнообразных типов гиперлипидемии в одной семье. Так, у одних

членов семьи может быть повышено содержание ЛПОНП (тип IV), у других – ХС ЛПНП (тип IIa), а у третьих повышено содержание и ЛПОНП, и ХС ЛПНП (тип IIb). Лечение начинают с диеты, мероприятий, направленных на снижение веса, физических упражнений, однако часто приходится прибегать к медикаментозному лечению.

B. Полигенную гиперхолестеринемию обнаруживают у 10% больных с уровнем общего ХС выше 300 мг%. У таких больных не удается выявить моногенного наследования гиперхолестеринемии. В некоторых случаях диетотерапия не дает положительного эффекта и приходится прибегать к медикаментозному лечению.

II. Гипертриглицеридемия часто развивается как вторичное заболевание, обусловленное неправильным питанием, ожирением, злоупотреблением алкоголем, сахарным диабетом, гипотиреозом, уремией, диспротеинемией, приемом β-адреноблокаторов, эстрогенов, пероральных контрацептивов, ретиноидов. Уровень ТГ выше 500 мг% чаще всего обусловлен первичными расстройствами обмена липидов, такими как семейная смешанная гиперлипидемия и семейная гипертриглицеридемия.

III. Дисбеталипопротеинемия (гиперлипидемия типа III) – это редкое (1 человек на 5000) заболевание, связанное с аномалией апопротеина Е – белка, содержащегося на поверхности ЛПОНП и других липопротеинов, ответственного за распознавание и захват подвергающихся разрушению (ремнантных) частиц рецепторами клеточной поверхности. В результате накапливаются обогащенные ХС атерогенные ЛПОНП (β-ЛПОНП), повышаются уровни общего ХС и ТГ. Диагноз ставят при помощи методов ультрацентрифугирования и изоэлектрического фокусирования, которые позволяют выявить аномальный апопротеин Е. Часто образуются плоские и бугорчатые ксантомы, высок риск сосудистых заболеваний.

IV. Гиперхиломикронемия. Диагноз устанавливают по наличию слоя хиломикронов после центрифугирования плазмы или по наличию хиломикронов на поверхности плазмы, выдержанной в течение ночи в холодильнике. Хиломикроны обнаруживаются, если уровень ТГ превышает 1000 мг%. Причиной гиперхиломикронемии могут быть такие редкие наследственные нарушения, как отсутствие липопротеинлипазной активности и дефицит апопротеина CII (кофактора липопротеинлипазы). В крови может быть повышено содержание только хиломикронов (при дефиците липопротеинлипазы) (тип I) или ЛПОНП и хиломикронов (тип V). При гиперлипидемии типа V уровень общего ХС значительно повышен в связи с наличием большого числа частиц ЛПОНП, которые содержат ХС и ТГ. У больных с первичной гипертриглицеридемией, семейной смешанной гиперлипидемией и гиперлипидемией типа III гиперхиломикронемия может возникнуть при избыточном потреблении жиров, некомпенсированном сахарном диабете, злоупотреблении алкоголем, ожирении и других состояниях, вызывающих вторичную гиперхолестеринемию. Синдром хиломикронемии проявляется болями в животе, гепатомегалией, спленомегалией, бородавчатыми изъязвляющимися ксантомами, отложениями липидов в сетчатке и панкреатитом. Возможны ослабление памяти, парестезии и периферическая нейропатия.

V. Снижение уровня ХС ЛПВП (< 35 мг%) может быть обусловлено генетическим дефектом или вторичными нарушениями.

A. Первичное снижение уровня ХС ЛПВП наблюдают при семейной гипоальфалипопротеинемии, первичной гипертриглицеридемии и таких редких заболеваниях, как синдром «рыбий глаз», танжерская болезнь и дефицит лецитин-холестерин-ацилтрансферазы.

Б. Вторичное снижение уровня ХС ЛПВП может происходить в резуль-

тате курения, ожирения, малоподвижного образа жизни, применения андрогенов, гестагенов, анаболических стероидов и β-адреноблокаторов, а также при гипертриглицеридемии.

IV. **Членов семьи** больных гиперлипидемией необходимо обследовать для того, чтобы, во-первых, установить семейный характер заболевания, а во-вторых, выявить среди них больных, нуждающихся в коррекции липидного обмена.

Лечение нарушений липидного обмена

I. **Цель лечения** гиперлипидемии состоит в уменьшении риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, а лечение тяжелой гипертриглицеридемии необходимо для предотвращения панкреатита.

А. Уменьшение уровня общего ХС и ХС ЛПНП снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Об этом свидетельствуют результаты обследования больных с первичной и вторичной гиперхолестеринемией (*J.A.M.A.* 251:351, 1984; *J. Am. Coll. Cardiol.* 8:1245, 1986).

Б. Роль гипертриглицеридемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний определена менее четко, чем роль гиперхолестеринемии. Такая связь, по-видимому, существует в случае семейной смешанной гиперлипидемии, у больных с содержанием ТГ в сыворотке выше 500 мг% и при наличии других факторов риска ИБС. Если уровень ТГ превышает 1000 мг%, то лечение должно быть направлено на предотвращение гиперхиломикронемии и панкреатита.

II. **Диета — первый этап** в лечении гиперлипидемии. В большинстве случаев вопрос о назначении лекарственной терапии может обсуждаться только после нескольких месяцев диетотерапии.

А. Цель лечения гиперхолестеринемии — снижение ХС ЛПНП.

1. **При отсутствии ИБС и факторов риска ИБС** уровень ХС ЛПНП должен быть ниже 160 мг%.
2. **При наличии ИБС или более одного фактора риска ИБС** уровень ХС ЛПНП должен быть ниже 130 мг%. Наиболее активно следует лечить больных ИБС.

Б. Контроль за эффективностью лечения проводят, следя за изменением уровня общего ХС, а не с помощью более дорогостоящего метода определения профиля липопротеинов. В отсутствие ИБС и факторов риска ИБС уровень общего ХС должен быть ниже 240 мг%, а при ИБС или при наличии более одного фактора риска — ниже 200 мг%.

В. Диетотерапия осуществляется в несколько этапов.

1. **Первый этап** предполагает снижение потребляемых жиров до такого уровня, чтобы на их долю приходилось менее 30% калорий, получаемых в течение суток, при этом соответствующая величина для насыщенных жиров не должна превышать 10%. Потребление ХС должно составлять не более 300 мг/сут.
   - **а. Потребление насыщенных жиров** можно снизить, уменьшив потребление говядины, свинины, куриного мяса и рыбы до 85 г и ограничив мясные блюда до 170 г/сут. Говядина и свинина должны быть постными, кожу с курицы и индейки нужно снимать. Все мясные продукты следует употреблять в вареном виде. Богатое насыщенными жирами растительное масло, например пальмовое и кокосовое, исключают. Цельномолочные продукты заменяют обезжиренными. Вместо сливочного масла,

твердых растительных жиров, сыров с большим содержанием жиров следует употреблять мягкий маргарин, жидкие растительные масла и сыры низкой жирности.

б. **Полиненасыщенные жиры** содержатся в растительном масле и маргарине. Потребление полиненасыщенных жиров не должно превышать величины, при которой на их долю приходится 10% общей калорийности пищи. Избыток полиненасыщенных жиров в рационе приводит к снижению не только ХС ЛПНП, но и ХС ЛПВП.

в. **Мононенасыщенные жиры** должны потребляться в количестве, при котором на их долю приходится 10–15% общей калорийности пищи. Эти жиры содержатся в растительных маслах, особенно в оливковом, а также входят в состав некоторых мясных продуктов.

г. **Потребление холестерина** можно снизить, уменьшив потребление яичных желтков и субпродуктов (печени, почек, мозга, зобной и поджелудочной железы). За неделю можно съедать не более четырех яичных желтков (включая используемые при приготовлении пищи).

д. **Свежие фрукты, овощи и продукты из цельного зерна** нужно включать в рацион, чтобы обогатить его питательными веществами и клетчаткой. На долю углеводов, особенно сложных, должно приходиться 55–60% общей калорийности.

2. Если через 6–12 нед **уровень холестерина не снижается,** следует направить больного к диетологу для коррекции первого этапа диетотерапии или перехода на второй этап.
3. **Второй этап диетотерапии** предусматривает дальнейшее снижение содержания в пище насыщенных жиров до 7% общей калорийности пищи, ХС – до 200 мг/сут.
4. **Продолжительность диетотерапии** до начала медикаментозного лечения в большинстве случаев должна составлять не менее 6 мес. Уровень ХС определяют каждые 6–8 нед, чтобы вовремя принять необходимые меры. Постепенные изменения в диете часто дают лучший результат, чем резкие.
5. **В коррекции диеты** нуждаются пожилые люди, потребляющие мало пищи, и беременные, которые должны получать некоторые пищевые продукты в повышенных количествах. Не следует назначать строгую диету детям, если только речь не идет о больных с первичным дефицитом липопротеинлипазы, при котором ограничение жиров в диете необходимо для предупреждения гиперхиломикронемии.
6. **Менее продолжительную диетотерапию** до начала медикаментозного лечения назначают больным с тяжелой гиперлипидемией, особенно при ИБС или факторах риска этой болезни.
7. **Диета соблюдается лучше, если ее меняют постепенно.** В принятии решений должен участвовать сам больной, те, кто готовят ему пищу, члены семьи. Больного следует направить к диетологу, который должен подтвердить правильность выбора диетотерапии как основного метода лечения.

Г. **Больным с гипертриглицеридемией** обычно необходимо ограничить потребление жиров, а также простых сахаров и алкоголя.

Д. **При синдроме хиломикронемии** необходимо резко ограничить потребление всех жиров до 10–20% общей калорийности. При первичном

дефиците липопротеинлипазы медикаментозного лечения не проводят, ограничиваясь диетой.

III. **Снижение веса** показано при ожирении. Целесообразно снижать вес **постепенно**, уменьшая калорийность пищи. При снижении веса часто удается уменьшить содержание ТГ, иногда повышается уровнь ХС ЛПВП.

IV. **Физические нагрузки** часто приводят к уменьшению содержания ТГ и общего ХС, повышению уровня ХС ЛПВП, а также к снижению веса.

V. **Прекращение приема тиазидных диуретиков и β-адреноблокаторов** в ряде случаев приводит к снижению содержания ТГ, общего ХС и ХС ЛПНП при одновременном повышении уровня ХС ЛПВП. Предпочитают назначать селективные β-адреноблокаторы.

VI. **При вторичной гиперлипидемии** следует лечить основное заболевание. При диабетической дислипидемии первостепенное значение имеет адекватное лечение гипергликемии.

VII. **Медикаментозное лечение** назначают в том случае, если строгая диета, похудание и физические нагрузки не приводят к адекватному снижению уровня липидов в сыворотке.

А. **Показания.** Уровень ХС ЛПНП > 190 мг% — у лиц без ИБС и менее чем с двумя факторами риска ИБС; уровень ХС ЛПНП > 160 мг% — у больных ИБС или с двумя и более факторами риска ИБС.

Б. **Цель терапии** состоит в снижении уровня ХС ЛПНП до 130 мг% у больных ИБС или с двумя и более факторами риска ИБС и до 160 мг% у лиц без ИБС и менее чем с двумя факторами риска ИБС.

В. **Диету** следует соблюдать и при проведении лекарственной терапии.

Г. **Препараты выбора** при гиперхолестеринемии — анионообменные смолы, связывающие желчные кислоты (холестирамин и колестипол), а также никотиновая кислота. Эти препараты эффективно снижают уровень общего ХС и уменьшают риск ИБС; они вполне безопасны. **Ловастатин,** ингибитор гидроксиметилглутарил-СоА (ГМГ-СоА)-редуктазы, снижает ХС ЛПНП. Однако безопасность его при длительном применении не доказана.

Д. **Препараты второго ряда** — гемфиброзил, пробукол и клофибрат.

Е. **При гипертриглицеридемии** препараты выбора — никотиновая кислота и гемфиброзил.

Ж. **При дисбеталипопротеинемии** хороший эффект дает диетотерапия и снижение веса. Из препаратов показаны никотиновая кислота, гемфиброзил и клофибрат.

З. **При низком уровне ХС ЛПВП и высоком уровне ХС ЛПНП** предпочтение отдают препаратам, повышающим содержание ХС ЛПВП, например никотиновой кислоте (*Arch. Intern. Med.* 149:505, 1989).

И. **В некоторых случаях показана комбинированная медикаментозная терапия.**

1. **При тяжелой гиперхолестеринемии** с целью снижения уровня ХС ЛПНП часто используют диетотерапию и два препарата. Рекомендуется сочетание анионообменных смол с никотиновой кислотой или ловастатином.
2. **Если одновременно повышен уровень ХС ЛПНП и ТГ,** рекомендуется применение анионообменных смол в сочетании с никотиновой кислотой или гемфиброзилом.
3. **Прием двух препаратов в уменьшенных дозах** может дать хороший эффект в случае непереносимости каждого из этих препаратов в высоких дозах.

К. **Об эффективности лечения** можно судить по уровню общего ХС и ТГ спустя 4–6 нед после начала терапии. Если, несмотря на прием

препарата в адекватных дозах, через 2—3 мес лечебный эффект не достигается, а также при плохой переносимости препарата, лечение отменяют. Если эффект недостаточен, то целесообразно назначить еще один препарат, обладающий другим механизмом действия.

VIII. **Плазмаферез и трансплантацию печени** применяют для лечения гомозиготной формы семейной гиперхолестеринемии, поскольку медикаментозная терапия в этих случаях малоэффективна. Плазмаферез показан в некоторых случаях тяжелой гетерозиготной гиперхолестеринемии.

Гиполипидемические препараты

I. **Анионообменные смолы** (холестирамин и колестипол) нерастворимы в воде; они связывают желчные кислоты в кишечнике, предупреждая их реабсорбцию. В результате, для синтеза желчных кислот требуется больше ХС, на клеточных мембранах увеличивается число рецепторов к ЛПНП, что приводит к снижению уровня циркулирующего ХС ЛПНП. Снижение уровня ХС ЛПНП зависит от дозы препарата и может достигать 35%. При этом уровень ХС ЛПВП может увеличиваться, но иногда также увеличивается (обычно временно) уровень ХС ЛПОНП. При выраженной гипертриглицеридемии использование смол в качестве монотерапии не показано.

А. **Побочные эффекты** сводятся к минимуму, а эффективность лечения возрастает, если терапию начинают с низких доз и инструктируют больного о том, как правильно принимать препарат. Смолы представляют собой порошок, который перед употреблением смешивают с жидкостью. Начальная доза холестирамина — 4 г (один пакетик или одна мерная ложка) 2 раза в сутки, препарат принимают во время еды. В дальнейшем дозу увеличивают до 8—16 г 2 раза в сутки. Применяют также холестираминовые пластинки (4 г), которые разжевывают, запивая большим количеством жидкости (не менее 0,25 л). Начальная доза колестипола — 1 мерная ложка или пакетик (5 г) внутрь 2 раза в сутки с возможным увеличением дозы до максимальной — 15 г 2 раза в сутки. У некоторых больных положительный эффект достигается при меньших дозах, поэтому иногда целесообразно начинать с еще меньших доз (1/2 или 1 пакетик в сутки) с постепенным их увеличением. Препарат можно смешивать практически с любой жидкостью или полужидкой пищей. Важно соблюдать время приема: в пределах 1 ч до или после приема пищи. Если больной принимает препарат один раз в сутки, желательно перенести прием на вечер.

Б. **Побочные эффекты:** запоры, боли в животе, тошнота, рвота, вздутие живота, изжога, отрыжка, метеоризм. Со временем эти симптомы обычно уменьшаются. Смолы могут препятствовать всасыванию тиазидов, дигоксина, варфарина, тироксина и циклоспорина; эти лекарственные средства следует принимать не позже, чем за 1 ч до и не ранее, чем через 4 ч после приема смол.

II. **Никотиновая кислота** — водорастворимый витамин, который может снижать уровень ЛПОНП до 40%, ХС ЛПНП — на 15—30% и повышать уровень ХС ЛПНП на 10—30%

А. Прием препарата следует начинать с **небольших доз,** постепенно их повышая. Начальная доза — 100 мг внутрь 1—3 раза в сутки во время еды с постепенным увеличением суточной дозы (примерно на 300 мг

еженедельно) до 2—4 г/сут. Некоторые больные хорошо переносят препарат в дозах, превышающих 4 г/сут.

Б. **Побочные эффекты** не позволяют применять никотиновую кислоту в высоких дозах. У большинства больных в начале приема отмечается гиперемия кожи, однако эта реакция со временем уменьшается и у многих исчезает. Гиперемию можно уменьшить, принимая аспирин в дозе 325 мг за 30 мин до приема никотиновой кислоты. Другие побочные эффекты: зуд, сыпь, тошнота, диспепсия, снижение аппетита, головокружение и артериальная гипотония. Возможны также повышение уровня мочевой кислоты в крови, нарушение функции печени и снижение толерантности к глюкозе. Поэтому следует периодически измерять активность печеночных ферментов, уровень глюкозы в крови натощак и содержание мочевой кислоты; при увеличении дозы до 1—4 г/сут анализ крови необходимо делать ежемесячно, а затем каждые 3—4 мес. Никотиновая кислота противопоказана при подагре, язвенной болезни, хроническом холецистите и выраженных нарушениях ритма сердца. При сахарном диабете никотиновая кислота не противопоказана, особенно если применяют инсулин, но необходим более строгий контроль за уровнем глюкозы плазмы. Никотиновая кислота может повышать токсичность некоторых препаратов пролонгированного действия, иногда наблюдаются тяжелые токсические поражения печени (*Ann. Intern. Med.* 111:253, 1989); такие препараты применять не следует. **Ниацинамид** — препарат никотиновой кислоты, не оказывающий ощутимого действия на уровень липидов.

III. **Ингибиторы ГМГ-СоА-редуктазы** — новый класс препаратов, подавляющих биосинтез ХС на стадии критической для этого процесса. **Ловастатин** — первый препарат этого класса, применяемый в США. Другие препараты (правастатин и симвастатин) сходны с ловастатином по структуре, терапевтическому действию и побочным эффектам. Подавление ферментативной активности приводит к снижению запасов внутриклеточного ХС и повышению числа рецепторов к ЛПНП. Снижение уровня ХС ЛПНП достигает 40% (*N. Engl. J. Med.* 318:81, 1988). Одновременно несколько повышается уровень ХС ЛПВП; иногда снижается уровень ТГ. **Ловастатин назначают больным с гиперхолестеринемией и высоким риском ИБС, если другие препараты первого ряда неэффективны.**

А. **Начальная доза ловастатина** — 20 мг внутрь; принимают ее во время ужина. Доза может быть увеличена до 20 мг 2 раза в сутки, а при необходимости и до 40 мг 2 раза в сутки.

Б. **Побочные эффекты** обычно слабо выражены и преходящи. К ним относятся вздутие живота, метеоризм, диспепсия, запоры, тошнота, боли в животе и бессонница. В течение первого года приема ловастатина желательно исследовать биохимические показатели функции печени с интервалом в 6 нед. В начале лечения может отмечаться незначительное преходящее повышение активности аминотрансфераз. У 1—2% больных активность аминотрансфераз превышает верхнюю границу нормы более чем в три раза в течение 15 мес после начала лечения. В этом случае препарат следует отменить. Ловастатин противопоказан при обострении заболеваний печени. У 2% больных бывают миалгии, миозиты, отмечается повышение активности креатинфосфокиназы (КФК). Активность КФК необходимо измерить, если больной жалуется на мышечные боли или мышечную слабость; при повышении активности КФК лечение ловастатином отменяют. Риск миопатии увеличивается, если ловастатин принимают совместно

с циклоспорином, гемфиброзилом, эритромицином или ниацином. Описаны случаи острого некроза скелетных мышц.

IV. **Гемфиброзил** — препарат из группы производных фиброевой кислоты, снижающий уровень ЛПОНП и повышающий уровень ХС ЛПВП. У больных с гиперлипидемией типа IIa или IIb содержание ХС ЛПНП снижается на 0–15%; у больных с гиперлипидемией типа IV содержание ЛПНП может повышаться. Препарат эффективен при лечении больных с гипертриглицеридемией и смешанной гиперлипидемией, если одновременно с ним применять анионообменные смолы. Исследования по первичной профилактике показывают (*N. Engl. J. Med.* 317:1237, 1987), что у мужчин с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией, принимавших гемфиброзил в течение 5 лет, снижается частота заболеваний сердца.
   А. **Доза** — 600 мг внутрь 2 раза в сутки перед едой.
   Б. **Побочные эффекты:** вздутие живота, боли в животе, диарея, тошнота, головная боль, редко — сыпь. Через 2 мес лечения необходимо определять активность печеночных ферментов. Гемфиброзил усиливает действие варфарина и может способствовать камнеобразованию.

V. **Пробукол** снижает уровень ХС ЛПНП на 8–15%, но может снижать и содержание ХС ЛПВП на 25%. На уровень ТГ пробукол не влияет. Препарат показан больным с гиперхолестеринемией при непереносимости других препаратов. Он может применяться одновременно со смолами для лечения тяжелой гиперхолестеринемии.
   А. **Доза** — 500 мг внутрь 2 раза в сутки во время еды.
   Б. **Побочные эффекты** отмечаются редко. К ним относятся диарея, метеоризм, тошнота и боли в животе. На ЭКГ может наблюдаться удлинение интервала QT. Пробукол накапливается в жировой ткани и имеет большой период полувыведения: он может обнаруживаться в организме в течение нескольких месяцев после прекращения лечения.

VI. **Клофибрат** относится к группе фибратов; в настоящее время его применяют редко, поскольку неизвестна его безопасность при длительном применении. Препарат используют при тяжелой гипертриглицеридемии и иногда при дисбеталипопротеинемии.
   А. **Доза** — 1 г внутрь 2 раза в сутки.
   Б. **Побочные эффекты** — тошнота, диарея, нарушение функции печени, сыпь. Известны случаи миопатии, чаще у больных с почечной недостаточностью. Увеличивается частота образования камней в желчном пузыре. Клофибрат усиливает действие фенитоина, толбутамида и варфарина.

VII. **Неомицин и D-тироксин** часто вызывают серьезные побочные эффекты, поэтому их нельзя рекомендовать для широкого применения.

23 Нарушения минерального обмена и костного метаболизма

У. Клаттер

Сокращения:
ПТГ паратиреоидный гормон

Нарушения минерального обмена

I. **Кальций** необходим для формирования костной ткани и для нервно-мышечной деятельности. Примерно 99% кальция находится в костях; остальное количество — главным образом во внеклеточной жидкости. Около половины кальция сыворотки циркулирует в ионизированной (свободной) форме, другая половина — в комплексе преимущественно с альбумином. Общая сывороточная концентрация кальция в норме составляет 8,9—10,3 мг% (1 мг% = 0,25 ммоль/л). Изменения содержания альбумина в сыворотке, особенно гипоальбуминемия, сказываются на общей концентрации кальция, не влияя на клинически более важный показатель — уровень ионизированного кальция. Можно рассчитать «корректированную» общую концентрацию кальция в сыворотке при гипоальбуминемии, прибавляя к полученной при исследовании концентрации 0,8 мг% на каждые 10 г/л снижения сывороточного альбумина ниже уровня 40 г/л. Однако такой расчет приблизителен, поэтому, если содержание сывороточного альбумина отклоняется от нормы, следует ориентироваться на данные определения ионизированного кальция. Уровень последнего обеспечивает нормальное функционирование нервно-мышечного аппарата лишь при колебаниях в небольшом диапазоне (4,6—5,1 мг%). Метаболизм кальция регулируется **паратиреоидным гормоном** и производными **витамина D.** ПТГ повышает концентрацию кальция в сыворотке, усиливая его вымывание из костей, реабсорбцию в почках и стимулируя превращение в них витамина D в активный метаболит кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D [1,25$(OH)_2$D]). ПТГ также усиливает экскрецию фосфата почками. Уровень кальция в сыворотке регулирует секрецию ПТГ по механизму отрицательной обратной связи: гипокальциемия стимулирует, а гиперкальциемия подавляет высвобождение ПТГ. Витамин D поступает в организм с пищей и синтезируется в коже под действием солнечного света. Печень превращает его в 25-гидроксивитамин D [25(OH)D], который в свою очередь преобразуется в почках в 1,25$(OH)_2$D. Последний повышает уровень кальция в сыворотке, стимулируя его всасывание в кишечнике, и играет определенную роль как в образовании, так и в резорбции костей. Он также усиливает всасывание фосфата в кишечнике. Синтез 1,25$(OH)_2$D усиливается под действием ПТГ и гипофосфатемии и подавляется при гиперфосфатемии.

A. Гиперкальциемия (табл. 23-1) (*Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 18:389, 1989). Гиперкальциемия — это почти всегда результат повышенного поступления кальция во внеклеточную жидкость из резорбируемой костной ткани или из пищи в условиях снижения его почечного

Таблица 23-1. Причины гиперкальциемии

Частые
Первичный гиперпаратиреоз
Злокачественные новообразования
Редкие
Саркоидоз, другие гранулематозные заболевания
Гипервитаминоз D
Тиреотоксикоз
Применение тиазидных диуретиков
Применение препаратов лития
Молочно-щелочной синдром
Длительная обездвиженность
Наследственная гипокальциурическая гиперкальциемия
Почечная недостаточность

клиренса. Более 90% случаев гиперкальциемии обусловлены первичным гиперпаратиреозом и злокачественными новообразованиями.

Первичный гиперпаратиреоз — основная причина гиперкальциемии у амбулаторных больных. Это весьма распространенная патология, особенно у пожилых женщин (два случая на 1000 человек в год). Около 85% случаев обусловлены аденомой одной из паращитовидных желез, 15% — гиперплазией всех четырех желез и 1% — карциномой паращитовидной железы. Обычно гиперкальциемия протекает бессимптомно и обнаруживается случайно, но иногда наблюдаются клинические проявления гиперкальциемии (см. п. **I.A.1**), а также почечно-каменной болезни, остеопении преимущественно кортикальных слоев костей (*Am. J. Med.* 89:327, 1990) или, редко, специфической костной аномалии — фиброзной остеодисплазии.

Злокачественные новообразования — причина большинства случаев гиперкальциемии у госпитализированных больных. При этом действуют два главных механизма. Первый из них — **локальная остеолитическая гиперкальциемия,** при которой продукты жизнедеятельности опухолевых клеток, например цитокины, стимулируют локальную резорбцию кости остеокластами. Эта форма паранеопластической гиперкальциемии бывает только при обширном поражении костей опухолью; чаще всего — при метастазах рака молочной железы, миеломной болезни и лимфоме. При втором механизме — **гуморальной паранеопластической гиперкальциемии** — опухолевые метаболиты оказывают общее действие, стимулируя резорбцию кости и снижая обычно экскрецию кальция. В возникновении этого синдрома центральную роль играет родственный ПТГ пептид, действующий через рецепторы этого гормона, но не выявляемый при определении ПТГ методом иммуноанализа (*N. Engl. J. Med.* 322:1106, 1990). Опухолевые факторы роста, возможно, тоже имеют значение, однако сам ПТГ здесь ни при чем. Гуморальная паранеопластическая гиперкальциемия чаще всего вызывается плоскоклеточным раком легких, опухолями головы и шеи, пищевода, карциномой почек, мочевого пузыря и яичников. При паранеопластической гиперкальциемии любого типа почти всегда имеется далеко зашедший опухолевый процесс.

Другие причины гиперкальциемии (см. табл. 23-1) встречаются редко

и почти всегда очевидны. Тиазидные диуретики вызывают стойкую гиперкальциемию только при ускоренном обновлении кости, например, вследствие незначительного первичного гиперпаратиреоза.

1. **Клинические проявления.** Большинство симптомов гиперкальциемии наблюдаются при уровне кальция сыворотки выше 12 мг%, причем они более выражены при быстром развитии гиперкальциемии. К **почечным** проявлениям относятся полиурия и почечно-каменная болезнь. **Желудочно-кишечные** нарушения включают анорексию, тошноту, рвоту и запор. Среди **неврологических** симптомов обычны слабость, утомляемость, спутанность сознания, ступор и кома. На **ЭКГ** отмечается укорочение интервала QT. Больные с гиперкальциемией более подвержены гликозидной интоксикации. Если уровень кальция в сыворотке превышает 13 мг%, возможны почечная недостаточность и эктопическая кальцификация мягких тканей. Полиурия в сочетании с тошнотой и рвотой чревата значительным обезвоживанием, что препятствует выведению кальция и ведет к быстрому нарастанию гиперкальциемии.
2. **Диагностика.** Повышение уровня альбумина в сыворотке может привести к небольшому росту общего содержания кальция, не сказываясь на концентрации его ионизированной формы, клинически более важной. Если умеренно повышенный уровень кальция в сыворотке выявлен повторно, необходимо измерить **уровень ионизированного кальция сыворотки**, чтобы убедиться в наличии истинной гиперкальциемии. Следует также определить причину гиперкальциемии, проведя дифференциальный диагноз между первичным гиперпаратиреозом и злокачественным новообразованием.
   а. **Сбор анамнеза и физикальное исследование** должны установить прежде всего: (1) **продолжительность гиперкальциемии** (если она длится более полугода без ясных причин, почти наверняка речь идет о первичном гиперпаратиреозе); (2) наличие или отсутствие **камней в почках** (которые не характерны для паранеопластической гиперкальциемии); (3) признаки редкой причины гиперкальциемии; (4) жалобы и симптомы, характерные для **злокачественных новообразований** (почти всегда предшествующие паранеопластической гиперкальциемии).
   б. **Должен быть измерен уровень ПТГ в сыворотке** (*Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 18:611, 1989). Наиболее распространенные методы иммуноанализа (основанные на выявлении средних молекул или С-концевых фрагментов) позволяют определить карбокси-концевой фрагмент ПТГ и с уверенностью дифференцировать первичный гиперпаратиреоз от других причин гиперкальциемии. Однако при почечной недостаточности в сыворотке накапливаются карбокси-концевые фрагменты ПТГ, и определяемый уровень ПТГ оказывается искусственно завышенным. В подобных случаях прибегают к более современному и специфичному иммуноферментному определению интактного ПТГ по двум фрагментам молекулы.
   в. **К другим тестам** относятся клинический анализ крови, определение концентрации электролитов в сыворотке и широкий биохимический скрининг. Следует внимательно оценить любые данные, указывающие на возможное злокачественное новообразование и иные причины гиперкальциемии. Изотопное или рентгенологическое исследование костей проводят только при клинических признаках их поражения.

г. Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными новообразованиями или редкими причинами (табл. 23-1), почти всегда выявляется по данным анамнеза, физикального исследования и стандартных лабораторных анализов; в этих случаях уровень ПТГ в сыворотке не повышен (если нет почечной недостаточности). Больным с гиперкальциемией, повышенным уровнем ПТГ и отсутствием клинических признаков злокачественного роста можно с уверенностью ставить диагноз первичного гиперпаратиреоза. Хроническая бессимптомная гиперкальциемия почти всегда обусловлена именно этой причиной.

3. Лечение гиперкальциемии (*Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 18:807, 1989) включает меры, усиливающие экскрецию кальция и тормозящие его вымывание из костей.

а. **Восстановление объема внеклеточной жидкости.** Больные с тяжелой гиперкальциемией почти всегда обезвожены, поэтому первым шагом в лечении должно быть восстановление объема внеклеточной жидкости путем в/в инфузии физиологического раствора. Это необходимо для нормализации клубочковой фильтрации и стимуляции экскреции кальция. Начальная скорость инфузии — 300—500 мл/ч, затем (после частичной коррекции объема внеклеточной жидкости) ее снижают. В течение первых 24 ч следует ввести не менее 3—4 л физиологического раствора.

б. **Солевой диурез.** После восстановления объема внеклеточной жидкости дальнейшая инфузия физиологического раствора в количестве 3—6 л/сут (125—250 мл/ч) стимулирует экскрецию кальция. Необходимо тщательно определять количество потребляемой и выделяемой жидкости, суточные колебания веса, а также обращать внимание на признаки сердечной недостаточности. Каждые 6—12 ч измеряют **концентрацию электролитов,** калия и магния в сыворотке. Обязательно проводят коррекцию уровней кальция и магния (см. п. **III.Б.3** и гл. 3). При появлении клинических признаков сердечной недостаточности показано введение **фуросемида,** 20—40 мг в/в 2—4 раза в сутки, однако не раньше, чем восстановится объем внеклеточной жидкости. При нормальной функции почек и сердца необходимость в такой терапии возникает редко. **Нельзя назначать тиазидные диуретики,** поскольку они затрудняют экскрецию кальция.

в. **Бисфосфонаты** препятствуют резорбции костей. **Этидронат** в дозе 7,5 мг/кг разводят в 250 мл физиологического раствора и вводят в/в ежедневно в течение 2 ч до нормализации уровня кальция в сыворотке, но не более 7 сут. **Памидронат,** по-видимому, более эффективен; препарат вводят однократно в дозе 60—90 мг (в 1 л физиологического раствора или 5% глюкозы); продолжительность инфузии — 24 ч (*Med. Lett.* 34:1, 1992). При тяжелой гиперкальциемии (> 13,5 мг%) вводят 90 мг препарата. Каждые 12—24 ч измеряют содержание кальция и креатинина в сыворотке. Через несколько суток гиперкальциемия, постепенно уменьшаясь, исчезает и может не возобновляться 1—2 нед. При ее рецидивах курсы лечения можно повторить. Бисфосфонаты снижают уровень кальция в сыворотке у большинства больных и почти не оказывают побочного действия. Памидронат иногда вызывает кратковременное повышение температуры; возможно повышение уровня креатинина сыворотки, особенно при одно-

временном использовании нефротоксичных средств. Если креатинин сыворотки выше 2,5 мг%, назначать этидронат не следует.

г. **Пликамицин** подавляет резорбцию костей и эффективно снижает уровень кальция в сыворотке. Из-за своей токсичности он применяется только при паранеопластической гиперкальциемии. Препарат в дозе 25 мкг/кг разводят в 500 мл 5% глюкозы, вводят в/в однократно в течение 4–6 ч. После инфузии концентрация кальция в сыворотке постепенно снижается, достигая минимума через 2–4 сут; длительность действия пликамицина – 5–15 сут. При рецидиве гиперкальциемии лечение можно повторить. Каждые 2–3 сут проводят клинический анализ крови с определением протромбинового времени, определяют уровень креатинина и активность печеночных ферментов в сыворотке. Побочные эффекты включают тошноту, рвоту, тромбоцитопению, тромбоцитопатии, дефицит факторов свертывания, почечную недостаточность и нарушение функции печени. Первое введение редко ведет к тяжелой интоксикации, но при повторных инфузиях она более вероятна. Пликамицин противопоказан при геморрагическом диатезе и должен применяться с осторожностью при почечной недостаточности, нарушении функции печени и во время миелосупрессивной химиотерапии.

д. **Кальцитонин** – пептидный гормон, подавляющий резорбцию костей и усиливающий почечную экскрецию кальция. Обычно используют кальцитонин лосося, 4–8 МЕ/кг в/м или п/к через каждые 6–12 ч. Уже через несколько часов после инъекции уровень кальция в сыворотке может снизиться на 1–3 мг%. Через несколько суток гипокальциемическое действие прекращается, но его можно пролонгировать, проводя одновременно глюкокортикоидную терапию. К побочным эффектам относятся приливы, тошнота и, редко, аллергические реакции. Кальцитонин не обладает таким устойчивым действием, как другие средства, подавляющие резорбцию костей, но менее токсичен и безопасен при почечной недостаточности. Его можно использовать на ранних стадиях лечения тяжелой гиперкальциемии для получения быстрого результата, но он не применяется для длительной терапии.

е. **Глюкокортикоиды** снижают уровень кальция в сыворотке благодаря тому, что подавляют высвобождение цитокинов, оказывают непосредственное цитолитическое действие на клетки некоторых опухолей и ингибируют всасывание кальция в кишечнике. Они эффективны в случаях гиперкальциемии, вызванной миеломной болезнью, другими гемобластозами, саркоидозом или гипервитаминозом D. Прочие опухоли, например рак молочной железы, обычно не чувствительны к глюкокортикоидам. В первую очередь назначают преднизон, 20–50 мг внутрь 2 раза в сутки, или другие глюкокортикоиды в эквивалентных дозах. Для снижения уровня кальция в сыворотке может потребоваться 5–10 сут. После его стабилизации дозу следует постепенно свести к минимуму, необходимому для устранения симптомов гиперкальциемии. Побочное действие глюкокортикоидов (см. гл. 24) снижает возможности их длительного применения.

ж. **Фосфаты** подавляют всасывание кальция и способствует его отложению в костях и мягких тканях; фосфаты назначают только при уровне фосфора в сыворотке менее 3 мг% и нормальной функции почек (чтобы свести к минимуму риск кальцифи-

кации мягких тканей). Назначают дозы, соответствующие 0,5–1,0 г элементного фосфора, внутрь 3 раза в сутки (см. п. **II.Б.3**); эти дозы умеренно снижают концентрацию кальция в сыворотке. Необходим мониторинг уровня кальция, фосфата и креатинина сыворотки; дозу снижают, если концентрация фосфора превышает 4,5 мг% или произведение концентрации кальция и фосфора (в мг%) превышает 60. Побочные эффекты – диарея, тошнота и кальцификация мягких тканей. При лечении гиперкальциемии ни в коем случае нельзя вводить фосфат в/в.

з. **Галлия нитрат** подавляет резорбцию костей; в США разрешен для лечения паранеопластической гиперкальциемии с 1991 г. Препарат в дозе 200 мг/м^2 разводят в 1 л 5% глюкозы или физиологического раствора, вводят в/в в течение 24 ч; инфузии повторяют ежедневно на протяжении 5 сут. Применение такой схемы в одном из исследований нормализовало уровень кальция в сыворотке у 18 из 24 больных (*Ann. Intern. Med.* 108:669, 1988). В ходе лечения следует поддерживать солевой диурез на уровне не менее 2 л/сут. Побочные эффекты включают гипофосфатемию и преходящее повышение уровня креатинина; иногда при приеме более высокой дозы развивается неврит зрительного нерва. Место нитрата галлия в лечении паранеопластической гиперкальциемии не установлено.

и. **Цисплатин,** по данным ряда исследований, устраняет паранеопластическую гиперкальциемию независимо от своего противоопухолевого эффекта (*Arch. Intern. Med.* 147:329, 1987). Место препарата в лечении паранеопластической гиперкальциемии пока не установлено.

4. **Неотложную терапию** проводят при наличии тяжелых симптомов или при уровне кальция сыворотки выше 12 мг%. Ее цель – вывести больного из тяжелого состояния; при этом не обязательно снижать концентрацию кальция в сыворотке до нормы. Это дает время для уточнения диагноза и начала лечения основного заболевания. Незначительная бессимптомная гиперкальциемия требует лишь коррекции ее причины. Первый шаг в неотложной терапии – **восстановление объема** внеклеточной жидкости с помощью инфузий физиологического раствора. В первые 24 ч введение жидкости должно превышать ее выделение по крайней мере на 2 л. После этого **солевой диурез** поддерживают введением физиологического раствора, 3–6 л/сут. На ранних этапах назначают препарат, подавляющий резорбцию костей, в большинстве случаев – **памидронат**. **Пликамицин** тоже эффективен, но более токсичен; его применяют для лечения паранеопластической гиперкальциемии при неэффективности бисфосфонатов. **Кальцитонин** показан больным с почечной недостаточностью. Он также используется в сочетании с другими препаратами для быстрого устранения гиперкальциемии, однако его действие продолжается лишь несколько суток. При олигурической почечной недостаточности, когда противопоказаны в/в инфузии физиологического раствора, временного снижения уровня кальция удается достичь посредством гемодиализа с использованием раствора, не содержащего кальций.

5. **Длительное лечение гиперкальциемии**

а. Паратиреоэктомия остается единственным эффективным методом лечения **первичного гиперпаратиреоза**. Однако в большинстве случаев бессимптомной гиперкальциемии довольно трудно

решить, насколько необходимо хирургическое вмешательство (*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70:1489, 1990). Прогноз при хроническом гиперпаратиреозе в отсутствии лечения не вполне ясен, однако у многих больных он протекает доброкачественно, слабо изменяя на протяжении многих лет клинические показатели и уровень кальция в сыворотке. Главная опасность заключается в возможности прогрессирующей потери костной массы и возрастающем риске переломов. Не исключено и нарушение функции почек, однако в отсутствие почечнокаменной болезни оно маловероятно. В настоящее время невозможно прогнозировать, у каких больных разовьются осложнения. **Показания к хирургическому лечению** включают: (1) симптомы гиперкальциемии, (2) почечнокаменную болезнь, (3) снижение костной массы (больше чем на два стандартных отклонения от возрастной нормы), (4) уровень кальция в сыворотке выше 11,5–12 мг%, (5) возраст до 50 лет, (6) невозможность длительного наблюдения за больным. Разумно предложить операцию практически здоровым лицам с бессимптомной гиперкальциемией, даже если они не удовлетворяют перечисленным критериям, поскольку вероятность успеха операции высока, а риск осложнений и летального исхода низок. Однако можно ограничиться наблюдением за этими больными, если проводить каждые 6–12 мес оценку их клинического состояния, контролировать концентрацию кальция и креатинина в сыворотке и костную массу (методом монофотонной абсорбциометрии костей предплечья). Больного следует оперировать при наличии любого из перечисленных показаний к операции, а также при прогрессирующем снижении костной массы или ухудшении функции почек.

Паратиреоэктомия, проведенная опытным хирургом, приводит к излечению в 90–95% случаев. В течение нескольких суток после операции следует ежедневно проверять симптомы Хвостека и Труссо, а также определять уровень кальция в сыворотке. Часто наблюдается короткий период (1–2 сут) бессимптомной гипокальциемии. В редких случаях у больных с явной костной патологией наступает тяжелая и продолжительная гипокальциемия, «синдром голодания костей», требующая лечения (см. п. **I.Б.3**). К другим осложнениям относятся устойчивый гипопаратиреоз и повреждение возвратного гортанного нерва. Повторная операция имеет меньше шансов на успех и больший риск осложнений; ее следует проводить в специализированной клинике. Уточнения локализации паращитовидных желез (*Ann. Intern. Med.* 107:64, 1987) обычно не требуется перед первой операцией, но оно показано перед повторной.

Медикаментозное лечение неэффективно. Правда, при развитии первичного гиперпаратиреоза у женщин после менопаузы назначение энтинилэстрадиола (30 мкг внутрь 1 раз в сутки) слегка снижает сывороточную концентрацию кальция и способствует сохранению костной массы (*Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 18:715, 1989). Больные с симптомами гиперкальциемии, отказывающиеся от операции или не способные перенести ее, должны сохранять физическую активность и придерживаться диеты с потреблением не менее 2–3 л жидкости и 8–10 г поваренной соли в сутки; не следует ограничивать потребление кальция с пищей; тиазидные диуретики противопоказаны. При-

ем фосфата (см. п. **I.А.3.ж**) способствует снижению уровня кальция в сыворотке, но одновременно повышает концентрацию ПТГ; в итоге польза не всегда оправдывает риск. Фосфаты назначают только при клинически выраженной гиперкальциемии больным, не подлежащим хирургическому лечению (*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 56:953, 1983).

б. Лечение **паранеопластической гиперкальциемии** способно ослабить ее проявления. На фоне противоопухолевой терапии длительный эффект возможен только в случае подавления роста опухоли. Поскольку при паранеопластической гиперкальциемии обычно наблюдаются обширные неоперабельные опухоли, и средняя продолжительность жизни составляет в среднем менее 3 мес, прежде всего следует решить, насколько оправдана терапия. Ответ зависит от перспектив лечения рака и ожидаемого качества жизни. Лечение гиперкальциемии может облегчить симптомы типа анорексии, тошноты и недомогания, которые часто связывают с раком (*Ann. Intern. Med.* 112:499, 1990). Однако у больных с терминальной стадией заболевания, находящихся в коме, которым не планируют продолжать противоопухолевую терапию, гиперкальциемию, как правило, не лечат.

После неотложного лечения гиперкальциемии рекомендуется сохранять физическую активность и соблюдать диету, включающую не менее 2–3 л жидкости и 8–10 г поваренной соли в сутки; следует также устранять тошноту. Ограничение кальция в пище не эффективно. При возобновлении гиперкальциемии назначают в/в **памидронат** или **пликамицин.** Памидронат предпочтителен во время миелосупрессивной химиотерапии. **Преднизон** (20–50 мг внутрь 2 раза в сутки) обычно устраняет гиперкальциемию при миеломной болезни и других гемобластозах. Прием **фосфата** может оказаться эффективным, если в сыворотке низок уровень фосфора, а почки работают нормально.

в. Гиперкальциемия, вызванная другими нарушениями. При гипервитаминозе D назначают преднизон и диету с низким содержанием кальция (< 400 мг/сут). Для прекращения действия самого витамина D требуется до 2 мес, однако токсичность его метаболитов не так продолжительна. Гиперкальциемия, вызванная саркоидозом, поддается лечению преднизоном, и для длительной терапии его используют в дозе 10–20 мг/сут.

Б. Гипокальциемия. Наиболее распространенная причина снижения общей концентрации кальция в сыворотке – **гипоальбуминемия.** Если содержание свободного кальция при этом находится в пределах нормы, то обмен кальция в организме не нарушен. **Причины снижения сывороточной концентрации свободного кальция** обычно следующие: почечная недостаточность, гипопаратиреоз (неизвестной этиологии или послеоперационный), тяжелая гипомагниемия, гипермагниемия, острый панкреатит, некроз скелетных мышц (рабдомиолиз), распад опухоли, авитаминоз D, псевдогипопаратиреоз (резистентность к ПТГ) и, в редких случаях, многократные переливания цитратной крови. Низкий уровень свободного кальция часто бывает у тяжелых больных, иногда без видимой причины.

1. Клинические проявления варьируют в зависимости от степени и темпа снижения уровня кальция; хроническая гипокальциемия может быть бессимптомной. Алкалоз увеличивает связанную с альбумином фракцию кальция, обостряя симптомы. Повышенная

возбудимость нервов и мышц приводит к парестезиям и **тетании,** включая тонические судороги мышц кистей и стоп. **Симптом Труссо** — судороги мышц кисти, если манжета тонометра накачана выше систолического АД в течение 3 мин. **Симптом Хвостека** — судорога лицевых мышц при постукивании в области прохождения лицевого нерва в области ушной раковины. Эти симптомы указывают на **латентную тетанию.** Тяжелая гипокальциемия вызывает сонливость, спутанность сознания, редко — спазм гортани, судороги и обратимую сердечную недостаточность. На ЭКГ бывает удлинен интервал QT. Хроническая гипокальциемия может стать причиной катаракты и кальцификации базальных ганглиев.

2. **Диагностика. Анамнез и физикальное исследование** должны выявить прежде всего: (1) предшествовавшие операции на шее (гипопаратиреоз развивается либо сразу после операции, либо постепенно на протяжении ряда лет); (2) расстройства, сочетающиеся с идиопатическим гипопаратиреозом (гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, кандидомикоз, витилиго); (3) случаи гипокальциемии в семье (бывает наследственный гипопаратиреоз или псевдогипопаратиреоз); (4) прием препаратов, вызывающих гипомагниемию (см. п. **III.Б**); (5) состояния, приводящие к авитаминозу D (см. разд. «Метаболические болезни костей», п. **II**); (6) признаки псевдогипопаратиреоза (низкий рост, короткие кости пясти). **Лабораторные анализы** включают определение в сыворотке свободного кальция, фосфора, магния, креатинина крови и ПТГ. В большинстве случаев гипокальциемии уровень фосфора в сыворотке повышен, но при авитаминозе D он низок. Концентрация ПТГ в сыворотке повышена при всех нарушениях, ведущих к гипокальциемии, кроме гипопаратиреоза и дефицита магния.
3. **Неотложная терапия.** Гипокальциемия, проявляющаяся клинически, требует неотложного лечения: кальция глюконат 10% (90 мг элементного кальция в 10 мл), в/в 20 мл в течение 10 мин; затем 60 мл глюконата кальция разводят в 500 мл 5% глюкозы (конечная концентрация кальция — 1 мг/мл) и вводят со скоростью 0,5—2,0 мг/кг/ч. Каждые 4—6 ч измеряют концентрацию кальция в сыворотке. Следует подобрать такую скорость инфузии, чтобы избежать возобновления тяжелой гипокальциемии, т. е. поддерживать концентрацию кальция в сыворотке на уровне 8—9 мг%. Необходимо лечить заболевание, лежащее в основе гипокальциемии, или переходить к ее долговременной коррекции с постепенным прекращением в/в инфузий. Если наблюдается **гипомагниемия,** она должна быть устранена (см. п. **III.Б.3**). Если больной принимает дигоксин, следует проводить мониторинг ЭКГ, поскольку кальций усиливает токсичность гликозидов. **Нельзя смешивать препараты кальция и бикарбонат.**
4. **Длительная терапия** гипопаратиреоза и псевдогипопаратиреоза предусматривает дополнительный прием кальция и витамина D (или его активного метаболита) для усиления всасывания кальция в кишечнике. Поскольку при указанных состояниях ПТГ не может ограничить выведение кальция с мочой, возможны такие побочные эффекты терапии, как гиперкальциурия и образование почечных камней. **Лечение направлено на поддержание уровня кальция сыворотки чуть ниже нормы (между 8,0 и 9,0 мг%),** что обычно предупреждает проявления гипокальциемии и сводит к минимуму гиперкальциурию. При подборе дозы витамина D следует 2 раза в

неделю измерять концентрацию кальция в сыворотке. После перехода на поддерживающую дозу уровень кальция в сыворотке и его суточное выведение с мочой определяют каждые 3–6 мес, поскольку не исключены неожиданные колебания этих параметров. Если выведение кальция с мочой превосходит 250 мг/сут, дозу витамина D надо снизить. **Развитие гиперкальциемии** требует прекращения терапии витамином D и кальцием до нормализации уровня кальция в сыворотке; после этого их назначают в более низких дозах. Гиперкальциемия, обусловленная кальцитриолом, обычно проходит за 1 нед, но при этом кальций в сыворотке следует определять каждые 24–48 ч. Гиперкальциемия, вызванная самим витамином D, иногда требует для лечения более 2 мес; если она проявляется клинически, то назначают преднизон (см. п. **I.А.3.е**). При легком гипервитаминозе D уровень кальция в сыворотке контролируют еженедельно до его нормализации. Лечение дефицита и нарушения всасывания витамина D — см. разд. «Метаболические болезни костей», п. **II**.

а. Препараты кальция для приема внутрь. Кальция карбонат — самое недорогое соединение. Начальная доза составляет 1–2 г элементного кальция внутрь 3 раза в сутки во время перехода от в/в инфузии к приему внутрь. Длительная терапия предусматривает прием 0,5–1,0 г кальция 3 раза в сутки с пищей. Карбонат кальция растворим только в кислой среде, однако хорошо всасывается с пищей даже у людей с ахлоргидрией. К побочным эффектам относится диспепсия и запоры.

б. Витамин D. Гипокальциемию, вызванную дефицитом этого витамина в пище, можно устранить его назначением по 400–1000 МЕ/сут. Лечение других гипокальциемических расстройств требует более высоких доз витамина D или применения его активного метаболита. Быстрым действием обладает **кальцитриол** ($1,25(OH)_2D$). Начальная доза — 0,25 мкг внутрь 1 раз в сутки, в большинстве случаев назначают 0,5–2,0 мкг 1 раз в сутки. Дозу можно увеличивать каждые 2–4 нед. Действие **витамина D** (50 000 МЕ или 1,25 мг в капсуле) достигает максимума через несколько недель приема. Начальная доза — 50 000 МЕ внутрь 1 раз в сутки, а обычные поддерживающие дозы — 50 000–100 000 МЕ внутрь 1 раз в сутки. Дозу можно увеличивать каждые 4–6 нед. Кальцитриол гораздо дороже витамина D, однако меньшая токсичность делает его предпочтительным.

в. Прочие средства. Назначение витамина D больным с тяжелой гиперфосфатемией возможно лишь после снижения концентрации фосфора сыворотки ниже 6,5 мг% с помощью препаратов для приема внутрь, связывающих фосфат (см. п. **II.А.2.б**). Если гиперкальциурия развивается при концентрации кальция в сыворотке ниже 8,5 мг%, для уменьшения его экскреции с мочой можно применять гидрохлортиазид по 50 мг внутрь 1 раз в сутки.

II. Фосфор необходим для образования костей и клеточного энергетического обмена. Примерно 85% всего фосфора в организме находится в костях, большая часть остального количества — внутри клеток и только 1% — во внеклеточной жидкости. Таким образом, уровень фосфора в сыворотке не позврляет судить об общем его запасе в организме. Фосфор присутствует в форме фосфата, однако его концентрацию в сыворотке оценивают непосредственно (1 мг% фосфора = 0,32 ммоль/л фосфата). В норме уровень фосфора в сыворотке составляет 3,0–4,5 мг%; он несколько

выше у детей и у женщин после менопаузы. Концентрацию фосфора в сыворотке лучше всего измерять натощак, поскольку этот показатель колеблется в течение суток (минимум наблюдается утром); потребление углеводов и инфузия глюкозы снижают его, а богатая фосфором пища повышает. Основные факторы, регулирующие фосфорный обмен: **ПТГ,** снижающий уровень фосфора в сыворотке посредством активации его выведения почками; **1,25(OH)$_2$D,** повышающий этот уровень посредством активации всасывания фосфата в кишечнике; **инсулин,** понижающий его путем стимуляции переноса фосфата в клетки; поступление фосфата с пищей и выведение его почками.

А. Гиперфосфатемия чаще всего обусловлена **почечной недостаточностью,** но она встречается и при гипопаратиреозе, псевдогипопаратиреозе, рабдомиолизе, распаде опухолей, метаболическом и респираторном ацидозе, а также после введения избытка фосфата.

1. Клинические проявления обусловлены гипокальциемией (см. п. **I.Б.1**) и эктопической кальцификацией мягких тканей, включая кровеносные сосуды, роговицу, кожу, почки и периартикулярную ткань. Хроническая гиперфосфатемия способствует развитию почечной остеодистрофии.

2. Тактика лечения (*N. Engl. J. Med.* 320:1140, 1989).

а. Ограничение фосфата в пище до 0,6–0,9 г/сут.

б. Назначение связывающих фосфат препаратов. При почечной недостаточности назначают **карбонат кальция** (см. п. **I.Б.4.а**) в начальной дозе 0,5–1,0 г элементного кальция внутрь 3 раза в сутки во время еды. Дозу можно увеличивать каждые 2–4 нед до максимальной дозы, равной 3 г внутрь 3 раза в сутки. Цель этого лечения – поддержание концентрации фосфора в сыворотке на уровне 4,5–6.0 мг%. Уровни фосфора и кальция в сыворотке следует систематически контролировать, подбирая дозу препарата таким образом, чтобы уровень кальция в сыворотке был ниже 11,0 мг%, а произведение концентраций кальция и фосфора (в мг%) – ниже 60. Это сводит к минимуму риск эктопической кальцификации. Если гиперфосфатемия сохраняется, несмотря на вызванную приемом кальция гиперкальциемию, можно дополнительно назначить небольшие дозы алюминиевых гелей, например **алюминия гидроокись** (600 мг/таб или 320 мг/ 5 мл) или **алюминия карбонат** (600 мг/таб или 400 мг/5 мл) из расчета 5–10 мл или 1–2 таблетки 3 раза в сутки во время еды. К побочным эффектам препаратов алюминия относятся тошнота и запоры; продолжительное применение при почечной недостаточности чревато интоксикацией алюминием (см. гл. 11).

в. Солевой диурез (см. п. **I.А.3.б**) устраняет острую гиперфосфатемию у больных без почечной недостаточности.

г. Диализ требуется для лечения гиперфосфатемии при тяжелой почечной недостаточности.

Б. Гипофосфатемия может возникать из-за нарушения всасывания фосфата в кишечнике, повышения его экскреции почками или перехода внутрь клеток. **Тяжелая гипофосфатемия** (< 1 мг%, табл. 23-2), как правило, указывает на снижение общего количества фосфата в организме. Однако при лечении диабетического кетоацидоза гипофосфатемия обычно не служит признаком истощения общих запасов фосфата и проявляется клинически лишь в исключительных случаях. **Умеренная гипофосфатемия** (1,0–2,5 мг%) обычна у госпитализированных больных и не всегда обусловлена истощением общих запасов

Таблица 23-2. Причины тяжелой гипофосфатемии (< 1 мг%)

Злоупотребление алкоголем и абстиненция
Респираторный алкалоз
Нарушение всасывания в кишечнике
Прием средств, связывающих фосфат
Возобновление приема пищи после голодания
Переедание
Тяжелые ожоги
Лечение диабетического кетоацидоза

фосфата. Кроме причин, перечисленных в табл. 23-2, ее могут вызывать: (1) инфузия глюкозы, (2) дефицит витамина D в пище или снижение его всасывания в кишечнике, (3) повышенные потери фосфата через почки, что имеет место при гиперпаратиреозе, во время диуретической фазы острого тубулярного некроза, после пересадки почек, при наследственной гипофосфатемии, сцепленной с Х-хромосомой, при синдроме Фанкони, паранеопластической остеомаляции и при увеличении объема внеклеточной жидкости.

1. **Клинические проявления** обычно наблюдаются только при истощении общего запаса фосфата в организме и падении уровня фосфора в сыворотке ниже 1 мг%. Нарушения мышечной системы включают слабость, рабдомиолиз, сниженную функцию диафрагмы, дыхательную и застойную сердечную недостаточность. К неврологическим нарушениям относятся парестезии, дизартрия, спутанность сознания, ступор, судороги и кома. Изредка отмечаются гемолиз, тромбоцитопатия и метаболический ацидоз. Хроническая гипофосфатемия вызывает рахит у детей и остеомаляцию у взрослых (см. разд. «Метаболические болезни костей», п. II).
2. **Диагностика.** Причины гипофосфатемии, как правило, очевидны, а если нет, то нужно определить уровень фосфора в моче. Экскреция фосфора более 100 мг/сут при гипофосфатемии указывает на избыточную его потерю через почки. Семейный анамнез, уровень кальция и ПТГ в сыворотке и аминокислот в моче позволяют уточнить характер почечной патологии, а низкая концентрация в сыворотке 25(OH)D указывает на дефицит витамина D в пище или нарушение его всасывания в кишечнике.
3. **Тактика лечения**
   а. **Умеренная гипофосфатемия** (1,0—2,5 мг%) обычно бессимптомна и не нуждается в лечении, если не считать коррекции лежащей в ее основе патологии. Устойчивую гипофосфатемию рекомендуется лечить добавлением в пищу фосфатных препаратов, в пересчете на элементный фосфор по 0,5—1,0 г 2—3 раза в сутки. Для этого применяют препарат Нейтра-Фос, содержащий 250 мг элементного фосфора и по 7 мэкв натрия и калия в капсуле, и Нейтра-Фос К (250 мг фосфора и 14 мэкв калия в капсуле). Содержимое капсул растворяют в воде. Можно также использовать Флит Фосфо-Сода (815 мг фосфора и 33 мэкв натрия на 5 мл). Если больной нуждается в длительной терапии, то экономнее использовать нерасфасованный порошок; 64 г Нейтра-Фос (1 флакон), растворенные в 3,5 л воды, дают 250 мг элементного фосфора в 75 мл раствора. Подбор дозы требует ежедневного

измерения уровня фосфора, кальция и креатинина в сыворотке. Побочные эффекты включают диарею, которая часто заставляет уменьшать дозу, и тошноту. Гипокальциемия и эктопическая кальцификация возникают редко, если только не появилась гиперфосфатемия.

6. **Тяжелая гипофосфатемия** (< 1 мг%), приводящая к серьезным клиническим проявлениям, требует в/в введения фосфата. Такая терапия не приносит желаемого результата в случае диабетического кетоацидоза. Если предшествовавшая диабетическому кетоацидозу недостаточность фосфора не была вызвана другими причинами, то риск в/в введения фосфата при этой патологии выше, чем возможная польза (*N. Engl. J. Med.* 313:447, 1985).
К препаратам для в/в введения относятся фосфат калия (1,5 мэкв калия на 1 ммоль фосфата) и фосфат натрия (1,3 мэкв натрия на 1 ммоль фосфата). Инфузия фосфата, 0,08–0,16 ммоль/кг (2,5–5,0 мг элементного фосфора на 1 кг) в 500 мл 0,45% раствора NaCl проводится в течение 6 ч. В дальнейшем дозировка зависит от симптоматики, а также от концентраций кальция, фосфора и калия в сыворотке крови, которые следует измерять каждые 6 ч. В/в инфузии прекращают, как только содержание фосфора в сыворотке превысит 1,5 мг% или появится возможность назначения фосфата внутрь. Поскольку задача состоит в восполнении внутриклеточных запасов фосфата, продолжительность инфузии может достигать 24–36 ч. **Следует быть крайне осторожным, чтобы не допустить гиперфосфатемии,** которая может привести к гипокальциемии, эктопической кальцификации мягких тканей, почечной недостаточности, артериальной гипотонии и смерти. При почечной недостаточности в/в введение фосфата допустимо лишь в случае крайней необходимости. Гипофосфатемия часто сопровождается гипокалиемией и гипомагниемией, поэтому следует корректировать и эти нарушения. (При расчете дозировок фосфата пользуются следующими соотношениями: 1 ммоль фосфата = 31 мг фосфора; 1 мг фосфора = 0,032 ммоль фосфата.)

III. **Магний** (*D.M.* 34:161, 1988) играет важную роль в функционировании нервно-мышечного аппарата. Около 60% всего магния организма входит в состав костной ткани, а большая часть остального запаса находится в клетках. Лишь 1% всего магния содержится во внеклеточной жидкости, поэтому уровень магния в сыворотке (норма – 1,3–2,2 мэкв/л) не всегда отражает его общее содержание в организме.

A. Гипермагниемия наблюдается при **почечной недостаточности,** обычно после лечения содержащими магний антацидами и слабительными, а также при в/в введении сульфата магния в ходе лечения преэклампсии.

1. **Клинические проявления** обычно наблюдаются при уровне магния сыворотки выше 4 мэкв/л. Нервно-мышечные нарушения включают арефлексию, сонливость, слабость, параличи и дыхательную недостаточность. К сердечно-сосудистым нарушениям относятся артериальная гипотония, брадикардия, удлинение интервалов PQ, QRS и QT на ЭКГ, полная атриовентрикулярная блокада и асистолия. Может наблюдаться гипокальциемия.
2. **Лечение.** Профилактика гипермагниемии требует отказа от применения препаратов магния у больных с почечной недостаточностью. Бессимптомная гипермагниемия после прекращения такой тера-

пии проходит. При тяжелой гипермагниемии для временной нейтрализации действия магния в первую очередь назначают **10% глюконат кальция** в дозе 10–20 мл в/в за 10 мин. Показано проведение экстренных мероприятий, направленных на поддержание жизнедеятельности, в том числе искусственная вентиляция легких для борьбы с дыхательной недостаточностью и временная электрокардиостимуляция в связи с брадикардией. При тяжелой почечной недостаточности наиболее эффективен **гемодиализ.** При отсутствии тяжелой почечной недостаточности для стимуляции выведения магния можно назначить 20 мл 10% глюконата кальция, который разводят в 1 л физиологического раствора и вводят в/в со скоростью 150–200 мл/ч.

Б. Гипомагниемия возникает при следующих условиях: (1) пониженное всасывание магния в кишечнике из-за неполноценного питания, нарушения всасывания, продолжительной диареи или назогастральной аспирации; (2) усиленная экскреция магния почками вследствие гиперкальциемии, осмотического диуреза или приема таких препаратов, как **петлевые диуретики, аминогликозиды, амфотерицин В, цисплатин и циклоспорин.** Гипомагниемия – частое осложнение **алкоголизма и алкогольной абстиненции.**

1. **Клинические проявления.** Гипермагниемия часто вызывает **гипокалиемию и гипокальциемию,** что отражается на клинической картине. Неврологические нарушения включают сонливость, спутанность сознания, тремор, непроизвольные мышечные сокращения, атаксию, нистагм, тетанию и судорожные припадки. На ЭКГ отмечается удлинение интервалов PQ и QT. Иногда возникают предсердные и желудочковые аритмии, особенно у больных, получающих дигоксин.
2. **Диагностика.** Причины гипомагниемии чаще всего очевидны, в остальных случаях о ее механизме можно судить по содержанию магния в моче. Экскреция его более 2 мэкв/сут при гипомагниемии указывает на повышенное выделение магния почками.
3. **Лечение** должно проводится с особой осторожностью при почечной недостаточности, так как высок риск гипермагниемии.
   - **а.** При умеренной или хронической гипомагниемии назначают препараты магния внутрь: 240 мг элементного магния 1–2 раза в сутки. Препараты окиси магния – это Маг-Окс 400 (240 мг элементного магния в 1 таб) и Уро-маг (84 мг элементного магния в 1 таб). Основное побочное действие – диарея.
   - **б. Тяжелую гипомагниемию** с выраженной клиническими проявлениями лечат в/в введением 50% раствора магния сульфата (4 мэкв/мл); вводят 2–4 мл за 15 мин с последующей инфузией 48 мэкв в одном или более литрах раствора в течение 24 ч. Инфузию продолжают в течение 3–7 сут, чтобы восполнить внутриклеточный запас магния. Уровень магния в сыворотке измеряют каждые 12–24 ч и подбирают такую скорость введения, чтобы он не превышал 2,5 мэкв/л. Необходима частая проверка сухожильных рефлексов, поскольку их ослабление указывает на гипермагниемию. Даже при незначительной почечной недостаточности дозы следует уменьшить. Сульфат магния можно вводить и в/м, но это – болезненная процедура. (Используют следующие соотношения: 1 ммоль = 2 мэкв = 24 мг элементного магния.)

Метаболические болезни костей

Метаболические болезни костей снижают массу и прочность скелета, предрасполагая к переломам. Масса костей возрастает примерно до 30 лет, а затем постепенно снижается. У женщин после менопаузы или при преждевременном угасании функции яичников дефицит эстрогенов вызывает ускоренное снижение массы скелета в течение 5—10 лет. **Остеопения** (табл. 23-3) — собирательное понятие, означающее аномально низкую массу костей. Клиническое значение этой аномалии обусловлено возрастанием частоты переломов (они возникают даже при незначительных травмах) и их тяжести (вплоть до смертельного исхода). Наиболее распространенная причина остеопении — **остеопороз;** к числу других причин относятся **остеомаляция** и болезни скелета, обусловленные **гиперпаратиреозом.**

I. **Остеопороз** (табл. 23-3) — это снижение массы костей при нормальном соотношении минеральных и остеоидных (органических) компонентов. Наиболее распространен первичный остеопороз, который делят на два основных типа (*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70:1229, 1990). **Постклимактерический остеопороз (тип I)** проявляется клинически примерно через 10 лет после менопаузы, чаще всего в 60—70 лет. В основе заболевания — утрата в основном губчатого вещества кости, что ведет к компрессионным переломам позвонков и переломам лучевой кости в типичной месте. Прочие симптомы включают боли в спине, кифоз и уменьшение роста. **Старческий остеопороз (тип II)** встречается после 70 лет у обоих полов. В этом случае происходит потеря как кортикального, так и губчатого вещества кости, что увеличивает вероятность переломов бедра и позвоночника. Важнейшие факторы риска остеопороза — женский пол, европеоидная или монголоидная раса, ранняя менопауза (спонтанная или обусловленная овариэктомией), глюкокортикоидная терапия. Сутулость, указания на остеопороз в семейном анамнезе, недостаток кальция в пище, низкая физическая активность, курение, злоупотребление алкоголем, терапия фенитоином, субтотальная резекция желудка, хронические обструктивные заболевания легких и хронические болезни печени тоже указывают на повышенный риск остеопороза. Риск, по-видимому, снижается при лечении тиазидными диуретиками.

   A. **Диагностика.** Остеопороз можно выявить по переломам, возникающим при незначительных травмах, по рентгенограммам (в качестве случайной находки) или путем измерения плотности костей. Диагностика первичного остеопороза требует исключения его вторичных форм и других причин остеопении (табл. 23-3). Обычно достаточно знать анамнез, провести физикальное исследование и несколько основных лабораторных анализов. К последним относятся полный клинический анализ крови, биохимический анализ, определение сывороточного уровня тиреотропного гормона, анализ мочи и электрофорез белков сыворотки. При остеопорозе концентрации кальция и фосфора в сыворотке находятся на уровне нормы, активность щелочной фосфатазы — тоже, если не считать небольшого ее увеличения после переломов; отклонения этих показателей от нормы исключают первичный остеопороз. Если в связи с заболеваниями желудочно-кишечного тракта или нарушениями биохимических показателей сыворотки возникает подозрение на остеомаляцию (см. п. II), то необходимо изме-

Таблица 23-3. Причины остеопении

Остеопороз
Первичный
Постклимактерический (тип I)
Старческий (тип II)
Идиопатический (в более молодом возрасте)
Вторичный
Синдром Кушинга (включая терапию глюкокортикоидами)
Тиреотоксикоз
Гипогонадизм у мужчин
Длительная обездвиженность
Длительное лечение гепарином
Несовершенный остеогенез и близкие к нему синдромы
Первичный гиперпаратиреоз
Остеомаляция
Миеломная болезнь
Мастоцитоз
Почечная остеодистрофия

рить сывороточную концентрацию 25(OH)D. У больных с типичным остеопорозом биопсия кости не обязательна. Однако у женщин до менопаузы и у мужчин моложе 65 лет биопсия помогает в выявлении других причин остеопении.

Измерение костной массы — наиболее чувствительный и специфичный тест для выявления остеопении, позволяющий оценить риск переломов. В настоящее время используют несколько методов. С помощью монофотонной абсорбциометрии очень точно измеряют костную массу в дистальной части предплечья. Этот метод широко распространен и относительно недорог. Количественная КТ позволяет с несколько меньшей точностью определять массу губчатого вещества в поясничном отделе позвоночника. Этот метод дороже. Для точного измерения общей костной массы поясничного отдела позвоночника и проксимальной части бедренной кости используют рентгеновскую абсорбциометрию двойной энергии.

Показания для измерения костной массы четко не установлены (*N. Engl. J. Med.* 324:1105, 1991); скрининговые исследования не рекомендуются. Однако измерение костной массы оправдано у женщин в начале менопаузы, чтобы решить вопрос о необходимости длительной заместительной терапии эстрогенами. Другое показание — подозрение на остеопороз по данным обычной рентгенографии. Поскольку разрежение кости и минимальные деформации позвоночника неспецифичны, измерение костной массы позволяет определить, оправдано ли подозрение, и нужно ли лечить остеопению.

Б. Профилактика остеопороза предпочтительнее его лечения, поскольку никакая терапия не способна заметно увеличить костную массу. **Факторы риска** остеопороза (см. п. I) следует оценивать у женщин в начале менопаузы. Если обнаружено несколько таких факторов, важно оценить риск переломов; измерение **костной массы** помогает правильно решить вопрос о назначении профилактической терапии. Если величина костной массы ниже нормы для лиц данного возраста и пола, то рекомендуются профилактические меры, обычно — заместительная терапия эстрогенами; она показана всем женщинам с **ранней мено-**

паузой, если нет противопоказаний (см. п. **I.Б.2**). Польза эстрогенотерапии также намного превышает создаваемый риск после **экстирпации матки** по поводу доброкачественной опухоли.

1. **Кальций.** Многие женщины избегают молочных продуктов, поэтому получают с пищей недостаточно кальция. В таких случаях после менопаузы рекомендуют прием препаратов кальция, чтобы замедлить потерю костной массы (*N. Engl. J. Med.* 323:878, 1990). По существующим оценкам, потребление кальция у женщин до менопаузы и мужчин должно составлять 1000 мг/сут, у женщин после менопаузы — 1500 мг/сут. Для достижения такого уровня большинству женщин необходимо дополнительно принимать кальций по 500—1000 мг/сут. Самый недорогой препарат — карбонат кальция (см. разд. «Нарушения минерального обмена», п. **I.Б.4.а**). При его приеме возможны побочные эффекты в виде диспепсии, запоров и гиперкальциурии.
2. **Заместительная терапия эстрогенами** после менопаузы препятствует резорбции костей, замедляет потерю их массы и снижает риск переломов. Следует назначать **циклическую схему приема** эстрогена и прогестина, причем эстроген женщина должна принимать с 1 по 25 день каждого месяца. Дозы следующие: (1) конъюгированные эстрогены, 0,625 мг внутрь 1 раз в сутки; (2) этинилэстрадиол, 20 мкг внутрь 1 раз в сутки; (3) эстрадиол, 1 мг внутрь 1 раз в сутки (*Mayo Clin. Proc.* 63:453, 1988). Эффективно также накожное применение эстрадиола (пластырь, содержащий 0,05 мг препарата, 2 раза в неделю) (*Lancet* 336:265, 1990). Если такие дозы дают побочные эффекты, следует рекомендовать конъюгированные эстрогены по 0,3 мг внутрь одновременно с кальцием 1500 мг/сут. С 12—15 по 25 день месяца назначают **медроксипрогестерон** по 5—10 мг внутрь 1 раз в сутки Назначение прогестерона не требуется подвергшимся экстирпации матки. Лечение следует начать возможно раньше после наступления менопаузы, чтобы замедлить развитие быстрой фазы резорбции костей, однако оно бывает эффективным и в возрасте 70 лет. Оптимальная **продолжительноть** лечения не установлена, однако считается, что она должна быть не менее 10 лет. Заместительная терапия у женщин с преждевременной менопаузой должна длиться по крайней мере до возраста ее нормального наступления (около 50 лет). **Контрольные исследования** включают осмотр молочных желез и ежегодную маммографию; в случае неожиданного кровотечения из влагалища, проводят немедленное обследование, включающее биопсию эндометрия. **Противопоказания** к назначению эстрогенов: рак молочной железы или эндометрия в анамнезе, повторные тромбоэмболии, острые заболевания печени и влагалищные кровотечения неясной этиологии. **К относительным противопоказаниям** относятся фиброзно-кистозная мастопатия, эндометриоз, миома матки или указания в семейном анамнезе на рак молочной железы. **Побочные эффекты** включают менструальные кровотечения, увеличение веса, тошноту, головную боль и болезненность молочных желез; при их появлении рекомендуется уменьшить дозы препаратов. Эстрогенотерапия повышает риск карциномы эндометрия, однако циклическая схема лечения с добавлением прогестина значительно уменьшает или полностью исключает добавочный риск. Статистически достоверного повышения риска рака молочной железы не выявлено. Заместительная эстрогенотерапия, начатая пос-

ле менопаузы, не вызывает артериальной гипертонии и не увеличивает частоту тромбоэмболических осложнений. Напротив, эпидемиологические данные показывают, что терапия эстрогенами снижает риск инфаркта миокарда, инсульта и общую смертность (*Circulation* 75:1102, 1987; *N. Engl. J. Med.* 325:756, 1991).

3. **Физическая нагрузка.** Регулярные прогулки и иные упражнения, создающие нагрузку на скелет, по 1 ч 3 раза в неделю способствуют сохранению костной массы (*Ann. Intern. Med.* 108:824, 1988).
4. **Профилактика травм** (*N. Engl. J. Med.* 320:1055, 1989). Большинство переломов бедра и запястья — следствие падений. Поэтому прежде всего следует устранять факторы риска, ведущие к падениям, например, дефекты зрения и чувства равновесия, ортостатическую гипотонию и бытовые опасности. Нужно свести к минимуму использование седативных, гипотензивных средств и алкоголя. Больные не должны поднимать тяжести, поскольку сгибание позвоночника чревато компрессионными переломами.
5. **Прием гормонов щитовидной железы в больших дозах** нежелателен (*Ann. Intern. Med.* 113:265, 1990).

В. Лечение установленного остеопороза включает меры, обсуждавшиеся в п. **I.Б.** Эстрогенотерапия замедляет резорбцию костей вплоть до 70-летнего возраста (*Am. J. Obstet. Gynecol.* 156:1511, 1987). Женщинам старше 70 лет или имеющим противопоказания к приему эстрогенов, а также мужчинам, можно назначать два других лекарственных средства, каждый — в сочетании с приемом 0,5—1,0 г кальция в сутки.

1. **Этидронат** повышает плотность позвонков и снижает риск переломов (*N. Engl. J. Med.* 322:1265, 1990). Схема лечения такова: 400 мг внутрь 1 раз в сутки первые 2 недели каждого 3-месячного цикла с последующим перерывом на 2,5 месяца. Препарат назначают в середине 4-часового промежутка между приемами пищи, что обеспечивает лучшее всасывание. Не следует одновременно принимать кальций и этидронат. Оптимальная продолжительность лечения не установлена, однако за 3 года плотность позвонков возрастает на 5%. К побочным эффектам относятся тошнота и диарея.
2. **Кальцитонин** (*Endocrinol. Rev.* 8:377, 1987). В случаях остеопороза у женщин кальцитонин лосося вводят п/к в дозах от 50 МЕ 3 раза в неделю до 100 МЕ ежедневно. Это лечение стабилизирует или повышает плотность позвонков; продолжительность эффекта 12—24 мес. Оптимальная продолжительность лечения не установлена. У большинства больных потеря массы костей возобновляется через 12—18 мес после прекращения терапии, причем неясно, эффективен ли в этой ситуации повторный курс. Снижения частоты переломов под действием кальцитонина не зарегистрировано. Побочные эффекты — тошнота, приливы и, изредка, аллергические реакции. Другие недостатки этого средства — высокая стоимость и необходимость инъекций.

II. Остеомаляция (*Clin. Endocrinol. Metab.* 2:125, 1988) характеризуется недостаточной минерализацией остеоида. Биопсия кости позволяет выявить утолщение остеоидных швов и снижение скорости минерализации, определяемой с помощью тетрациклиновой метки. **Причины остеомаляции:** (1) авитаминоз D (редко, в основном у не выходящих из дому стариков); (2) **нарушение всасывания** витамина D и кальция (самая распространенная причина в США), обусловленное гастрэктомией или заболеваниями кишечника, печени или желчного пузыря; (3) нарушения метаболизма витамина D (болезни почек, витамин D-зависимый рахит); (4) резистен-

тность к витамину D; (5) хроническая гипофосфатемия (см. разд. «Нарушения минерального обмена», п. **II.Б**); (6) почечный канальцевый ацидоз; (7) недостаточность фосфатаз; (8) терапия противосудорожными средствами, фторидами, этидронатом или соединениями алюминия.

А. Клинические проявления включают диффузные боли в костях, слабость проксимальных мышц, утиную походку и предрасположенность к переломам. Рентгенография выявляет остеопению и рентгенонегативные полосы, перпендикулярные поверхности кости (ложные переломы или зоны просветления Лузера). Уровень фосфора в сыворотке обычно понижен, а щелочной фосфатазы — повышен. Концентрация кальция в сыворотке может быть нормальной, но в тяжелых случаях обычно снижается.

Б. Диагностика. Подозрение на остеомаляцию должно возникнуть, если остеопения сочетается с повышенным уровнем щелочной фосфатазы или пониженным содержанием фосфора в сыворотке. Концентрация **25(OH)D в сыворотке** снижена при дефиците витамина D в пище или нарушении его всасывания. Указанных сдвигов при соответствующей клинической картине достаточно для постановки диагноза остеомаляции; в атипичных случаях бывает необходима биопсия кости.

В. Лечение

1. **Недостаточность витамина D в пище** сначала компенсируют еженедельным приемом 50 000 МЕ витамина D внутрь в течение нескольких недель, чтобы восполнить его запасы в организме, после чего назначают длительный прием 400–1000 МЕ ежедневно. К числу лекарственных средств относятся препараты кальция с витамином D (Os-Cal+D, 125 МЕ в таблетках по 250 или 500 мг), многие формы поливитаминов (400 МЕ в таблетке) и витамин D в виде капель (200 МЕ в капле или 8000 МЕ/мл).
2. **Нарушение всасывания витамина D** иногда требует его приема в высоких дозах (от 50 000 МЕ в неделю до 50 000 МЕ в сутки). Дозу подбирают так, чтобы уровень 25(OH)D в сыворотке поддерживался в пределах нормы. Может потребоваться дополнительное назначение кальция, 1 г внутрь 1–2 раза в сутки. Каждые 3–6 мес нужно определять концентрацию 25(OH)D и кальция в сыворотке, а также суточное выведение кальция с мочой (см. разд. «Нарушения минерального обмена», п. **I.Б.4**). Если остеомаляция не устраняется высокими дозами витамина D, назначают хорошо всасывающийся препарат кальцифедиол (25(OH)D, 20 или 50 мкг в капсуле), 20–100 мкг/сут внутрь. Успешное лечение заболевания, приведшего к остеомаляции, позволяет снизить дозу витамина D.

III. Почечная остеодистрофия (*Kidney Int.* 38:193, 1990) — это скелетные нарушения, наблюдаемые при хронической почечной недостаточности (см. гл. 11).

IV. Болезнь Педжета (*Clin. Endocrinol. Metab.* 2:267, 1988) характеризуется быстрой неупорядоченной перестройкой кости. Обычно наблюдается у лиц старше 40 лет и чаще всего затрагивает таз, бедренные кости, позвоночник и череп. Клинические проявления включают боли в костях, их деформацию, дегенеративный артрит, патологические переломы, неврологические расстройства, обусловленные сдавлением спинномозговых или черепномозговых нервов, включая глухоту, и в редких случаях сердечную недостаточность с высоким сердечным выбросом и остеогенную саркому. Чаще всего болезнь протекает бессимптомно и обнаруживается в результате случайного выявления высокой активности ще-

лочной фосфатазы в сыворотке или при рентгенографии, выполненной по другому поводу.

А. Диагностика. Изотопное исследование скелета позволяет выявить очаги поражения, которые затем подвергают рентгенологическому исследованию. Полученных данных обычно достаточно для диагностики, и биопсия необходима лишь в редких случаях. Степень повышения активности щелочной фосфатазы в сыворотке отражает остроту и распространенность патологического процесса. Концентрация кальция в сыворотке и моче обычно в пределах нормы, но может повышаться при длительной обездвиженности больного, например, после перелома.

Б. Лечение. Лечения обычно не требуется, если не считать назначения анальгетиков. Существуют показания для патогенетической терапии: (1) боли в костях, не устраняемые анальгетиками; (2) сдавление нервов; (3) патологические переломы; (4) предполагаемое хирургическое вмешательство на кости; (5) прогрессирующая деформация скелета; (6) гиперкальциемия вследствие длительной обездвиженности; (7) гиперкальциурия с нефролитиазом; (8) сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом. Во время лечения нужно следить за активностью щелочной фосфатазы в сыворотке: снижение ее на 50% при общем улучшении состояния свидетельствует об эффективности применяемых мер.

1. **Этидронат** подавляет как резорбцию, так и формирование костей и при описываемой патологии предпочтительнее прочих средств. Его принимают в течение 6 мес (5 мг/кг внутрь 1 раз в сутки, запивая водой, в середине 4-часового промежутка между приемами пищи). После каждого курса следует делать перерыв не менее 6 мес во избежание остеомаляции, наблюдаемой при более длительной терапии. По окончании курса оценивают клиническую картину и активность щелочной фосфатазы в сыворотке; возможны продолжительные ремиссии. Если же болезнь рецидивирует, назначают повторные курсы. Побочные эффекты включают тошноту и диарею; остеомаляция при описанной схеме лечения наблюдается редко. Этидронат противопоказан при литическом поражении опорных костей.
2. **Кальцитонин** подавляет резорбцию костей. Начальная доза **кальцитонина лосося** составляет 100 МЕ п/к или в/м 1 раз в сутки. По достижении эффекта (обычно спустя несколько месяцев лечения) дозу снижают до 50 МЕ п/к 3 раза в неделю. При возникновении устойчивости к кальцитонину лосося с успехом применяют **человеческий кальцитонин**, 0,5 мг п/к или в/м 1 раз в сутки. Кальцитонин показан при переломах и литическом поражении опорных костей. Побочные эффекты – приливы, тошнота и, редко, аллергические реакции; к прочим недостаткам относятся его высокая стоимость и необходимость инъекций.

24 Артропатии и болезни соединительной ткани

Л. Каль

Сокращения:

НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
РА	ревматоидный артрит
СКВ	системная красная волчанка
СОЭ	скорость оседания эритроцитов

Боль в одном суставе

Первый этап диагностики — **идентификация пораженных структур,** так как боль, исходящая из околосуставных (сухожилия, синовиальные сумки), мышечных и нервных образований может быть принята за суставную. Основные причины боли в **единственном суставе** — травмы, инфекция и **отложение кристаллов солей.**

I. **Дополнительные исследования**

А. **Рентгенография** сустава показана для подтверждения его травматического повреждения или выявления предшествующего заболевания. Хондрокальциноз может свидетельствовать о псевдоподагре, хотя этот признак не специфичен (см. разд. «Синовит, вызываемый кристаллами»). При остром инфекционном и кристаллическом артрите изменения на рентгенограммах обычно отсутствуют.

Б. **Исследование синовиальной жидкости** (табл. 24-1) следует проводить у всех больных с моноартритом неясной этиологии. Заболевания, для которых характерен полиартрит (например РА и СКВ) могут начинаться с моноартрита; тем не менее, даже при наличии полиартрита, в случае резкого преобладания поражения одного сустава, **необходимо исключить инфекционный характер его поражения.**

II. **Лечение** зависит от результатов рентгенографии сустава и анализа синовиальной жидкости. В случае **травмы** или **повреждения внутренних структур** сустава проводится его иммобилизация и последующая консультация ортопеда. Лечение **инфекций сустава** и **кристаллического артрита** описано ниже. Если при моноартрите изменения синовиальной жидкости носят воспалительный характер (табл. 24-1), а кристаллы не обнаруживаются, следует заподозрить инфекционную природу поражения и проводить соответствующее лечение.

Пункции суставов

I. **Показания:** (1) выпот неясной этиологии, (2) неприятные ощущения в пораженном суставе (при установленном диагнозе), (3) необходимость контроля эффективности лечения при инфекционном артрите. Исследование синовиальной жидкости должно включать подсчет числа клеток, микроскопию для обнаружения кристаллов, окраску по Граму и посев (см. табл. 24-1). Внутрисуставное введение глюкокортикоидов для умень-

Таблица 24-1. Классификация изменений синовиальной жидкости

		Тип изменений		
	Норма	невоспалительный	воспалительный	септический
Цвет	Бесцветная	Соломенно-желтый	Желтый	Варьирует
Прозрачность	Прозрачная	Прозрачная	Полупрозрачная	Мутная
Лейкоциты в 1 мкл	< 200	200–2000	2000–75 000	> 75 000
Нейтрофилы (%)	< 25%	< 25%	40–75%	> 75%
Посев	–	–	–	Иногда +
Кристаллы	–	–	Иногда +	–
Примеры заболеваний		Остеоартроз Травма Асептический некроз СКВ	РА Подагра Псевдоподагра СКВ Серонегативные спондилоартропатии	Бактериальная инфекция Туберкулез

шения воспаления показано только при олиго- и моноартрите, если исключена инфекционная этиология. Перед введением стероидов необходимо удалить выпот.

II. **Противопоказания.** Абсолютное противопоказание для аспирации синовиальной жидкости и внутрисуставного введения глюкокортикоидов – **инфицирование** поверхностных тканей в области предполагаемой пункции; относительные противопоказания – выраженные нарушения гемостаза и бактериемия.

III. **Осложнения** после правильно выполненной пункции сустава редки. Однако больного следует проинструктировать о необходимости сообщать об усилении боли, припухлости или гипертермии сустава после артроцентеза. При тщательном соблюдении стерильности **инфицирование** сустава возникает менее чем у 0,1% больных. Вследствие фагоцитоза кристаллов, содержащих эфиры глюкокортикоидов, может развиться постинъекционный синовит. Обычно он проходит самостоятельно в течение 48–72 ч. Более длительное сохранение симптомов должно настораживать в отношении инфицирования сустава. После внутрисуставного введения глюкокортикоидов, особенно фторированных (например триамцинолона), возможна локальная депигментация и атрофия кожи. Частое введение глюкокортикоидов может привести к повреждению суставного хряща и субхондрального участка кости. Поэтому вводить стероиды в один и тот же сустав следует не чаще, чем один раз в 3–6 мес.

IV. **Препараты для внутрисуставного введения**

A. **Глюкокортикоиды.** Применяются метилпреднизолон, триамцинолон-ацетонид и триамцинолон-гексацетонид. Примерные дозировки:

1. В крупные суставы (коленные, голеностопные и плечевые) любой из указанных препаратов вводят в дозе 20–40 мг.
2. В лучезапястные и локтевые суставы – 10–20 мг.
3. В мелкие суставы кистей и стоп – 5–15 мг.

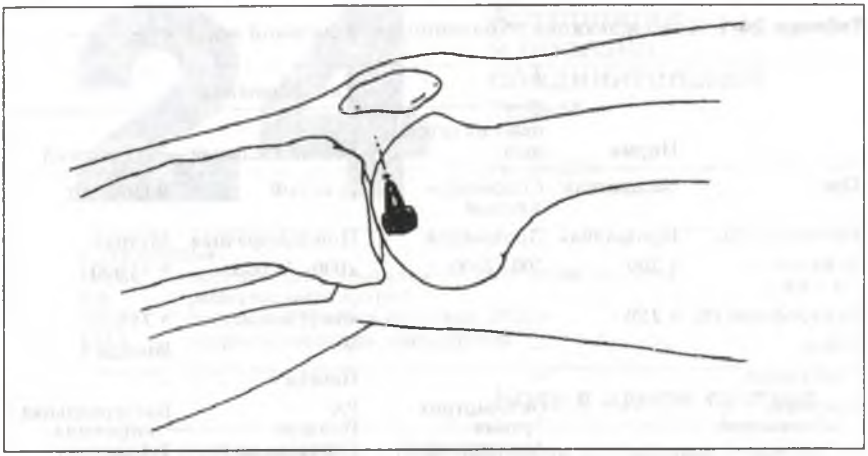


Рис. 24-1. Артроцентез коленного сустава, медиальный доступ. (По: J. J. Beary III, C. L. Christian, and N. A. Johanson [eds.]. *Manual of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders* [2nd ed.]. Boston: Little, Brown, 1987.)

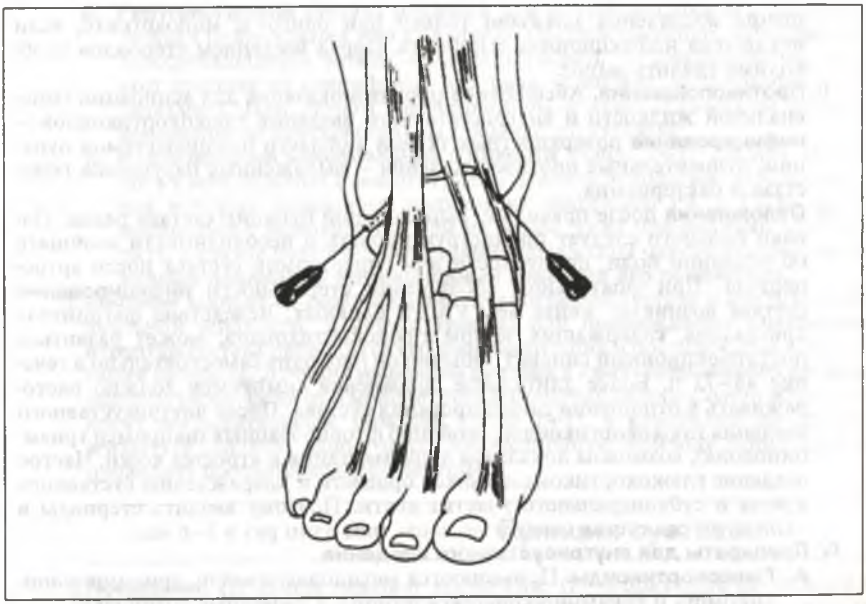


Рис. 24-2. Артроцентез голеностопного сустава, медиальный и латеральный доступы. (По: J. J. Beary III, C. L. Christian, and N. A. Johanson [eds.]. *Manual of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders* [2nd ed.]. Boston: Little, Brown, 1987.)

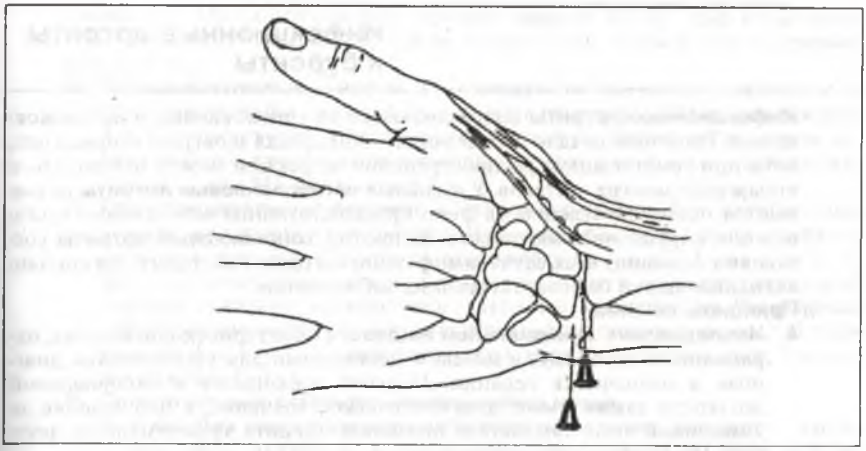


Рис. 24-3. Артроцентез лучезапястного сустава, медиальный и латеральный доступы. (По: J. J. Beary III, C. L. Christian and N. A. Johanson [eds.]. *Manual of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders* [2nd ed.]. Boston: Little, Brown, 1987.)

Б. Лидокаин, до 1 мл 1% раствора, можно вводить вместе с глюкокортикоидами: обезболивание при этом наступает быстрее.

V. Техника введения. Место инъекции предварительно обрабатывают раствором йода-повидона. Для местной анестезии применяют орошение хлорэтилом или инфильтрацию кожи 1% раствором лидокаина.

А. Коленный сустав (рис. 24-1). Сустав слегка сгибают (на 10–15°). Для поддержки сустава и расслабления четырехглавой мышцы под сустав подкладывают свернутое полотенце. Пункцию проводят непосредственно под нижним краем надколенника, с латеральной или медиальной стороны.

Б. Голеностопный сустав (рис. 24-2). Больного укладывают на спину, стопа должна быть расположена перпендикулярно голени. Медиальный доступ осуществляется непосредственно кнутри от сухожилия длинного разгибателя большого пальца, которое находят при поочередном сгибании и разгибании пальца. Можно использовать также латеральный доступ; при этом иглу вводят непосредственно под дистальным концом малой берцовой кости.

В. Лучезапястный сустав (рис. 24-3). Пункцию проводят с тыльной стороны кисти в положении ее легкого сгибания. Медиальный доступ осуществляется непосредственно за дистальным концом лучевой кости с внешней стороны сухожилия разгибателя большого пальца. Латеральный доступ осуществляется между дистальным концом локтевой кости и костями запястья.

Г. Суставы кистей и стоп. Доступ к мелким суставам кистей и стоп осуществляется с тыльной поверхности, непосредственно под сухожилием разгибателей пальцев, с латеральной либо медиальной стороны пальца. Поскольку эти суставы содержат небольшой объем жидкости, после аспирации следует промывать шприц физиологическим раствором — это позволит полностью собрать аспират для последующего анализа на кристаллы.

Инфекционные артриты и бурситы

Инфекционные артриты подразделяются на гонококковые и негонококковые. Типичное начало заболевания — лихорадка и острый моноартрит, хотя при гематогенном распространении инфекции может наблюдаться поражение многих суставов. У взрослых **негонококковые артриты** развиваются преимущественно на фоне предшествующих заболеваний суставов или нарушений иммунитета. Напротив, **гонококковые артриты** составляют половину всех случаев инфекции суставов у молодых, сексуально активных людей без сопутствующих заболеваний.

I. Принципы лечения

А. Исследование синовиальной жидкости с бактериоскопией мазка, окрашенного по Граму, и посевом необходимо для установления диагноза и назначения терапии. Подсчет лейкоцитов в синовиальной жидкости также имеет диагностическое значение, а наблюдение за динамикой этого показателя позволяет оценить эффективность лечения. Необходимо сделать посевы крови.

Б. Больных следует **госпитализировать**, чтобы обеспечить контроль за соблюдением предписаний врача и эффективностью лечения.

В. Только **внутривенное введение антибиотиков** позволяет достичь достаточной концентрации препаратов в крови и синовиальной жидкости. Прием антибиотиков и их внутрисуставное введение в начале лечения не применяют.

Г. Для предотвращения накопления выпота в суставе следует **удалять экссудат** ежедневно либо по мере необходимости. Артроцентез позволяет: (1) удалить медиаторы воспаления, приводящие к деструкции тканей сустава, (2) снизить давление внутри сустава, что облегчает проникновение антибиотиков в его полость и (3) подтвердить эффективность терапии (по стерильности синовиальной жидкости и снижению в ней числа лейкоцитов).

Д. Хирургическое дренирование сустава показано: (1) при инфекционном артрите тазобедренного сустава, (2) при невозможности удалить выпот путем пункций (наличие крупных частиц тканевого распада или скопления гноя в заворотах, отграниченных от полости сустава); чаще всего такая ситуация возникает при септическом артрите плечевого сустава, (3) при отсутствии эффекта через 5—7 сут лечения антибиотиками и артроцентезом.

Е. Симптоматическое лечение. Наложение лонгеты облегчает боль, однако слишком длительная иммобилизация приводит к тугоподвижности сустава. НПВС (см. разд. «Ревматоидный артрит», п. **I.А**) способствуют обезболиванию и восстановлению подвижности сустава, однако перед их назначением следует убедиться в эффективности антибиотикотерпии.

II. Негонококковые инфекционные артриты чаще всего вызываются *Staphylococcus aureus* (70% случаев) и *Streptococcus*. Грамотрицательные микроорганизмы вызывают септический артрит реже, — как правило на фоне предшествующих заболеваний суставов, инфекции мочевыводящих путей, у инъекционных наркоманов, при нейтропении, после хирургических вмешательств. Первоначальный выбор антибиотиков основывается на оценке клинических данных и бактериоскопии синовиальной жидкости с окраской по Граму. Общие принципы лечения приведены ниже (см.

также гл. 13). Длительность терапии зависит от ее эффективности. Обычно антибиотики вводят в/в не менее 2 нед, затем внутрь в течение еще 1–2 нед.

А. Грамположительные кокки. Рекомендуются препараты, активные в отношении стафилококков (например нафциллин, 500 мг в/в каждые 4 ч, или цефазолин, 1000 мг в/в каждые 8 ч). Если в окрашенном по Граму мазке определяются типичные стрептококки, показан пенициллин G, 1 млн МЕ в/в каждые 4 ч.

Б. Грамотрицательные палочки. Первоначальный выбор антибиотика зависит от клинических данных. Целесообразно применение цефалоспоринов третьего поколения (цефтриаксон 2 г в/в 1 раз в сут). У инъекционных наркоманов, при нейтропении, в послеоперационном периоде показаны антибиотики, активные в отношении *Pseudomonas* (антипсевдомонадные β-лактамы, в частности пиперациллин, 2–3 г в/в каждые 4–6 ч, плюс аминогликозиды, например гентамицин, 1 мг/кг в/в каждые 8 ч).

В. Сомнительный результат исследования мазка

1. **У лиц без сопутствующих заболеваний** терапию начинают с антибиотиков, активных в отношении стафилококков. Если нельзя исключить гонококковую этиологию артрита, следует дополнительно назначить цефтриаксон или пенициллин G (см. гл. 13).
2. У больных с **иммунодефицитом** антибиотики подбирают индивидуально, при этом должны применяться антибиотики, активные в отношении стафилококков и грамотрицательных палочек.

III. Гонококковый артрит возникает вследствие диссеминации гонококковой инфекции; чаще всего встречается в городах. Клиническая картина характеризуется мигрирующими полиартралгиями, сменяющимися тендовагинитом и артритом лучезапястного, голеностопного или коленного сустава, а также дерматитом. При гонококковом артрите (в отличие от негонококкового) результаты микробиологического исследования синовиальной жидкости и крови, включая окраску по Граму и посевы, обычно отрицательны, в связи с чем необходимы посевы из **глотки, шейки матки, уретры и прямой кишки.** Большинству больных показана госпитализация. Назначают пенициллин G, 4–10 млн МЕ/сут в/в, или (если гонококки устойчивы к пенициллину) цефтриаксон, 2 г в/в каждые 12 ч. Показана иммобилизация пораженного сустава. Эффект часто отмечается уже через 2–3 сут, после чего лечение можно продолжать амбулаторно: назначают пенициллин V или ампициллин, по 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 1–2 нед (см. гл. 13).

IV. Небактериальный септический артрит. Преходящие артралгии и артрит часто наблюдаются при многих вирусных инфекциях, особенно при краснухе, инфекционном паротите, инфекционном мононуклеозе, гепатите, а также заболеваниях, вызванных парвовирусами. Суставные проявления этих инфекций длятся обычно не более 6 нед, проходят самостоятельно или под влиянием лечения, включающего покой и прием НПВС. Септический артрит могут вызывать грибы (особенно *Sporothrix schenkii*) и микобактерии. Такую этиологию следует подозревать при хроническом моноартрите. Лечение основывается на результатах посева.

V. Септические бурситы обычно возникают в области локтевого и коленного сустава. Септический бурсит отличается от септического артрита тем, что флуктуирующая припухлость расположена поверхностно, движения в суставе безболезненны (за исключением максимального сгибания и разгибания). В большинстве случаев заболеванию предшествует травма данной области или профессиональные перегрузки (например

поражение коленного сустава у горничных или локтевого сустава у стенографисток). Самый частый возбудитель — *Staph. aureus*. Принципы лечения аналогичны применяемым в терапии септического артрита. При отсутствии сопутствующих заболеваний лечение проводят амбулаторно (например диклоксациллином, 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10 сут). Больным, предрасположенным к бурситу вследствие особенностей профессии, следует рекомендовать профилактические меры (например ношение наколенника).

VI. **Лаймская болезнь** вызывается спирохетами *Borrelia burgdorferi*, переносимыми клещами. Артриту обычно предшествует эритематозная кольцевидная сыпь (хроническая мигрирующая эритема). Могут отмечаться рецидивирующие полиартралгии или олигоартрит, обычно с поражением коленных суставов. Количество лейкоцитов в синовиальной жидкости — около 25 000 в 1 мкл, преобладают нейтрофилы. Болезнь может осложняться менингоэнцефалитом и нарушениями внутрисердечной проводимости. Показаны антибиотики (см. гл. 13). Для симптоматического лечения артрита применяют НПВС.

Синовит, вызываемый кристаллами

Отложение микрокристаллов в суставах и околосуставных тканях лежит в основе **подагры, псевдоподагры и апатитной болезни.** Достоверный диагноз подагры и псевдоподагры устанавливают с помощью поляризационной микроскопии — при обнаружении в синовиальной жидкости кристаллов, фагоцитированных нейтрофилами. Кристаллы уратов — диагностический признак подагры — имеют игольчатую форму и сильное отрицательное двойное лучепреломление. Кристаллы пирофосфата кальция дигидрата, выявляемые при псевдоподагре, имеют разнообразную форму и характеризуются слабым положительным двойным лучепреломлением. Комплексы, содержащие гидроксиапатит (специфичные для апатитной болезни), а также комплексы, содержащие основные соли кальция и фосфора, могут быть выявлены только с помощью электронной микроскопии и масс-спектроскопии; в большинстве случаев поражение суставов, вызываемое этими кристаллами, определяют по клиническим признакам.

I. **Артрит при первичной подагре** — следствие гиперурикемии, развивающейся при замедленном выведении (90% случаев) либо при избыточном синтезе (10% случаев) мочевой кислоты. Кристаллы уратов могут откладываться в суставах, подкожной клетчатке (тофусы) и почках. Подагра чаще возникает у мужчин; у женщин развитие заболевания до менопаузы, как правило, сопряжено с наличием подагры в семье. Выделяют следующие фазы заболевания: (1) бессимптомная гиперурикемия, (2) острый артрит, (3) межприступный период и (4) хронический артрит.

А. **Бессимптомная гиперурикемия** (уровень мочевой кислоты в крови у мужчин > 8 мг%, у женщин > 7 мг%) выявляется примерно у 5% мужчин в США. У 5–10% из них возникает острый подагрический артрит. Лекарственная терапия при бессимптомной гиперурикемии рекомендуется далеко не всегда, так как риск неблагоприятного исхода невелик, а опасность побочных эффектов и расходы, связанные с лечением, значительны (*Am. J. Med.* 82:421, 1987).

Б. **Острый подагрический артрит** характеризуется приступообразной мучительной болью, обычно в одном из суставов стопы или голено-

Таблица 24-2. Нестероидные противовоспалительные средства

Международное название	Доза в таблетке (мг)	Начальная доза (мг)	Максимальная суточная доза (мг)
Салицилаты			
Аспирин[а]	325	650–1300 каждые 4–6 ч	[б]
	500	1000 каждые 6–8 ч	[б]
	800	1600 каждые 12 ч	[б]
Магния салицилат[а]	600	600–1200 3–4 раза/сут	[б]
	545	545–1090 3–4 раза/сут	[б]
Салсалат	500	1000 2 раза/сут – 1500 3 раза/сутки	[б]
Холин-салицилат	1 ч. л. = 870		[б]
Холинтрисалицилат магния[а]	500, 750, 1000 1 ч. л. = 500	1000–1250 2 раза/сут	[б]
НПВС — не салицилаты			
Диклофенак	25, 50, 75	50–75 2 раза/сут	200
Дифлунизал	250, 500	250 2 раза/сут	1500
Ибупрофен	400, 600, 800	400 4 раза/сут	3200
Индометацин	25, 50, 75	25 3–4 раза/сут	200
Кетопрофен	50, 75	75 3 раза/сут	300
Меклофенамат	50, 100	50 3–4 раза/сут	400
Напроксен[а]	250, 375, 500	250–500 2 раза/сут	1250
Напроксен натрия	275	275 каждые 6–8 ч	1375
Пироксикам	10, 20	20 1 раз/сут	20
Сулиндак	150, 200	150–200 2 раза/сут	400
Толметин натрия	200, 400, 600	400 3 раза/сут	1600
Фенопрофен	200, 300, 600	300–600 4 раза/сут	3200
Флурбипрофен	50, 100	50–100 3 раза/сут	300
	75	75 1 раз/сут	200
	50	50 2 раза/сут	200
Фенилбутазон	100	100 3 раза/сут	600
Этодолак	200, 300	400 2–3 раза/сут	1200

[а] Выпускается также в виде суспензии.
[б] Доза рассчитывается на основании определения уровня салицилатов в крови.
ч. л. – чайная ложка.

стопном суставе. Изредка заболевание начинается с полиартрита, имитируя РА. Обычно приступы отделены друг от друга периодами полного благополучия, длящимися месяцы и годы. Обострения могут провоцироваться хирургическими вмешательствами, обезвоживанием, голоданием, перееданием и чрезмерным употреблением алкоголя. Самостоятельно приступ обычно стихает за несколько суток, лечение может укоротить его до нескольких часов. В 30% случаев уровень мочевой кислоты в крови остается нормальным; в любом случае не следует пытаться его понизить до окончания приступа. Если в дальнейшем планируют применить средства, снижающие уровень мочевой кислоты в крови, необходимо одновременно назначить колхицин в небольшой дозе для предупреждения рецидивов артрита.

1. **НПВС** эффективны при остром подагрическом артрите, хотя действие наступает только через 12–24 ч (см. табл. 24-2). Лечение начинают с высоких доз с последующим быстрым (в течение 2–8 сут) снижением. Например, индометацин внутрь назначают в первые 2 сут по 50 мг каждые 6 ч, затем в течение 3 сут – по 50 мг каждые 8 ч, далее на протяжении еще 2–3 сут – по 25 мг каждые 8 ч. НПВС пролонгированного действия при остром подагрическом артрите не рекомендуются. Простота применения и хорошая переносимость НПВС позволяют считать их **препаратами выбора** для большинства больных.
2. **Колхицин** наиболее эффективен в первые 12–24 ч приступа, эффект наступает через 6–12 ч. Препарат назначают внутрь или в/в.
   а. **Колхицин внутрь** эффективен, но часто приводит к серьезным желудочно-кишечным расстройствам. Схема лечения: первый прием – 1–1,2 мг, затем 0,5–0,6 мг каждые 1–2 ч либо 1–1,2 мг каждые 2 ч до прекращения приступа, проявления токсического действия на желудочно-кишечный тракт или общей дозы 6 мг. При болезнях печени и почек назначают меньшие дозы. Если лечение колхицином необходимо продолжить после прекращения приступа, доза не должна превышать 1,8 мг/сут.
   б. **Колхицин в/в** действует быстрее, чем при приеме внутрь. Желудочно-кишечные нарушения возникают реже, но возрастает риск миопатии, нейропатии и угнетения кроветворения. В/в введение особенно показано, если приступ возникает после хирургического вмешательства и прием лекарственных средств внутрь невозможен. Быстрый эффект от в/в введения колхицина довольно специфичен для артритов, вызываемых кристаллами. Препарат растворяют в 10–20 мл воды для инъекций или физиологического раствора и вводят медленно, в течение 3–5 мин. Необходимо убедиться в свободном поступлении колхицина в вену: попадание препарата в окружающие ткани вызывает некроз. **Колхицин нельзя смешивать с 5% глюкозой,** так как при этом образуется осадок. Начальная доза – 2 мг; при необходимости через 6 ч вводят еще 1–2 мг. Общая доза колхицина в/в не должна превышать 4 мг. Дозу препарата следует уменьшать у пожилых, после длительного приема колхицина внутрь, а также при почечной и печеночной недостаточности (*J. Rheumatol.* 15: 495, 1988). В течение следующих 7 сут колхицин нельзя назначать ни внутрь, ни в/в.
3. **Глюкокортикоиды** применяют, если колхицин и НПВС противопоказаны или неэффективны. Преднизон назначают по 40–60 мг 1 раз в сутки до прекращения приступа, затем дозу быстро снижают

до полной отмены. Внутрисуставное введение глюкокортикоидов также эффективно, но необходимость в нем возникает редко.

В. Межприступные периоды вначале продолжаются месяцы и годы, на фоне видимого благополучия. Со временем приступы острого артрита становятся более частыми, промежутки между ними сокращаются, может развиться хронический подагрический артрит с деформациями суставов. Если обострения артрита нечасты и уровень мочевой кислоты в крови остается нормальным, лечения в межприступный период не требуется. При более частых приступах подагры профилактически можно назначить колхицин (0,5–0,6 мг внутрь 1–2 раза в сутки). Противопоказаны диуретики, аспирин (замедляет выведение уратов), алкоголь, длительное голодание и продукты, богатые пуринами (мучные сладости, сардины, анчоусы, печень и почки). При частых приступах артрита, заболеваниях почек, стойкой гиперурикемии и гиперурикозурии показано снижение уровня мочевой кислоты в крови. **За несколько суток до применения гипоурикемических препаратов следует назначать колхицин (0,5–0,6 мг внутрь 2 раза в сутки), чтобы предупредить развитие острого артрита.** Колхицин – единственный препарат, способный предотвращать приступы подагрического артрита, НПВС этим свойством не обладают. Если в течение 6–8 нед после нормализации уровня мочевой кислоты острый артрит не развился, колхицин можно отменить.

1. Эффективное гипоурикемическое средство – ингибитор ксантиноксидазы **аллопуринол.**
   - **а. Схема лечения.** Начальная доза аллопуринола – 300 мг внутрь 1 раз в сутки. При нарушении функции печени или почек аллопуринол назначают в меньшей дозе. Это связано с тем, что в печени аллопуринол превращается в активный метаболит – оксипуринол, который выводится почками (период полувыведения – 30 ч). Каждые 2–4 нед суточную дозу уменьшают на 100–200 мг до минимальной поддерживающей, обеспечивающей нормальный уровень мочевой кислоты в крови. Одновременное применение урикозурических средств не обязательно, хотя способно ускорить рассасывание тофусов. Если во время лечения аллопуринолом острый подагрический артрит все же развивается, дозу аллопуринола не меняют, но дополнительно назначают средства для лечения приступа.
   - **б. Побочные эффекты.** Чаще всего (до 5% случаев) отмечаются реакции гиперчувствительности – от умеренной кожной сыпи до диффузного эксфолиативного дерматита с лихорадкой, эозинофилией, нарушением функции печени и почек. Риск максимален у больных с умеренной почечной недостаточностью, принимающих диуретики. **В тяжелых случаях эти осложнения могут угрожать жизни** и требуют назначения глюкокортикоидов. При приеме аллопуринола повышен риск кожных реакций на ампициллин. Иногда развиваются желудочно-кишечные расстройства. Аллопуринол может усиливать действие непрямых антикоагулянтов. Кроме того, он тормозит метаболизм 6-меркаптопурина и азатиоприна, поэтому дозы их при приеме аллопуринола уменьшают на 60–75%.
2. **Урикозурические средства** снижают урикемию, блокируя канальцевую реабсорбцию мочевой кислоты в почках. Перед назначением этих средств в течение 24 ч определяют клиренс креатинина и экскрецию мочевой кислоты. Урикозурические препараты неэф-

фективны, если клубочковая фильтрация меньше 50 мл/мин, и противопоказаны при резко повышенной почечной экскреции мочевой кислоты (≥ 800 мг/сут). Усиление экскреции мочевой кислоты повышает риск образования уратных камней, который можно уменьшить назначением обильного питья и ощелачиванием мочи. Если несмотря на лечение урикозурическими средствами развивается острый приступ подагры, их прием следует продолжить и дополнительно назначить препараты для лечения приступа.

а. Пробенецид полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте и выделяется с мочой, период полувыведения — 6—12 ч. Начальная доза препарата — 500 мг внутрь 1 раз в сутки. В дальнейшем суточную дозу можно повышать на 500 мг каждую неделю до нормализации уровня мочевой кислоты в крови или до тех пор, пока суточное выведение мочевой кислоты с мочой не превысит 800 мг. Максимальная доза — 3000 мг/сут. Обычно достаточно 1—1,5 г пробенецида в сутки (в 2—3 приема). При лечении пробенецидом не следует назначать салицилаты, которые ослабляют действие этого препарата. Пробенецид замедляет почечную экскрецию пенициллина, индометацина и производных сульфонилмочевины. Побочные действия минимальны: аллергическая кожная сыпь, умеренные желудочно-кишечные нарушения, приливы и головокружение. Редкие осложнения — гемолитическая анемия (у больных с дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы) и пептические язвы.

б. Сульфинпиразон обладает сходной с пробенецидом эффективностью и переносимостью, но может тормозить функцию тромбоцитов. Начальная доза — 50 мг 2 раза в сутки. В дальнейшем дозу увеличивают на 100 мг/сут еженедельно до нормализации уровня мочевой кислоты в крови. Максимальная доза составляет 800 мг/сут. В большинстве случаев достаточно 300—400 мг/сут (в 3—4 приема).

Г. Хронический подагрический артрит — результат длительной гиперурикемии. Повторные приступы артрита и образование тофусов в суставах приводят к костным эрозиям, изменению формы суставных поверхностей и нарушению подвижности суставов. В этих случаях применяют комбинированную терапию: колхицин, 0,5—0,6 мг внутрь 2 раза в сутки для предупреждения атак артрита, НПВС — для уменьшения воспаления, аллопуринол или урикозурические средства — для рассасывания тофусов. Лечение включает физиотерапию, лечебную физкультуру, а также хирургическую коррекцию.

II. Вторичная подагра, как и первичная, возникает вследствие нарушения экскреции мочевой кислоты или ее избыточной продукции. Причиной торможения почечной экскреции мочевой кислоты могут быть заболевания почек, прием диуретиков, аспирина в малых дозах, никотиновой кислоты, циклоспорина и этанола. При почечной недостаточности острый подагрический артрит возникает редко. Гиперурикемии способствуют также голодание, обезвоживание, лактацидоз, диабетический кетоацидоз, преэклампсия, злоупотребление алкоголем. Повышенная продукция мочевой кислоты наблюдается при миело- и лимфопролиферативных заболеваниях, гемолитической анемии, эритремии и врожденных цианотических пороках сердца. Лечение вторичной подагры заключается в воздействии на основное заболевание и применении аллопуринола.

III. Псевдоподагра развивается, когда кристаллы пирофосфата кальция дигидрата, отложившиеся в костной и хрящевой ткани суставов, проникают

в синовиальную жидкость и вызывают острое воспаление. **Факторы риска** этого заболевания — пожилой возраст, выраженный остеоартроз, нейропатические заболевания суставов, подагра, гиперпаратиреоз, гемохроматоз, сахарный диабет, гипотиреоз, гипомагниемия и низкая активность фосфатаз в крови. У 75% больных псевдоподагрой при рентгенографии суставов обнаруживается хондрокальциноз, однако этот симптом неспецифичен. Псевдоподагра может проявляется острым моно- или олигоартритом, имитирующим подагру, либо хроническим поражением суставов, напоминающим РА и остеоартроз. Хотя в процесс могут быть вовлечены любые суставы, покрытые синовиальной оболочкой, обычно поражается коленный сустав. Острые приступы псевдоподагры могут провоцироваться обезвоживанием, сопутствующими острыми заболеваниями и хирургическими вмешательствами (особенно паратиреоэктомией). Терапия выбора — короткие курсы НПВС в высоких дозах (см. табл. 24-2). Колхицин внутрь или в/в также устраняет приступы; он применяется в тех же дозах, что и при приступе подагры. Длительное применение колхицина в поддерживающих дозах позволяет снизить частоту рецидивов артрита. Кроме того, быстрый эффект дает удаление синовиальной жидкости из воспаленного сустава, особенно в сочетании с внутрисуставным введением глюкокортикоидов.

IV. **Апатитная болезнь** может проявляться периартритом или тендинитом, особенно у больных с хронической почечной недостаточностью. Изредка возникает олигоартрит; апатитную болезнь следует подозревать в тех случаях, когда при обычном исследовании синовиальной жидкости не выявляются кристаллы. Возможно развитие эрозивного артрита, особенно при поражении плечевого сустава («милуокское плечо»). Апатитную болезнь лечат так же, как псевдоподагру.

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит — системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся воспалением синовиальной ткани в симметричных суставах; в крови обычно выявляется ревматоидный фактор. Внесуставные проявления включают (в порядке убывания частоты): (1) ревматоидные узелки, (2) фиброзирующий альвеолит, (3) серозиты и (4) васкулиты. Особый вариант заболевания — **синдром Фелти** — сочетание РА, спленомегалии и нейтропении с повышенным риском рецидивирующих инфекций и хронических язв голеней. У части больных РА наблюдается **синдром Шегрена** — секреторная недостаточность экзокринных желез с развитием «сухого» синдрома (сухость рта и глаз), увеличением околоушных желез, кариесом зубов и частыми бронхитами. Течение артрита при РА вариабельно, но имеет тенденцию к хронизации и прогрессированию. У большинства больных эффективны различные сочетания лекарственных средств с реабилитационными и хирургическими методами. Цели терапии: (1) подавить воспаление суставов и других тканей, (2) предотвратить деформацию и сохранить функцию суставов и скелетных мышц, и (3) устранить значительные повреждения суставов для уменьшения боли и улучшения функции. **При явном преобладании воспаления одного сустава следует исключить инфекционный генез его поражения.** РА предрасполагает к инфекционному артриту; среди причин смерти больных РА это осложнение составляет 20—30% (*Am. J. Med.* 88:503, 1990).

I. Медикаментозное лечение

А. НПВС (см. табл. 24-2), в том числе салицилаты, являются ингибиторами простагландин-синтетазы. Все НПВС обладают жаропонижающим, анальгетическим и противовоспалительным действием и могут применяться при РА. Чувствительность больных к НПВС индивидуальна: если один препарат, примененный в полной дозе в течение 2—3 нед, оказался неэффективным, следует назначить другой.

Основные проявления побочного действия НПВС — диспепсия и тошнота, реже — головная боль, шум в ушах, головокружение и дезориентация. **Местное раздражающее действие НПВС на желудочно-кишечный тракт** может быть уменьшено путем их приема после еды или использования таблеток, покрытых оболочкой. Однако все НПВС оказывают действие на слизистую желудка, поскольку повышают проницаемость мембран клеток для соляной кислоты. Применение мизопростола, синтетического аналога простагландина, снижает риск язв желудка, индуцированных приемом НПВС (*Lancet* 2:1277, 1988).

Все НПВС обратимо тормозят агрегацию тромбоцитов (за исключением аспирина, который необратимо угнетает эту функцию тромбоцитов) и потому должны с осторожностью применяться при кровоточивости и одновременном приеме варфарина (*Br. J. Rheumatol.* 28:46, 1989). Возможно преходящее повышение активности аминотрансфераз в крови. Следует избегать назначения НПВС за исключением неацетилированных салицилатов (см. табл. 24-2) при гиперчувствительности к аспирину (бронхиальная астма, ангионевротический отек, крапивница, полипоз носа).

Токсическое поражение почек, в частности острая почечная недостаточность, нефротический синдром и острый интерстициальный нефрит, отмечается редко. Несколько чаще развивается преренальная азотемия с повышением уровня креатинина в крови и гиперкалиемией, в первую очередь у больных с исходными нарушениями функции почек (*N. Engl. J. Med.* 310:563, 1984). Поэтому во время лечения рекомендуется периодически исследовать функцию почек, особенно у пожилых. НПВС противопоказаны больным с острой почечной и печеночной недостаточностью, а при хронических заболеваниях этих органов НПВС назначают с осторожностью. НПВС способны также вызывать задержку натрия, отеки, усиливать застойную сердечную недостаточность и снижать эффективность гипотензивных средств. Сообщалось и о других побочных реакциях: разнообразных формах кожной сыпи, заболеваниях крови и асептическом менингите. Одновременное назначение нескольких НПВС обычно не рекомендуется, однако дополнительный прием на ночь препарата длительного действия может уменьшить утреннюю скованность. Препараты длительного действия удобны, но должны назначаться с осторожностью больным пожилого возраста. Все НПВС противопоказаны во время беременности и кормления грудью. Особенности применения отдельных НПВС следующие.

1. **Салицилаты.** Сочетание аспирина с другими препаратами (фенацетином, антигистаминными средствами, ацетаминофеном, кофеином) не повышает его эффективности, но увеличивает риск побочного действия. Сывороточный уровень салицилатов подвержен значительным индивидуальным колебаниям. Максимальный противовоспалительный эффект отмечается при концентрации 20—30 мг%. В этом случае даже небольшое повышение дозы препарата приводит к дальнейшему увеличению его концентрации в крови.

Дальнейшее повышение концентрации (> 40 мг%) приводит к синдрому салицилизма, который характеризуется нарушениями кислотно-основного равновесия, шумом в ушах, некардиогенным отеком легких, лихорадкой, комой и в конечном итоге — резкой дегидратацией, почечной недостаточностью и шоком (см. гл. 26). У детей и пожилых начальные признаки салицилизма не всегда заметны, поэтому целесообразно периодически определять у них уровень салицилатов в крови. Такие исследования полезны также для проверки соблюдения режима приема и диагностики скрытого салицилизма (*J. Rheumatol.* 11:457, 1984).

Салицилаты относительно противопоказаны при гиперурикемии, так как в небольших дозах (1,0–2,5 г/сут) замедляют выведение мочевой кислоты; большие дозы (3–5 г/сут) обладают противоположным, урикозурическим действием). Салицилаты снижают эффективность пробенецида и сульфинпиразона и не должны назначаться совместно с ними. **Неацетилированные салицилаты** (салицилат магния, холин-салицилат, холинтрисалицилат магния и салсалат) столь же эффективны, как и аспирин, но оказывают меньшее побочное действие на желудочно-кишечный тракт и рекомендуются при аллергии к аспирину (*Br. Med. J.* 1:67, 1975).

2. **Индометацин** — одно из наиболее эффективных НПВС, но он вызывает головную боль более чем у 10% больных. Возможны и другие симптомы поражения ЦНС (особенно у пожилых) — головокружение, дезориентация, галлюцинации и даже судороги.
3. **Сулиндак** в меньшей степени, чем другие НПВС, нарушает почечный кровоток, но тем не менее должен с осторожностью применяться при любых нарушениях функции почек.
4. **Меклофенамат натрия** часто вызывает диарею.
5. **Фенилбутазон** при длительном применении может вызвать угнетение кроветворения (лейкопению, агранулоцитоз, тромбоцитопению, апластическую анемию) и язву желудка. Кроме того, фенилбутазон увеличивает протромбиновое время у больных, принимающих варфарин, и может усиливать действие пероральных гипогликемизирующих средств.

Б. Глюкокортикоиды не приводят к излечению РА и, вероятно, не влияют на его прогрессирование, тем не менее они оказывают наиболее сильное противовоспалительное действие. К сожалению, если системное применение глюкокортикоидов уже начато, их редко удается отменить, не вызвав обострения.

1. **Показания** к системному применению глюкокортикоидов.
   - **а.** Сохранение синовита многих суставов несмотря на адекватную терапию НПВС и препаратами, замедляющими прогрессирование РА (см. п. **I.В**).
   - **б.** Выраженные общие (лихорадка и снижение веса) и внесуставные (анемия, васкулит, эписклерит, плеврит) проявления.
   - **в.** Иногда глюкокортикоиды назначают при резком нарушении функции суставов, до развития эффекта средств, замедляющих прогрессирование РА (см. п. **I.В**).
2. **Метаболизм** — см. разд. «Системная красная волчанка», п. **II.Б**.
3. **Системное применение.** Если нет угрозы жизни, глюкокортикоиды назначают через день. Такая альтернирующая схема лечения позволяет снизить частоту побочных эффектов, за исключением катаракты и остеопении. Общую двухдневную дозу дают утром каждые 48 ч, используя препараты короткого действия (см. табл.

24-3). Обычно достаточно 10—15 мг преднизона внутрь через день. У некоторых больных в день, когда они не принимают глюкокортикоиды, симптомы усиливаются. Таким больным показан ежедневный прием преднизона, 5—10 мг 1 раз в сутки.

4. **Внутрисуставное введение** показано при поражении одного или нескольких суставов (препараты, их дозировка и применение — см. разд. «Пункции суставов»). Эффект внутрисуставного введения стероидов может сохраняться от нескольких суток до нескольких месяцев. Этот метод позволяет прекратить системное применение глюкокортикоидов.
5. **Противопоказания и побочные эффекты** — см. разд. «Системная красная волчанка», п. **II.Г**.

В. Средства, замедляющие прогрессирование ревматоидного артрита тормозят развитие костных эрозий и деструкцию хрящей суставов. Этим они отличаются от НПВС, которым свойственен только симптоматический эффект. Препараты данной группы характеризуются медленным началом действия, значительной токсичностью и должны применяться под руководством опытного ревматолога. **Показания:** (1) активный синовит, не поддающийся лечению НПВС; (2) быстрое прогрессирование артрита с развитием эрозий.

1. **Метотрексат,** антагонист фолиевой кислоты, относительно недавно занял место среди других средств обсуждаемой группы. Многие ревматологи рассматривают его как препарат первого ряда. Метотрексат эффективен также при псориатическом артрите, а при синдроме Фелти снижает выраженность лейкопении.
   - **а. Метаболизм.** Препарат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, причем абсорбция пропорциональна дозе. В печени метотрексат превращается в активные метаболиты, которые выделяются с мочой.
   - **б. Схемы лечения.** Начальная доза для приема внутрь составляет обычно 7,5 мг и принимается вся сразу **один раз в неделю.** Метотрексат применяют также парентерально (в/м или в/в). Побочные эффекты зависят от дозы и от длительности лечения. Эффект обычно наблюдаются к 4—8 нед лечения, т. е. значительно быстрее, чем при использовании других средств, замедляющих прогрессирование РА. Если через 6—8 нед эффекта нет, дозу увеличивают. Каждую следующую неделю ее повышают на 2,5 мг (но не более 20 мг/нед), пока не будет отмечено улучшение. Если улучшение значительно и при этом не возникает побочных эффектов, терапию метотрексатом можно продолжать неопределенно долго, подобрав минимальную эффективную дозу. После отмены препарата через 4—6 нед происходит обострение РА; ремиссии отмечаются очень редко.
   - **в. Противопоказания и побочные эффекты.** В связи с тератогенностью метотрексат нельзя применять во время беременности. Препарат противопоказан при значительных нарушениях функции печени и почек. Основные побочные эффекты: желудочно-кишечные нарушения, угнетение кроветворения, поражение печени и аллергический пневмонит. Анализ крови с определением числа тромбоцитов в первые 3—4 мес лечения следует выполнять ежемесячно и затем каждые 6—8 нед. Предвестником тяжелой цитопении может быть появление макроцитоза (*Arthritis Rheum.* 32:1592, 1989). Определяют также активность аминотрансфераз, хотя остается неясным, отражают ли эти показатели выражен-

Таблица 24-3. Глюкокортикоиды

Международное название	Эквивалентная дозировка (мг)	Обычная начальная доза (мг/сут)	
		Нетяжелое течение	Тяжелое течение
Короткого действия			
Гидрокортизон[а] (кортизол)	20	80–160	
Кортизон[а]	25	100–200	
Преднизон[а]	5	20–40	60–100
Преднизолон[а]	5	20–40	60–100
Метилпреднизолон[а]	4	16–32	48–80[б]
Средней длительности действия			
Триамцинолон[а]	4	16–32	48–80
Параметазон	2	8–16	24–40
Длительного действия			
Дексаметазон[а]	0,75	3–6	9–15
Бетаметазон[а]	0,6	2,4–4,8	7,2–12,0

[а] Существуют лекарственные формы для парентерального введения. Дозы препаратов, используемые для приема внутрь и для парентерального введения, примерно одинаковы.
[б] Парентеральное введение больших доз используется при тяжелом течении заболеваний (см. разд. «Системная красная волчанка», пп. **II.B.2** и **II.Г.7**).

ность гепатотоксического действия. Все же стойкое повышение активности аминотрансфераз и снижение уровня альбумина рассматривается как признак поражения печени, показание к биопсии и отмене метотрексата. Некоторые авторы рекомендуют повторные биопсии печени после приема каждых 2–4 г метотрексата (*Am. J. Med.* 90:711, 1991). Риск гепатотоксического действия метотрексата резко возрастает под влиянием алкоголя. У больных с предшествующими паренхиматозными заболеваниями легких повышен риск пневмонита, поэтому их предупреждают о необходимости срочно обратиться к врачу при появлении новых легочных симптомов. Уменьшению побочного действия на желудочно-кишечный тракт способствует дробный прием (распределение дозы на 2–3 приема, разделенных 12-часовым интервалом). Описаны также другие осложнения: стоматит, выпадение волос, головная боль и кожная сыпь. Прием фолиевой кислоты позволяет уменьшить токсическое действие метотрексата, не снижая лечебного эффекта (*Arthritis Rheum.* 33:9, 1990).

2. **Соли золота,** если они хорошо переносятся, вызывают значительное улучшение примерно у половины больных РА. Препараты золота эффективны также при ювенильном ревматоидном артрите, псориатическом артрите и синдроме Фелти.
   а. Метаболизм. Препараты для парентерального введения (водорастворимые соли золота) при в/м введении быстро всасываются, максимальная концентрация в плазме достигается через несколько часов. Соли золота откладываются преимущественно

в ретикулоэндотелиальной системе (печени и селезенке), почечных канальцах, а также в очагах воспаления, например в синовиальной оболочке. Выделяются очень медленно, преимущественно почками; 60% каждой дозы задерживается в организме по крайней мере в течение 1 нед. При приеме внутрь всасывается лишь 25% золота, остальное выводится с мочой и калом. По достижении равновесной концентрации препарата (приблизительно через 3 мес лечения) период полувыведения золота, принимаемого внутрь, — около 8 сут.

б. Дозы и схемы лечения

1) **Препараты золота для парентерального применения** вводят в/м глубоко. Ауротиомалат натрия — водорастворимый препарат золота, ауротиоглюкоза — суспензия, и потому всасывается медленнее. Предпочтение отдается последнему препарату, начальная доза для взрослых — 50 мг. Лечение ауротиомалатом натрия рекомендуется начинать с небольшой пробной дозы во избежание нитритоподобных реакций (см. п. **В.2.г.4)**). Если пробная доза переносится хорошо, препарат назначают в дозе 50 мг 1 раз в неделю.
2) **Препарат золота для приема внутрь** (ауранофин) несколько менее эффективен, чем парентеральные препараты, но лучше переносится. Начальная доза — 3 мг внутрь 2 раза в сутки.

в. Эффект развивается постепенно и обычно отмечается не ранее, чем через 3—6 мес, независимо от пути введения. Поэтому при назначении препаратов золота прием НПВС продолжают; их постепенная отмена производится только после того, как разовьется лечебное действие солей золота. Препараты золота для **парентерального введения** назначают 1 раз в неделю до общей дозы, равной приблизительно 1000 мг. Если по достижении этой дозы улучшения не отмечается, препарат отменяют. Если же после введения общей дозы 800—1000 мг, улучшение наступило, то переходят к постепенному удлинению интервалов между инъекциями (минимальная частота введения 50 мг 1 раз в 4 нед). В случае обострения следует вернуться к прежнему режиму. После отмены препаратов золота в течение нескольких ближайших месяцев часто развивается обострение заболевания, причем возобновление терапии может не дать эффекта. Поэтому лечение препаратами золота, если оно эффективно и хорошо переносится, продолжают неопределенно долго (1 инъекция в месяц). После достижения ремиссии некоторых больных удается перевести на прием ауранофина. Часто после нескольких лет успешного лечения синовит все же рецидивирует, тогда нужно переходить к другим лекарственным средствам. **Ауранофин** назначают по 3 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 6 мес. В дальнейшем при отсутствии эффекта дозу увеличивают до 3 мг 3 раза в сутки и продолжают лечение еще 3 мес. После этого, если улучшения не наступило, препарат отменяют; если лечение эффективно, прием ауранофина в дозе 6—9 мг/сут продолжают неопределенно долго.

г. Противопоказания и побочные эффекты. Препараты золота противопоказаны при аллергии и токсических реакциях в анамнезе. При значительном нарушении функции печени и почек препараты золота противопоказаны. Из-за побочных эффектов препараты золота отменяют приблизительно у 30% больных при

парентеральном лечении и у 10% — при приеме внутрь. С другой стороны, неэффективность лечения служила причиной прекращения его только у 10% больных, получавших препараты золота парентерально, и 18% больных, принимавших ауранофин (*Arthritis Rheum.* 33:1449, 1990). Побочные эффекты могут развиваться в любой период лечения.

1) **Дерматит** — наиболее частое побочное действие парентеральных препаратов золота. Кожным изменениям нередко предшествует зуд и эозинофилия. Кожная сыпь может сопровождаться стоматитом, который иногда возникает и вне связи с дерматитом. При развитии указанных побочных явлений введение золота на время прекращают; после их стихания вводят небольшую пробную дозу, и если при этом не возникает рецидива осложнений, то лечение возобновляют с использованием уменьшенной дозы (например 25 мг). В дальнейшем — при хорошей переносимости — можно вернуться к первоначальной схеме.
2) **Поражение почек** («золотая нефропатия») проявляется протеинурией; частота этого осложнения достигает 25% при парентеральном введении солей золота и только 1% — при лечении ауранофином. Поэтому анализ мочи рекомендуется проводить перед каждой инъекцией препаратов золота, а при терапии ауранофином — 1 раз в месяц. При возникновении протеинурии необходимо определить суточную потерю белка с мочой. Если протеинурия превышает 1,5 г/сут, терапию следует прекратить. Протеинурия сохраняется 12—18 мес; развитие стойкой почечной недостаточности наблюдается редко. Иногда может отмечаться микрогематурия, но и в этих случаях поражение почек обычно не прогрессирует.
3) **Угнетение кроветворения.** Наиболее серьезные осложнения при парентеральном введении препаратов золота — это тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз и апластическая анемия. В первые месяцы терапии анализ крови с определением числа тромбоцитов следует проводить каждые 1—2 нед. Если в первые 3—4 мес нарушения отсутствуют, то в дальнейшем анализы крови проводят с интервалом в 2—4 нед, а позже — каждые 6—8 нед. Возобновлять лечение препаратами золота после развития цитопении не следует. При лечении ауранофином цитопения возникают реже, анализы крови проводят 1 раз в месяц.
4) **Нитритоподобные реакции** характеризуются приливами, повышенным потоотделением, головокружением и обмороками, возникающими через несколько минут после инъекции препарата золота (обычно водорастворимого ауротиомалата натрия). Эти явления, как правило, проходят самостоятельно, их можно избежать, используя препарат на масляной основе — ауротиоглюкозу.
5) **Желудочно-кишечные нарушения** характерны для ауранофина (частота достигает 50%) и редки при парентеральном введении препаратов золота. Диарея, боли в животе, тошнота и рвота могут быть устранены симптоматическими средствами, но обычно требуется либо снижение дозы ауранофина, либо его отмена и переход на парентеральное введение препаратов золота.

6) **Редкие побочные эффекты** — обратимая холестатическая желтуха, диффузное поражение легких, нейропатия и колит.

3. **Пеницилламин** по эффективности и переносимости близок к препаратам золота. Однако традиционно его используют лишь при неэффективности или непереносимости препаратов золота.
   а. **Метаболизм.** Пеницилламин быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и выделяется с мочой.
   б. **Дозы и схема лечения.** Пеницилламин применяют внутрь 1–2 раза в сутки между приемами пищи (чтобы избежать связывания препарата с металлами, входящими в состав пищевых продуктов). Переносимость зависит как от дозы, так и от скорости ее повышения. Лечение начинают с 250 мг внутрь 1 раз в сутки. Каждые 4–6 нед дозу повышают на 125–250 мг/сут до достижения эффекта или до суточной дозы 1000 мг.
   в. **Улучшение** наступает обычно через 3–6 мес; на этот срок назначают НПСВ. При эффективности лечения и отсутствии побочных эффектов терапию пеницилламином в поддерживающих дозах продолжают неопределенно долго. **Назначать вместе препараты золота и пеницилламин нельзя из-за возрастания риска токсического действия на почки и кроветворение.**
   г. **Противопоказания и побочные эффекты.** Побочные эффекты наблюдаются более чем в 50% случаев, необходимость в отмене препарата возникает у 20–30% больных. Аллергия к пенициллину не предвещает повышенной чувствительности к пеницилламину, проведение кожных тестов не рекомендуется. **Пеницилламин — тератоген и не должен применяться во время беременности.**
      1) **Дерматит** — наиболее частое побочное действие. Генерализованные кожные высыпания и стоматит развиваются в течение первых недель терапии. Они обычно проходят после отмены препарата и могут не возобновляться после повторного назначения пеницилламина в меньшей дозе. Кожная сыпь, возникающая после нескольких месяцев терапии, часто сопровождается зудом, может напоминать пузырчатку и, как правило, вынуждает прекращать лечение пеницилламином навсегда. Если сыпи сопутствует лихорадка, возобновлять прием препарата также не следует.
      2) **Угнетение кроветворения** проявляется лейкопенией, тромбоцитопенией, агранулоцитозом и апластической анемией. Анализ крови с определением числа тромбоцитов следует проводить каждые 2 нед в первые 3–4 мес и ежемесячно в дальнейшем. Поскольку цитопения иногда развивается очень быстро, необходимо, чтобы больные знали ее проявления.
      3) **Протеинурия,** обусловленная мембранозной нефропатией, возникает почти у 15% больных. Реже встречается гематурия. Анализы мочи нужно проводить ежемесячно. Поражение почек обычно возникает после 6–12 мес лечения и может сохраняться до 2 лет после отмены пеницилламина. Если протеинурия превышает 2 г/сут, препарат следует отменить. Протеинурия служит противопоказанием для увеличения дозы пеницилламина.
      4) **Другие побочные эффекты.** В редких случаях развиваются **аутоиммунные синдромы:** миастения, сахарный диабет, синдром Гудпасчера, полимиозит, СКВ и фиброзирующий альвео-

лит. После отмены препарата указанные нарушения, как правило, сходят на нет. В первые месяцы лечения может возникать преходящее изменение вкусовых ощущений, исчезающее несмотря на продолжение приема препарата. Частота тошноты и диспепсии достигает 15%. Сообщалось о развитии холестатической желтухи, повышенной ранимости кожи и нарушении заживления ран.

4. **Гидроксихлорохин** — антималярийный препарат с умеренным противовоспалительным действием, способный замедлять прогрессирование РА. Эффективен также при дискоидной и системной красной волчанке.
   а. **Показания.** Гидроксихлорохин показан больным с РА умеренной тяжести, у которых НПВС недостаточно эффективны, а препараты золота и пеницилламин противопоказаны.
   б. **Метаболизм.** Гидроксихлорохин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте и откладывается во многих тканях. Препарат и его метаболиты медленно выводятся почками.
   в. **Схема лечения.** Терапию начинают с 400 мг внутрь 1 раз в сутки. Препарат следует принимать после еды во избежание диспепсии и тошноты. Улучшение наступает через 2–6 мес. Терапию НПВС продолжают до проявления лечебного действия гидроксихлорохина. Если улучшение значительно и сохраняется в течение нескольких месяцев, дозу препарата уменьшают, чтобы снизить риск нарушений зрения.
   г. **Противопоказания и побочные эффекты.** Гидроксихлорохин не следует назначать больным с порфирией, дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и тяжелым поражением печени и почек, а также при беременности. Наиболее частые побочные эффекты — аллергическая кожная сыпь и желудочно-кишечные нарушения. Возможны серьезные нарушения зрения, но при использовании рекомендуемых доз эти осложнения развиваются редко. Гидроксихлорохин может откладываться в роговице, что приводит к нечеткости зрения и появлению радужных кругов при взгляде на источник света; эти нарушения обычно проходят после немедленной отмены препарата. Отложение гидроксихлорохина в сетчатке может вызывать необратимые нарушения зрения; полная слепота, однако, редка. Поскольку отложение препарата в сетчатке можно выявить до ухудшения зрения, каждые 6 мес больного должен обследовать офтальмолог. Обследование должно включать оценку цветовосприятия и полей зрения. При первых признаках нарушения зрения, особенно снижения чувствительности к красному цвету, препарат отменяют. Редкие побочные эффекты — нейропатия, ототоксическое действие, нарушения кроветворения, эмоциональные расстройства, обесцвечивание волос и кардиомиопатия.

Г. **Другие иммуносупрессивные средства.** В качестве средств, замедляющих прогрессирование РА, применяют еще два препарата: это антагонист пуринов азатиоприн и алкилирующее средство циклофосфамид. Они показаны только при тяжелом течении РА (активный синовит, системные проявления), когда лечение другими средствами неэффективно или плохо переносится. В связи с возможностью серьезных побочных эффектов эти препараты должны использоваться под наблюдением опытного ревматолога; их следует назначать только хорошо информированным больным, готовым точно исполнять пред-

писания врача. Дозу подбирают индивидуально во избежание осложнений, особенно подавления костномозгового кроветворения. Необходимо регулярно повторять анализы крови: через 10–14 сут после каждого изменения дозы и ежемесячно при использовании стабильной дозы препаратов. Дозу подбирают так, чтобы число лейкоцитов сохранялось на уровне 3500–4500 в 1 мкл при числе нейтрофилов не менее 1000 в 1 мкл. Целесообразно назначать минимальную дозу, достаточную для поддержания лечебного эффекта. Улучшение наступает через 6–12 нед лечения. Если лечение неэффективно через 16 нед, препарат следует отменить. После того, как синовит стойко (на протяжении нескольких месяцев) подавлен, дозу постепенно снижают до минимальной эффективной. Длительная терапия повышает риск злокачественных новообразований (лимфом, лейкозов). Для снижения активности заболевания может потребоваться постоянное либо прерывистое лечение.

1. **Азатиоприн** назначают внутрь в начальной дозе 1,5 мг/кг/сут в 1–2 приема. В дальнейшем при отсутствии выраженной лейкопении доза может быть увеличена до 2,5–3 мг/кг/сут. При одновременном назначении аллопуринола дозу азатиоприна уменьшают на 60–70%.
2. **Циклофосфамид** назначают внутрь **утром** в дозе 1–1,5 мг/кг/сут. В дальнейшем, при отсутствии выраженной лейкопении дозу можно повысить до 2,5–3 мг/кг/сут. Обильное питье снижает риск геморрагического цистита.
3. **Противопоказания и побочные эффекты** – см. гл. 19.

Д. Другие лекарственные средства. Применение **сульфасалазина** при РА дало обнадеживающие результаты. Видимо, его можно отнести к числу средств, замедляющих прогрессирование РА (*J. Rheumatol.* 17: 764, 1990). Начальная доза – обычно 500 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 1 нед. Далее каждую неделю суточную дозу увеличивают на 500 мг, до 2000–3000 мг. Улучшение наступает через 6–12 нед.

Облучение лимфоузлов всех групп, плазмаферез, лейкаферез и применение циклоспорина проходят **клинические испытания.** Эти методы применяют при неэффективности обычной терапии.

II. Хирургические методы лечения включают синовэктомию, протезирование суставов и артродез. Их применяют для уменьшения боли и улучшения функции суставов. При РА может развиваться синдром запястного канала – сдавление срединного нерва в области запястья, вызывающее парестезии в первых трех пальцах. Если местная инъекционная терапия неэффективна, показано хирургическое лечение. При значительном поражении одного или двух суставов и безуспешности консервативного лечения в течение 6 мес улучшения можно достичь с помощью **синовэктомии.** Эта процедура, однако, обычно дает лишь временный эффект. У больных со значительным поражением лучезапястного сустава профилактическая синовэктомия и иссечение костных разрастаний шиловидного отростка локтевой кости позволяет предупредить разрыв сухожилий-разгибателей пальцев. Другие хирургические методы включают протезирование тазобедренного, плечевого и коленного суставов, а также резекцию головок плюсневых костей при деформациях большого пальца и подвывихах других пальцев стопы. Могут быть эффективны реконструктивные операции на суставах кисти. Артродез (создание хирургическим путем анкилоза сустава) обычно приводит к исчезновению боли, но одновременно и к полной утрате подвижности в суставе. Это тем не менее допустимо при поражении лучезапястного сустава и суставов большого пальца кисти. При значительном подвывихе атлантоаксиального сочлене-

ния показано создание анкилоза между первым и вторым шейным позвонком. В случаях, когда деструкция суставного хряща и деформация сустава вызывают сильные боли и значительное нарушение функции, желательно, чтобы в лечении одновременно участвовали терапевт, хирург-ортопед и специалист по реабилитации.

III. Дополнительные мероприятия

А. У больных, страдающих ревматическими заболеваниями, часто развиваются **реактивные депрессивные состояния** и нарушения сна. В этих случаях применяют антидепрессанты и седативные средства.

Б. Реабилитация проводится терапевтами, физиотерапевтами, медицинскими сестрами, работниками социальной сферы и психологами.

1. **При остром** артрите необходимо создать покой пораженному суставу и устранить боль. Следует придать суставу функционально выгодное положение и наложить лонгету. Для облегчения боли используют местные тепловые процедуры.
2. **При подостром** артрите терапия должна включать упражнения с постепенным наращиванием пассивных и активных движений в суставе.
3. **При хроническом** артрите больному должны быть даны инструкции по защите пораженного сустава, рекомендованы методы, облегчающие выполнение работы и ежедневных бытовых функций. Могут быть полезны различные приспособления, включая лонгеты и устройства, облегчающие передвижение. Целесообразна разработка специального комплекса упражнений, способствующих поддержанию нормальной биомеханики суставов и тренировке окружающих их скелетных мышц. Меры по поддержанию сердечной деятельности играют существенную роль в улучшении функционального состояния больного.

В. Очень важна осведомленность больного об особенностях его заболевания. В отделениях Фонда помощи артрологическим больным и Фонда помощи больным системной красной волчанкой имеется соответствующая литература, действуют группы поддержки.

Спондилоартропатии

Спондилоартропатиями называют группу заболеваний, которым свойственны: (1) спондилит, (2) сакроилеит, (3) воспаление в месте прикрепления сухожилий к костям и (4) асимметричный олигоартрит. К внесуставным проявлениям относятся: (1) воспалительное поражение глаз, (2) уретрит, (3) поражение кожи и слизистых. Спондилоартропатии с повышенной частотой встречаются в семьях, члены которых имеют B27 антиген гистосовместимости (HLA B27).

I. Анкилозирующий спондилит. Основное проявление — воспаление и оссификация суставов и связок позвоночного столба и крестцово-подвздошных сочленений. Из периферических суставов чаще всего поражаются тазобедренные и плечевые. Анкилозирование мелких суставов позвоночного столба неуклонно прогрессирует, поэтому главная цель лечения — сохранить прямое положение позвоночника и таким образом свести к минимуму нарушения осанки и дыхания. Должны быть даны рекомендации спать только на спине, на жесткой постели без подушки, а также регулярно заниматься упражнениями, направленными на поддержание правильной осанки и глубокого дыхания. Курение следует прекратить. Салицилаты, даже в большой дозе, обычно неэффективны,

но другие НПВС способны уменьшить боль (см. табл. 24-2); чаще всего назначают индометацин. В некоторых случаях показан сульфасалазин (см. разд. «Ревматоидный артрит», п. **I.Д**) (*Arthritis Rheum.* 31:1111, 1988). Иногда применяют глюкокортикоиды и иммуносупрессивные средства (обычно при неэффективности других препаратов). У ряда больных прибегают к хирургическому лечению (коррекция деформаций позвоночника и протезирование тазобедренных суставов). У 25% больных возникает острый передний увеит, который обычно не дает осложнений, за исключением крайне редких случаев, когда он приводит к глаукоме и даже слепоте.

II. **Артриты при воспалительных заболеваниях кишечника.** У 10–20% больных, страдающих болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом, развивается поражение опорно-двигательного аппарата, сходное с анкилозирующим спондилитом. Наблюдается спондилит, сакроилеит и артрит периферических суставов, особенно часто — коленных и голеностопных. Поражение периферических суставов обычно коррелирует с активностью процесса в кишечнике; при поражении позвоночника такой зависимости не отмечается. Внесуставные проявления включают узловатую эритему, стоматит, увеит и гангренозную пиодермию; все они в большей степени коррелируют с активностью процесса в периферических суставах. Иногда возникает необходимость исследовать синовиальную жидкость, чтобы исключить присоединение септического артрита, но обычно поражение суставов при заболеваниях кишечника имеет асептический характер, и лечение антибиотиками неэффективно. Как и при анкилозирующем спондилите, препаратами выбора служат НПВС (за исключением аспирина). Вспомогательную роль играет внутрисуставное введение глюкокортикоидов, физиотерапия и лечебная физкультура. Артрит может также возникать после хирургических вмешательств на кишечнике (создание обходного анастомоза) и при болезни Уиппла.

III. **Синдром Рейтера и реактивные артриты.** Синдром Рейтера развивается преимущественно у молодых мужчин, особенно у ВИЧ-инфицированных (*Ann. Intern. Med.* 106:19, 1987). Проявления включают асимметричный олигоартрит, уретрит, конъюнктивит, а также характерные изменения кожи и слизистых; проходят самостоятельно в течение нескольких месяцев. Однако нередко развиваются рецидивы, которые приводят к нарушениям опорно-двигательного аппарата. Реактивные артриты могут возникать после дизентерии, вызванной *Shigella flexneri, Salmonella* и *Yersinia enterocolitica.* Суставные проявления идентичны наблюдаемым при синдроме Рейтера; возможны и невыраженные внесуставные проявления. Лечение направлено на устранение воспаления и боли. Часто наблюдаются спонтанные ремиссии, что затрудняет оценку различных схем лечения. Эффективны НПВС, особенно индометацин; салицилаты даже в больших дозах обычно не оказывают лечебного действия (см. разд. «Ревматоидный артрит», п. **I.А**). Как и при анкилозирующем спондилите, эффективен сульфасалазин. В редких случаях при тяжелом течении могут потребоваться глюкокортикоиды и метотрексат для предотвращения быстрой деструкции суставов. Конъюнктивит, как правило, проходит без лечения и довольно быстро; при ирите необходима консультация офтальмолога и лечение глюкокортикоидами (местное или системное).

IV. **Псориатический артрит** развивается у 7% больных псориазом. Выделяют четыре основных варианта: (1) асимметричный олигоартрит, (2) преимущественное поражение дистальных межфаланговых суставов кистей, часто с сопутствующими изменениями ногтей, (3) симметричный полиартрит, напоминающий РА, (4) спондилит и сакроилеит. Применяют

различные НПВС, в том числе салицилаты в больших дозах, но чаще всего индометацин. При олигоартикулярном варианте заболевания бывает полезно внутрисуставное введение глюкокортикоидов, при этом следует избегать прохождения иглы через псориатические бляшки. При множественном поражении суставов эффективны соли золота и гидроксихлорохин (см. разд. «Ревматоидный артрит», п. **I.B**), хотя последний может провоцировать обострение кожных проявлений. Выраженные кожные и суставные проявления обычно хорошо поддаются лечению метотрексатом в небольших дозах (см. разд. «Ревматоидный артрит», п. **I.B.1**). Из-за присутствия в псориатических бляшках *Staph. aureus* риск инфицирования послеоперационных ран повышен примерно в 5 раз; это следует учитывать при проведении реконструктивных операций на суставах.

Системная красная волчанка

Системная красная волчанка — заболевание неизвестной этиологии, которое развивается преимущественно у женщин детородного возраста. Течение СКВ в высокой степени вариабельно и непредсказуемо. Проявления болезни многочисленны и варьируют от слабости, недомогания, похудания, артрита или артралгий, лихорадки, фоточувствительности и серозита до опасных для жизни тромбоцитопении, гемолитической анемии, нефрита, поражений ЦНС, васкулита, пневмонита, миозита и миокардита. В сыворотке находят различные аутоантитела, причем более чем у 95% больных — антинуклеарные антитела. При обострении заболевания (особенно с развитием нефрита) более чем в половине случаев отмечается низкий уровень С3, С4 компонентов, общего (C_{50}) комплемента и значительное нарастание титра антител к ДНК. В настоящее время не существует методов излечения СКВ, и терапия направлена на подавление проявлений заболевания.

I. Консервативное лечение применяется при умеренных проявлениях заболевания.

А. Меры общего характера. Небольшие обострения иногда стихают после нескольких суток постельного режима. Необходимы достаточный сон, послеобеденный отдых и отказ от перегрузок. Рекомендуется избегать инсоляции. У больных с повышенной фоточувствительностью кожные высыпания можно уменьшить с помощью лосьонов, содержащих пара-аминобензойную кислоту, с солнцезащитным фактором не менее 15. Кожные изменения удается устранять местным применением глюкокортикоидов (см. гл. 1).

Б. НПВС менее эффективны, чем глюкокортикоиды, однако они оказывают лечебное действие при артралгиях, артрите, лихорадке и серозитах. Слабость, повышенная утомляемость и поражение внутренних органов лечению НПВС обычно не поддаются. Создается впечатление, что при СКВ повышена частота побочного действия НПВС на печень и почки (см. разд. «Ревматоидный артрит», п. **I.A**); известны случаи, когда при использовании этих препаратов развивался асептический менингит. Следует избегать НПВС при активном нефрите и с крайней осторожностью назначать их при почечной недостаточности.

В. Гидроксихлорохин (см. разд. «Ревматоидный артрит», п. **I.B.4**) оказывает хороший эффект при кожных высыпаниях, фоточувствительности, артралгиях, артрите, алопеции и повышенной утомляемости, а также при лечении дискоидной или подострой кожной красной вол-

чанки. Поражение кожи начинает уменьшаться уже через нескольких суток, тогда как лечебное действие на суставы может проявиться позже, — через 6—10 нед. Гидроксихлорохин неэффективен в отношении лихорадки, поражения почек и ЦНС, изменений крови.

II. Глюкокортикоиды

А. Показаниями к назначению глюкокортикоидов служат тяжелые проявления СКВ: гломерулонефрит, поражение ЦНС, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, миозит, выраженный серозит, миокардит, васкулит и другие системные нарушения при неэффективности мер общего характера.

Б. Метаболизм. Глюкокортикоиды обладают противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами. Лекарственные формы гидрокортизона для приема внутрь и их синтетические аналоги хорошо всасываются в кишечнике. Период полувыведения синтетических глюкокортикоидов из плазмы варьирует от нескольких минут до нескольких часов. Однако длительность противовоспалительного действия и подавление функции коры надпочечников не связаны напрямую со скоростью выведения.

В. Препараты, дозы и способы применения (см. табл. 24-3). Общим правилом применения глюкокортикоидов является подбор минимальной эффективной дозы, обеспечивающей подавление активности болезни. Исходя из фармакокинетики препаратов и экономических соображений, предпочтение отдают преднизону внутрь и метилпреднизолону в/в. В/м введение не рекомендуется из-за вариабельности всасывания. Способы и частота введения определяются тяжестью заболевания.

1. **Больным с резко выраженными или угрожающими жизни проявлениями СКВ** назначают преднизон, 60—100 мг внутрь 1 раз в сутки. Часто в начале лечения дозу делят на несколько приемов; по достижении эффекта переходят на прием всей дозы 1 раз в сутки. В дальнейшем дозу медленно снижают максимум на 10% каждые 7—10 сут; более резкое снижение может привести к обострению. Поддерживающая доза преднизона — 10—20 мг внутрь 1 раз в сутки или 20—40 мг внутрь через день.
2. **Пульс-терапия** применяется в случае таких угрожающих жизни проявлений СКВ, как быстро прогрессирующая почечная недостаточность, поражение ЦНС и выраженная тромбоцитопения. Метилпреднизолон в дозе 500 мг, разведенный в физиологическом растворе или 5% глюкозе, вводят в/в в течение 30 мин; инфузии повторяют каждые 12 ч в течение 3—5 сут. Если пульс-терапия не приводит к улучшению, то скорее всего отсутствует чувствительность к стероидам, и следует применять другие лекарственные средства. После окончания пульс-терапии назначают преднизон, 50 мг внутрь 2 раза в сутки, после стабилизации состояния дозу постепенно снижают.
3. **Прием через день** (см. разд. «Ревматоидный артрит», п. **I.Б.3**) позволяет заметно уменьшить многие побочные эффекты стероидной терапии, особенно инфекционные осложнения. Однако в начале лечения при высокой активности болезни этот режим не рекомендуется.

Г. Побочные эффекты. Все глюкокортикоиды имеют сходные побочные эффекты, которые зависят от дозы и длительности лечения.

1. **Подавление функции коры надпочечников.** Глюкокортикоиды подавляют функцию системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечни-

ков. Этот эффект может сохраняться месяцами после прекращения лечения и зависит от применявшейся дозы, частоты введения и длительности терапии. Влияние на кору надпочечников можно ослабить, если вместо препаратов длительного действия (дексаметазон) использовать препараты короткого действия, такие как преднизон или метилпреднизолон в небольших дозах. Желателен прием всей суточной дозы в ранние утренние часы, что наиболее соответствует физиологическому ритму секреции эндогенного кортизола. При приеме через день используют глюкокортикоиды короткого действия и тоже назначают однократный прием в ранние утренние часы. Под влиянием стрессов (полостные операции, тяжелые острые сопутствующие заболевания и т. д.) нередко возникает гипофункция коры надпочечников, проявляющаяся отсутствием аппетита, потерей веса, сонливостью, лихорадкой и ортостатической гипотонией. Минералокортикоидная функция коры надпочечников при этом сохраняется, поэтому гиперкалиемия и гипонатриемия, характерные для первичной недостаточности коры надпочечников, обычно отсутствуют. Больным следует носить специальный браслет или иметь при себе медицинскую карточку, чтобы в неотложной ситуации врач знал о необходимости немедленного введения глюкокортикоидов. У больных, принимавших в течение нескольких недель более 10 мг преднизона в сутки (или эквивалентную дозу другого препарата), та или иная степень подавления коры надпочечников может сохраняться до 1 года после прекращения приема (см. гл. 21).

2. **Подавление иммунитета.** Глюкокортикоиды понижают устойчивость к инфекциям, в особенности бактериальным; риск инфекции прямо зависит от дозы глюкокортикоидов и остается главной причиной осложнений и смерти больных СКВ. В результате лечения стероидами местная инфекция может стать системной, латентная инфекция — активной, ее могут вызывать и непатогенные микроорганизмы. На фоне глюкокортикоидной терапии инфекции могут протекать скрыто, но температура тела обычно повышается. В качестве меры профилактики рекомендуется иммунизация противогриппозной и пневмококковой вакцинами, которые не вызывают обострения СКВ. До начала лечения глюкокортикоидами целесообразно провести кожную туберкулиновую пробу.
3. **Изменения внешнего облика** включают: округление лица, увеличение веса, перераспределение жировых отложений, гирсутизм, угри, лиловые стрии, кровоподтеки при минимальных травмах. Эти изменения уменьшаются или исчезают после снижения дозы.
4. **Нарушения психики** варьируют от небольшой раздражительности, эйфории и нарушений сна до тяжелой депрессии или психоза (последний может быть ошибочно расценен как волчаночное поражение ЦНС).
5. **Гипергликемия** может возникать или нарастать на фоне лечения глюкокортикоидами, но, как правило, не служит противопоказанием для их назначения. Может потребоваться применение инсулина; кетоацидоз развивается редко.
6. **Нарушения водно-электролитного баланса** включают задержку натрия и гипокалиемию. Особые трудности в лечении возникают при застойной сердечной недостаточности и отеках.
7. Глюкокортикоиды способны вызывать или усиливать артериальную **гипертонию.** В/в пульс-терапия стероидами нередко усугубляет

ранее существовавшую артериальную гипертонию, если она плохо поддавалась лечению.

8. **Остеопения** с компрессионными переломами тел позвонков часто развивается при длительной глюкокортикоидной терапии. Поэтому больные должны получать ионы кальция (1—1,5 г/сут внутрь). Могут быть полезны витамин D и тиазидные диуретики (см. гл. 23). Женщинам в период постменопаузы при повышенном риске остеопении, как правило, показаны эстрогены, однако результаты их применения при СКВ противоречивы. Можно использовать также кальцитонин и дифосфонаты (см. гл. 23). Рекомендуются физические упражнения, стимулирующие остеогенез.
9. **Стероидная миопатия** характеризуется поражением мышц преимущественно плечевого и тазового пояса. Отмечается слабость мышц, однако болезненность отсутствует; активность ферментов крови мышечного происхождения и электромиографические показатели, в отличие от воспалительного поражения мышц, не меняются. Биопсию мышц проводят лишь в редких случаях, когда необходимо исключить их воспаление. Возможность стероидной миопатии уменьшается по мере снижения дозы глюкокортикоидов и проведения комплекса интенсивных физических упражнений, однако полное восстановление может занимать несколько месяцев.
10. **Офтальмологические нарушения** включают повышение внутриглазного давления (что иногда обусловлено прогрессированием глаукомы) и заднюю субкапсулярную катаракту.
11. **Ишемические некрозы костей** (асептические, аваскулярные некрозы, остеонекрозы) также могут возникать на фоне стероидной терапии. Эти осложнения часто бывают множественными, с поражением головки бедренной и плечевой кости, а также плато большеберцовой кости. Ранние нарушения выявляются при изотопной сцинтиграфии и МРТ. Появление характерных рентгенологических изменений свидетельствуют о далеко зашедшем процессе. На ранней стадии ишемического некроза может быть эффективна хирургическая декомпрессия кости, однако оценки этого метода лечения противоречивы (*Medicine* 59:143, 1980).
12. **К другим побочным эффектам** глюкокортикоидов относят гиперлипидемию, нарушения менструального цикла, усиленное потоотделение, особенно по ночам, и доброкачественную внутричерепную гипертензию (pseudotumor cerebri). С действием глюкокортикоидов иногда связывают появление тромбофлебита, некротизирующего артериита, панкреатита и пептической язвы, однако доказательства этой связи недостаточны.

III. **Иммуносупрессивные средства,** используемые при СКВ, — это азатиоприн и циклофосфамид (см. разд. «Ревматоидный артрит», п. **I.Г**). Их применяют в случаях неэффективности и плохой переносимости глюкокортикоидов, а также с целью преодолеть стероидную зависимость. Азатиоприн и циклофосфамид можно назначать внутрь, но эффект развивается только через 2—4 нед. Ежемесячное проведение пульс-терапии циклофосфамидом (0,5—1,0 г/м^2) при активном волчаночном нефрите может быть более эффективным, чем лечение только глюкокортикоидами. При этом каждые 10—14 сут повторяют клинический анализ крови, чтобы следить за состоянием костномозгового кроветворения (противопоказания и побочные эффекты см. в гл. 19). В период терапии иммуносупрессивными препаратами количество лейкоцитов не должно падать

ниже 3500–4500 в 1 мкл, а нейтрофилов – ниже 1000 в 1 мкл; в зависимости от этих показателей регулируют дозы.

IV. **Плазмаферез.** В настоящее время изучается эффективность этого метода при СКВ. Плазмаферез снижает уровень циркулирующих иммунных комплексов, что иногда совпадает с клиническим улучшением. Плазмаферез используют в основном в ситуациях, угрожающих жизни, чтобы добиться быстрого облегчения на период, пока еще не сказалось действие одновременно применяемых глюкокортикоидов или иммуносупрессивных средств. Для поддержания достигнутого результата необходимы большие дозы глюкокортикоидов или цитостатических препаратов, так как после прекращения плазмафереза иммунологические и клинические проявления болезни обычно возобновляются. Результаты кратковременного применения плазмафереза оцениваются неоднозначно, а длительно использовать этот метод у большинства больных не удается.

V. **Хронический гемодиализ и трансплантацию почки** выполняют при почечной недостаточности. В период развития почечной недостаточности клинические и лабораторные признаки активности внепочечных проявлений СКВ обычно исчезают. Продолжительность жизни при СКВ после трансплантации почки примерно такая же, как при других хронических заболеваниях почек. Рецидивы нефрита в пересаженной почке наблюдаются редко.

VI. **Беременность при СКВ** сопряжена с повышенной частотой выкидышей, внутриутробной гибели плода и преждевременных родов. Пока не выяснено влияние антител к кардиолипину и волчаночного антикоагулянта на гипотрофию плода. Не проводилось контролируемых исследований, в которых оценивалась бы эффективность лечения глюкокортикоидами или антикоагулянтами у беременных, имеющих волчаночный антикоагулянт. У многих больных СКВ в третьем триместре беременности или в послеродовом периоде заболевание обостряется. Затруднения вызывает дифференциальный диагноз между обострением СКВ и преэклампсией. В конце беременности, даже на фоне ремиссии, многие ревматологи советуют профилактически увеличивать дозу глюкокортикоидов.

Склеродермия

Склеродермия – системное заболевание неясной этиологии, характеризующееся склеротическими изменениями кожи, как правило, в сочетании с поражением ряда внутренних органов. Многие проявления склеродермии обусловлены поражением сосудов (синдром Рейно, телеангиэктазии, изменения капилляров ногтевого ложа, ранние отечные изменения кожи, нефросклероз), но истинный васкулит наблюдается редко. Термин «склеродермия» включает как диффузную склеродермию, так и **CREST**-синдром (по первым буквам следующих терминов: **C**alcinosis – кальциноз; **R**aynaud's phenomenon – синдром Рейно; **E**sophageal dysmotility – нарушение перистальтики пищевода; **S**clerodactyly – склеродактилия; **T**elangiectasias – телеангиэктазии). Диффузная склеродермия характеризуется распространенным поражением кожи, наклонностью к развитию «почечного криза», сопровождающегося артериальной гипертонией, и уменьшением продолжительности жизни. CREST-синдрому свойственно более ограниченное поражение кожи, но он нередко сопряжен с первичной легочной гипертензией и билиарным циррозом печени. Для CREST-синдрома почти патогномоничными считаются антитела к центромере хромосом. Эффективного лечения склеродермии до настоящего времени

не существует. Выбор метода терапии определяется поражением того или иного органа и состоянием больного.

I. **Синдром Рейно** — это обратимый вазоспазм артерий пальцев, приводящий к их ишемии. Рекомендуют избегать воздействия холода, защищать кисти и стопы от охлаждения и травм, прекратить курение. Большинство применяемых лекарственных средств обладают лишь ограниченным эффектом. В ряде случаев с успехом используются вазодилататоры, в частности **антагонисты кальция,** празозин, феноксибензамин, резерпин и гуанетидин; однако их применению могут препятствовать побочные эффекты, в первую очередь ортостатическая гипотония. При некротических язвах пальцев, не поддающихся обычной терапии, показана блокада симпатических ганглиев анестетиками длительного действия.

II. **Поражение кожи и околосуставных тканей.** Пеницилламин (см. разд. «Ревматоидный артрит», п. **I.В.3**), назначенный на ранней стадии диффузной склеродермии, уменьшает кожные изменения, контрактуры суставов и способствует увеличению продолжительности жизни. Симптоматическим действием обладают увлажняющие лосьоны. Важную роль в замедлении прогрессирования контрактур суставов и ослаблении их выраженности играет физиотерапия и лечебная физкультура. При вторичной инфекции в области кальциноза тканей и язв пальцев (а иногда и системно) применяют антимикробные мази и, если необходимо, хирургическую обработку ран. Зуд и воспалительные явления, которые иногда сопутствуют кальцинозу тканей, может устранить колхицин; эффективная терапия кальциноза не разработана.

III. **Поражение желудочно-кишечного тракта.** При рефлюкс-эзофагите, возникающем вследствие поражения нижнего отдела пищевода, эффективны антацидные средства, рекомендуется также спать с приподнятым головным концом кровати. На некоторых больных благоприятное действие оказывают блокаторы H_2-рецепторов и сукральфат. Следует иметь в виду, что антагонисты кальция, назначаемые при синдроме Рейно, усиливают пищеводный рефлюкс. К бужированию пищевода прибегают при стриктурах. Поражение кишечника проявляется нарушением перистальтики, которое приводит к избыточному росту кишечной микрофлоры, нарушению кишечного всасывания и снижению веса. Антибиотики широкого спектра действия (например тетрациклины) и метронидазол (см. гл. 15) эффективны при нарушении всасывания; метоклопрамид снижает ощущение распирания и растяжение кишечника.

IV. **Поражение почек.** Артериальная гипертония и почечная недостаточность, часто сочетающиеся с микроангиопатической гемолитической анемией, — неблагоприятные прогностические признаки. Стойкая нормализация АД с помощью **ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента** замедляет и даже нередко предотвращает развитие уремии, особенно при уровне креатинина в крови ниже 3,0 мг% (*Ann. Intern. Med.* 113:352, 1990). В тех случаях, когда энергичная терапия гипотензивными средствами недостаточна для предотвращения нарушений функции почек, показаны гемодиализ и трансплантация почки.

V. **Поражение сердца и легких.** Очаговый фиброз миокарда может приводить к застойной сердечной недостаточности и нарушениям ритма сердца, которые лечат обычными средствами. При экссудативном перикардите, угрожающем тампонадой сердца, эффективны глюкокортикоиды. Спазм коронарных артерий может вызывать стенокардию; он устраняется антагонистами кальция. Поражения легких при склеродермии включают экссудативный плеврит, интерстициальный фиброз, легочную гипертензию и легочное сердце. Для лечения плеврита применяют глюко-

кортикоиды и НПВС. Терапия вазодилататорами способствует снижению давления в легочной артерии, но к ней нельзя приступать в отсутствие мониторного наблюдения (см. гл. 10).

Некротические васкулиты

Некротические васкулиты характеризуются воспалением и некрозом сосудов. К ним относятся заболевания различной этиологии, поражающие сосуды разного типа, калибра и локализации. Патогенез связывают с нарушениями иммунитета и появлением циркулирующих иммунных комплексов, но в большинстве случаев антиген неизвестен. Проявления заболеваний разнообразны и включают как системные (лихорадка, похудание), так и местные симптомы — кожная сыпь, артрит, миозит, нейропатию, поражение ЦНС, нефрит, легочные инфильтраты и тяжелые желудочно-кишечные нарушения. Эффективность лечения и долгосрочный прогноз значительно варьируют. Дифференциальный диагноз при полиорганном поражении проводят с инфекциями и состояниями, предрасполагающими к эмболиям (предсердная миксома, холестериновые эмболы).

I. **Отдельные заболевания. Аллергический васкулит** поражает мелкие сосуды и проявляется сыпью и, иногда, нефритом. Он может возникать при инфекциях, заболеваниях соединительной ткани, злокачественных новообразованиях и в результате побочного действия лекарственных средств. **Узелковому полиартериите** свойственно поражение внутриорганных сосудов среднего калибра (в почках, печени, желудочно-кишечном тракте), также поражаются периферические нервы. Для **гранулематоза Вегенера** типичны изменения сосудов мелкого и среднего калибра с поражением верхних дыхательных путей, легких и почек. **Ревматоидный васкулит,** который часто проявляется при неактивном артрите, может приводить к кожным язвам, ишемии ногтевого ложа, склериту, перикардиту и периферической нейропатии. Для диагностики той или иной формы васкулита обычно требуется биопсия либо ангиография (при узелковом полиартериите).

II. **Лечение.** Необходима консультация специалиста. Тактика лечения определяется тяжестью органных поражений.

А. Глюкокортикоиды — средства, с которых обычно начинают лечение — эффективны при большинстве васкулитов. В случае поражения внутренних органов начальная доза должна быть высокой (преднизон, 60–100 мг/сут). При изолированных кожных формах бывают эффективны меньшие дозы. При угрожающих жизни проявлениях возможен короткий курс пульс-терапии метилпреднизолоном, 500 мг в/в каждые 12 ч в течение 3–5 сут (см. разд. «Системная красная волчанка», п. **II.В**).

Б. Иммуносупрессивные средства. При быстропрогрессирующем поражении внутренних органов (легких, почек) или периферических нервов показан циклофосфамид, 1,5–2,0 мг/кг внутрь 1 раз в сутки, в дополнение к глюкокортикоидам. **Дополнительное назначение циклофосфамида уже на ранней стадии лечения показано при гранулематозе Вегенера и узелковом полиартериите.** Иммуносупрессивные препараты используют также при недостаточной эффективности глюкокортикоидов и серьезных осложнениях стероидной терапии.

B. Короткий курс плазмафереза применяют при угрожающем жизни васкулите. Метод позволяет удалить иммунные комплексы, предположительно участвующие в патогенезе заболевания. Одновременно назначают иммуносупрессоры, чтобы избежать стимуляции продукции иммунных комплексов (см. разд. «Системная красная волчанка»).

Ревматическая полимиалгия и височный артериит

Ревматическая полимиалгия развивается у пожилых; проявляется болями в плечевом и тазовом поясе (без мышечной слабости и повышения активности ферментов мышечного происхождения), утренней скованностью, общей слабостью, похуданием, субфебрилитетом, анемией и повышением СОЭ > 50 мм/ч. **Височный артериит** — одна из форм гигантоклеточного артериита; развивается у пожилых. До 40% больных ревматической полимиалгией страдает также височным артериитом. Проявления последнего включают симптомы ревматической полимиалгии, а также головную боль, болезненность кожи волосистой части головы, нарушение жевания по типу перемежающейся хромоты, расстройства зрения (вплоть до слепоты), нарушения мозгового кровообращения, повышение СОЭ (> 50 мм/ч); изредка поражаются крупные ветви грудного и брюшного отделов аорты.

I. **Лечение ревматической полимиалгии.** В отсутствие височного артериита эффективен преднизон (10—15 мг внутрь 1 раз в сутки): клиническое улучшение с нормализацией СОЭ обычно наступает в течение нескольких суток. Дальнейшее лечение зависит от клинической картины и СОЭ. Дозу глюкокортикоидов постепенно снижают до поддерживающей (5—10 мг внутрь 1 раз в сутки). Лечение следует продолжать не менее года, после отмены глюкокортикоидов возможен рецидив. НПВС могут облегчить снижение дозы преднизона.

II. **Лечение височного артериита.** При подозрении на височный артериит немедленно назначают преднизон, 60—80 мг внутрь 1 раз в сутки, чтобы предупредить необратимую потерю зрения. В начальный период лечения прием глюкокортикоидов через день не используют (*Ann. Intern. Med.* 82:613, 1975). Диагноз должен быть подтвержден биопсией височной артерии. Несколько суток терапии преднизоном не влияют на результаты биопсии. Большие дозы стероидов применяют, пока не стихнут проявления болезни и не нормализуется СОЭ. Затем дозу постепенно снижают (не более чем на 10% в неделю), терапию продолжают в течение 1—2 лет при постоянном наблюдении за общим состоянием и СОЭ. Необходимость в поддерживающей терапии преднизоном (10—20 мг внутрь 1 раз в сутки) может сохраняться годами.

Криоглобулинемия

Криоглобулины — белки крови, обратимо преципитирующие на холоде. Более чем в половине случаев криоглобулинемия вторична; к ней приводят лимфопролиферативные, аутоиммунные и инфекционные заболевания. В остальных случаях криоглобулинемию называют эссенциальной или идиопатической. Симптомы криоглобулинемии обусловлены отложением иммунных комплексов (артралгии, пурпура, синдром Рейно,

гломерулонефрит и нейропатия) и повышенной вязкостью крови (головная боль, сонливость, нарушения зрения).

I. **Диагностика** основывается на обнаружении криоглобулинов в крови. Кровь для анализа берут в подогретую пробирку и оставляют при 37°С до образования сгустка. Затем, при той же температуре, кровь центрифугируют, быстро отделяют сыворотку и инкубируют ее при 4°С минимум 72 ч. Показатели нормы в различных лабораториях разные, нужно учитывать, что следовые количества криоглобулинов обнаруживаются у здоровых. При выявлении криоглобулинемии необходим иммуноэлектрофорез для идентификации белков, входящих в состав криоглобулинов. Важно установить, являются ли они моноклональными (что свойственно лимфопролиферативным заболеваниям) или поликлональными.

II. **Лечение** вторичной криоглобулинемии заключается в воздействии на ее причину. Эссенциальную криоглобулинемию лечат преднизоном и иммуносупрессорами. Вязкость крови нормализуется после плазмафереза.

Полимиозит и дерматомиозит

Полимиозит относится к воспалительным миопатиям; проявляется мышечной слабостью и иногда болезненностью мышц плечевого и тазового пояса. **Дерматомиозит** – это полимиозит с поражением кожи. Выделяют три формы полимиозита: (1) идиопатический, (2) ассоциированный с другими аутоиммунными заболеваниями и (3) паранеопластический. Паранеопластический генез наиболее вероятен в случаях, когда заболевание развивается у мужчин старше 50 лет и сочетается с кожным васкулитом (*J. Rheumatol.* 10:85, 1983).

I. **Диагностика.** Обычно отмечаются изменения электромиографических показателей и повышение активности ферментов мышечного происхождения (креатинфосфокиназы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, альдолазы). Диагноз может быть подтвержден биопсией скелетной мышцы, однако, из-за очагового характера поражения мышечной ткани это исследование иногда неинформативно (если взят непораженный участок ткани либо участок с неспецифическими изменениями).

II. **Лечение.** Если дерматомиозит и полимиозит являются идиопатическими, обычно эффективен преднизон, 40–80 мг внутрь 1 раз в сутки. Прием препарата через день (см. разд. «Ревматоидный артрит», п. **I.Б.3**) также может быть эффективным и обычно применяется при нетяжелом течении. Первыми лечению поддаются системные проявления, такие как лихорадка и общая слабость, затем происходит снижение активности ферментов крови, позже уменьшается мышечная слабость. После нормализации активности ферментов мышечного происхождения дозу преднизона медленно снижают до поддерживающей (10–20 мг внутрь 1 раз в сутки или 20–40 мг внутрь через день). Оценку результатов лечения нередко затрудняют такие осложнения стероидной терапии, как миопатия и гипокалиемия. Паранеопластический дерматомиозит и полимиозит хуже поддаются стероидной терапии. Иногда удаление опухоли приводит к полной ремиссии дерматомиозита и полимиозита. Если глюкокортикоиды плохо переносятся или недостаточно эффективны, применяют метотрексат или азатиоприн (*Ann. Intern. Med.* 111:143, 1989) (см. разд. «Ревматоидный артрит», пп. **I.В** и **I.Г**). При тяжелом течении встречаются интерстициальное поражение легких, кардиомиопатия и дыхательная недостаточность (вследствие аспирационной пневмонии и

поражения диафрагмы). Возможность вовлечения легких необходимо в первую очередь учитывать при лечении метотрексатом. Важное значение в лечении полимиозита имеет физиотерапия и лечебная физкультура. В период высокой активности заболевания больной с помощью методиста выполняет движения в положении лежа, а после улучшения показаны более активные упражнения для восстановления мышечной силы.

Остеоартроз

Остеоартроз — дегенеративное заболевание суставов; характеризуется «изнашиванием» суставного хряща с последующими костными разрастаниями по краям суставных поверхностей. Заболевание чаще отмечается у пожилых, но может возникнуть в любом возрасте, особенно вследствие травм, хронических воспалительных заболеваний и врожденных дефектов суставов. Чаще всего поражаются дистальные и проксимальные межфаланговые суставы кистей, тазобедренные и коленные суставы, шейный и поясничный отделы позвоночника. Иногда спондилоартроз приводит к сужению позвоночного канала (каудогенная перемежающаяся хромота), болям в ногах и ягодицах при стоянии или ходьбе.

I. **Медикаментозное лечение.** Цель терапии — облегчить боли и предотвратить инвалидизацию. Эффективны НПВС и ненаркотические анальгетики. Иногда целесообразно внутрисуставное введение глюкокортикоидов. Системного применения глюкокортикоидов и наркотических анальгетиков следует избегать.

II. **Дополнительные мероприятия.** Важно информировать больного о медленно прогрессирующем характере заболевания, о сохранении функции суставов, несмотря на их внешние деформации — это устраняет тревогу. При поражении суставов ног рекомендуют пользоваться тростью, костылями и другими приспособлениями для опоры, а также избавиться от лишнего веса. Программа лечебной физкультуры должна включать упражнения для предупреждения или коррекции мышечных атрофий. При выраженных нарушениях функции суставов вследствие их деформации и боли используют хирургические методы. Протезирование тазобедренных и коленных суставов обычно устраняет боль и восстанавливает функцию. Профилактическая коррекция дефектов суставов в детском возрасте (например вывиха бедра) предотвращает остеоартроз.

Спондилоартроз может привести к корешковым симптомам и часто служит причиной болей и спазма паравертебральных мышц. Ортопедические консервативные методы (применение шейного головодержателя и поясного корсета), а также местные тепловые процедуры и специальные упражнения, укрепляющие шейные, паравертебральные и брюшные мышцы, способствуют уменьшению боли. Хирургические вмешательства (ламинэктомия и артродез) показаны только в тяжелых случаях — при нестихающей боли и неврологических нарушениях. При сужении позвоночного канала в поясничном отделе для устранения неврологических симптомов может потребоваться расширенная ламинэктомия.

Фиброзит

Фиброзит (фибромиозит, фибромиалгия) — широко распространенное заболевание внесуставных мягких тканей двигательного аппарата; характеризуется болями, скованностью, общей слабостью и непродуктивным

сном. Нередко отмечаются головная боль напряжения, синдром раздраженной кишки и дисменорея. Локализация боли различна, но не включает суставы. При физикальном исследовании выявляются характерные болезненные точки, расположенные билатерально над трапециевидными мышцами, в области соединения хрящевой и костной части вторых ребер, задних шейных мышц, в верхне-ягодичных областях, в области «гусиных лапок» и больших вертелов. Фиброзит диагностируют методом исключения. НПВС и глюкокортикоиды неэффективны. Для коррекции характерного для этого заболевания нарушения 4-ой фазы сна (*Arthritis Rheum.* 29:1371, 1986) назначают **трициклические антидепрессанты** в небольших дозах на ночь (например амитриптилин, 10–50 мг внутрь, циклобензаприн, 5–30 мг внутрь). Полезны также **физиотерапия, лечебная физкультура с элементами аэробики.**

Тендиниты, теносиновиты и бурситы

Воспаление околосуставных мягких тканей может быть результатом прямой или непрямой травмы, различных ревматических заболеваний (РА, синдрома Рейтера, подагры), а также инфекций, особенно гонореи. Наиболее частые локализации: плечевой сустав (тендинит надостной или двуглавой мышцы плеча), локтевой сустав (эпикондилит — так называемый «теннисный» локоть), большой палец руки (болезнь Де Кервена), тазобедренный сустав (бурсит в области большого вертела), коленный сустав (препателлярный бурсит) и стопа (бурсит в области прикрепления ахиллова сухожилия или пяточный бурсит). Обычно улучшение приносят покой и неподвижность. Покой близлежащего сустава и сегмента конечности особенно важен при поражении сухожилий и синовиальных сумок, испытывающих нагрузку весом тела (например сухожилий в области надколенника или ахиллова сухожилия). Местная инъекция 10–40 мг триамцинолона в сочетании с 1 мл 1% лидокаина оказывает быстрый эффект, причем у ряда больных он сохраняется неопределенно долго. Уместно назначение НПВС, особенно при множественном поражении околосуставных мягких тканей.

25 Неотложные неврологические состояния

Б. Дапперт
Р. Кеники

Сокращения:

ВЧД	внутричерепное давление
ПНМК	преходящее нарушение мозгового кровообращения
САК	субарахноидальное кровоизлияние
СМЖ	спинномозговая жидкость
ТИА	транзиторная ишемическая атака

Кома

Кома — бессознательное состояние, характеризующееся нечувствительностью к внешним раздражителям. Кома может быть вызвана множеством различных метаболических нарушений и структурных повреждений. Для эффективного лечения необходим точный диагноз вызвавшего ее заболевания, чему максимально способствует применение системного подхода (подробное обсуждение проблемы комы см. F. Plum and J. B. Posner. *The Diagnosis of Stupor and Coma* [3rd ed.]. Philadelphia. Davis, 1980).

I. **Патофизиология.** Ступором и комой осложняются заболевания, поражающие: 1) **оба полушария головного мозга** и 2) **ствол мозга.** Поражения только одного полушария (например ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии) редко вызывают ступор или кому. Вместе с тем, поражение одного из полушарий, сопровождающееся выраженным увеличением его объема (масс-эффект), например при опухоли, кровоизлиянии, обширном инсульте, осложненном вторичным отеком, может привести к нарушению сознания, вызвав сдавление противоположного полушария или ствола мозга. Сходным образом нарушения сознания могут развиваться и при объемных поражениях мозжечка, сопровождающихся сдавлением ствола мозга. Нарушение сознания при поражениях ствола мозга обусловлено дезинтеграцией ретикулярной формации, тогда как при метаболических расстройствах — диффузным воздействием на ретикулярную формацию или оба полушария мозга.

II. **Диагностика**

А. **Анамнез.** На основании анамнестических данных нередко можно установить диагноз. Необходимо выяснить характер и эволюцию симптомов, установить, какие внутренние (например сахарный диабет) и неврологические (например эпилепсия) болезни предшествовали коме, какие лекарства и в каких дозах, больной принимал, не было ли у него травм, и не подвергался ли он воздействию токсических веществ. Диагностике способствует выяснение обстоятельств, при которых больной был обнаружен в коматозном состоянии. Следует расспросить непосредственных свидетелей, друзей, родственников, полицейских, водителей автомобилей скорой помощи.

Б. **Физикальное обследование** нередко выявляет заболевание, послужившее причиной комы. Так, обнаружение признаков цирроза печени предполагает печеночную недостаточность, пурпура — менингококко-

вый сепсис, а герпетические поражения или кандидомикоз рта — СПИД.

В. Неврологическое исследование проводят повторно с небольшими интервалами, чтобы оценить клиническое течение комы. Тщательное исследование позволяет уточнить локализацию анатомических поражений и сформулировать предположительный диагноз. Симптомы многоочагового поражения (т. е. не связанные с определенной локализацией) — веский довод в пользу его метаболической природы.

1. **Уровень сознания** больного определяют по его реакции на различные раздражители, а также по интенсивности раздражения, необходимого для получения реакции. Выясняют, реагирует ли больной на обращение к нему по имени или только на окрик, потряхивание, болевые раздражители, и адекватна ли его реакция.
2. **Необходимо оценить размер зрачков и их реакцию на свет.**
   - **а. Средний размер зрачков (диаметр 4—6 мм) и отсутствие реакции на свет** свидетельствует о поражении среднего мозга.
   - **б. Одностороннее расширение зрачка и отсутствие его реакции на свет** указывает на поражение III черепномозгового нерва, что может быть связано с вклинением медиальных отделов височной доли головного мозга.
   - **в. Суженные, но реагирующие на свет зрачки** отмечаются при метаболической энцефалопатии, поражении промежуточного мозга, варолиева моста, а также при наркотическом отравлении.
   - **г. Равномерно расширенные и не реагирующие на свет зрачки** типичны для тяжелой гипоксической энцефалопатии либо интоксикации лекарственными или ядовитыми веществами, в частности, скополамином, глютетимидом и метиловым спиртом.
3. **Необходимо обратить внимание на статическое положение глазных яблок.**
   - **а. Косоглазие** может свидетельствовать о парезе черепномозгового нерва. Отклонение глаза кнаружи и вниз (расходящееся косоглазие) при отсутствии поражения IV и VI черепномозговых нервов позволяет думать о поражении III нерва; отклонение внутрь (сходящееся косоглазие) — о поражении VI нерва.
   - **б. Отклонение взора в сторону, противоположную** гемипарезу, позволяет предположить поражение головного мозга на стороне, в которую происходит отклонение (выше варолиева моста и обычно в лобной доле мозга); направление взора в сторону гемипареза дает основание думать о поражении ствола мозга с противоположной стороны (обычно в области моста).
4. **Движения глаз** оценивают с помощью окулоцефальной и окуловестибулярной проб. Полное отсутствие движений глазных яблок указывает на двустороннее поражение варолиева моста или офтальмоплегию, вызванную лекарственными средствами (например седативными препаратами, фенитоином, трициклическими антидепрессантами). Паралич взора (отсутствие сочетанного движения глазных яблок в одну сторону от срединной линии) обычно указывает на поражение моста на стороне, соответствующей нарушению взора. Острые поражения полушарий тоже могут вызвать паралич взора, сохраняющийся при проведении холодовой пробы. Если горизонтальное движение одного глаза в сторону отстает по амплитуде от движения другого, следует думать о поражении III (при нарушении медиального движения глаза) или VI (при нарушении

латерального движения) нерва либо о повреждении медиального продольного пучка (межъядерная офтальмоплегия).

а. Окулоцефальная проба: врач быстро поворачивает голову больного или быстро наклоняет и выпрямляет ее, наблюдая за положением глаз. Проба противопоказана, если предполагается поражение шейного отдела позвоночника. Когда проводящие пути ствола мозга, расположенные в варолиевом мосту и среднем мозге, не нарушены, глазные яблоки отклоняются в направлении, противоположном движению головы («глаза куклы»).

б. Окуловестибулярная (холодовая) проба вызывает сочетанные движения глазных яблок более действенно, чем предыдущая. Пробу применяют, если окулоцефальная проба не выявила каких-либо движений глазных яблок, а также если предполагается травма черепа или шейного отдела позвоночника. Наружные слуховые проходы больного должны быть свободно проходимы, а барабанные перепонки — интактны. Барабанные перепонки орошают 10—50 мл ледяной воды, при этом голову приподнимают на 30°. При коме, если нет поражений ствола мозга от варолиева моста до среднего мозга, глазные яблоки отклоняются в сторону раздражаемого слухового прохода. Вертикальные отклонения глазных яблок можно оценить с помощью одновременной стимуляции обеих барабанных перепонок.

5. Двигательные реакции (спонтанные и индуцированные) также должны быть проверены. Следует обратить внимание на симметричность и целенаправленность спонтанных движений. Преимущественное движение конечностей с одной стороны указывает на парез неподвижных конечностей. При исследовании быстрых двигательных реакций применяют болевую стимуляцию. Больной может реагировать на раздражение скорее стереотипным изменением положения тела, чем целенаправленными защитными движениями; такая реакция не способствует установлению локализации поражения и может наблюдаться при метаболической коме. Необходимо оценить мышечный тонус, особенно его симметричность. Положение ног в покое (например ротация одной из них кнаружи) и скорость, с которой падают приподнятые врачом ноги больного, служат показателями мышечной гипотонии. Следует оценить глубокие сухожильные и подошвенные рефлексы, обратив особое внимание на их симметричность.

Г. Дополнительные методы исследования часто необходимы для определения причины комы.

1. Лабораторные исследования включают определение глюкозы, газов артериальной крови, протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, содержания кальция, магния, азота мочевины крови, креатинина и активности трансаминаз, общий анализ крови. Следует получить кровь и мочу для токсикологического скрининга.

2. Компьютерная томография должна проводиться, если предполагают структурные повреждения головного мозга. Визуализировать аневризмы, артериовенозные мальформации, опухоли, двусторонние субдуральные кровоизлияния и подострый тромбоз мозговых артерий возможно только при использовании йодсодержащих контрастных веществ. Перед введением контрастного вещества следует убедиться в нормальном функциональном состоянии почек и отсутствии аллергии к контрасту. **МРТ** обладает большей чувствитель-

ностью в выявлении некоторых поражений и не требует использования контрастных веществ.

3. **Рентгенография черепа и шейного отдела** позвоночника необходима при возможной травме.
4. **Применение других диагностических методов** — люмбальной пункции, электоэнцефалографии и ангиографии — определяется клинической картиной. Эффективность лечения при бактериальном менингите зависит от того, как быстро удается начать терапию антибиотиками. Исходя из этого, если нет неврологических признаков вклинения головного мозга (см. разд. «Повышение внутричерепного давления»), спинномозговую пункцию нужно производить на ранних этапах определения причины комы. **Лечение предполагаемого менингита не откладывают из-за задержки с получением анализа СМЖ** (лечение менингита см. в гл. 13).

III. **Лечение.** Лечебные мероприятия должны быть начаты незамедлительно, в ходе оценки состояния больного.

А. **Обеспечение адекватной вентиляции легких, кровообращения и температуры тела.** Иногда необходимы воздуховоды, вводимые через рот или нос, либо интубация трахеи. В предвидении срочного введения жидкостей или лекарственных препаратов следует установить и фиксировать в вене катетер большого диаметра.

Б. **Тиамин,** 100 мг в/в, вводят в первую очередь (раньше, чем глюкозу); в последующие 3 сут — ежедневно в/м по 100 мг.

В. **Глюкозу,** 50 мл 50% раствора, назначают в/в, если уровень глюкозы плазмы < 50 мг% или неизвестен.

Г. **Налоксон** вводят в/в в дозе 0,4—1,2 мг. При подозрении на передозировку пентазоцина или пропоксифена применяют более высокие дозы. Если после первоначального улучшения состояние больного вновь ухудшается, налоксон вводят повторно.

Д. **Флумазенил** вводят в/в по схеме — 0,2 мг за 30 с, в течение следующей минуты вводят еще 0,3 мг, в течение каждой следующей минуты вводят по 0,5 мг до общей дозы 3 мг. Если реакция отсутствует, это означает, что седативное действие вряд ли вызвано препаратами бензодиазепинового ряда.

Е. **Борьба с повышением ВЧД** — см. разд. «Повышение внутричерепного давления».

IV. **Принципы ведения обездвиженных больных**

А. **Поддержание проходимости дыхательных путей.**

Б. **Дополнительное питание и обеспечение витаминами** обязательны. Если больной нуждается в длительном уходе, следует установить дуоденальный зонд для введения питательных веществ.

В. **Восполнение потерь воды** производят с помощью в/в инфузий или введения жидкости через дуоденальный зонд. Для неврологических заболеваний характерна избыточная секреция антидиуретического гормона, что требует тщательного мониторинга водного и электролитного баланса.

Г. **Пролежни** следует предупреждать, меняя положение больного в постели каждые 2 ч. Полезны матрасы пенистой структуры («упаковка для яиц»), а также мягкие защитные подпятники.

Д. **Подвижность в суставах** поддерживают с помощью пассивной лечебной гимнастики. Чтобы предупредить контрактуру ахилловых сухожилий, применяют фиксаторы голеностопных суставов.

Е. **Повреждение роговицы** можно предупредить закапыванием раствора метилцеллюлозы (по 1 капле в каждый глаз один раз в 4 ч); после

процедуры следует плотно сжать веки больного и фиксировать их липкой лентой.

Ж. **Мочевые катетеры,** установленные на длительное время, — частый источник инфекции, поэтому их использование должно быть строго обосновано. Для мужчин более приемлемы катетеры-кондомы, но при их длительном применении возможна мацерация полового члена.

З. **Стрессовые язвы желудка** и кровотечение из них можно предупредить частым введением через назогастральный зонд антацидных средств или в/в инъекциями блокаторов H_2-рецепторов (см. гл. 14).

И. **Гепарин, 5000 МЕ п/к каждые 12 ч,** назначают для профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

Повышение внутричерепного давления

Лечение острого, угрожающего жизни повышения ВЧД требует срочного определения причины этого состояния. Дифференциальный диагноз проводят между опухолью, гематомой, САК, отеком или абсцессом мозга и гидроцефалией.

I. **Проявления**

А. **Неспецифические признаки:** головная боль, тошнота, рвота, повышение АД, брадикардия, отек сосков зрительных нервов, парез VI черепномозгового нерва, преходящие нарушения зрения и колебание уровня сознания.

Б. **Вклинение** обусловлено давлением, вызывающим смещение тканей головного мозга. Проявления зависят от локализации патологического процесса, приведшего к повышению ВЧД.

1. **Диэнцефальное вклинение** возникает при поражении медиальной супратенториальной локализации и состоит в смещении промежуточного мозга через вырезку мозжечкового намета. Этот процесс вызывает: (1) дыхание Чейн—Стокса; (2) сужение зрачков с сохранением их реакции на свет; (3) паралич взора вверх и (4) изменения психического статуса.

2. **Вклинение медиальных отделов височной доли** возникает при поражении латеральной супратенториальной локализации и состоит в смещении медиальных отделов височной доли через вырезку мозжечкового намета. Возникающее вследствие этого давление на структуры среднего мозга проявляется: (1) нарушением сознания; (2) расширенным, не реагирующим на свет зрачком на стороне вклинения, что связано со сдавлением III черепномозгового нерва; (3) гемипарезом на противоположной стороне. Движения глазных яблок нарушаются не всегда.

3. **Вклинение миндалин мозжечка** вызвано давлением, выталкивающим нижнюю часть мозжечка через большое затылочное отверстие, что ведет к сдавлению продолговатого мозга. Это вызывает: (1) нарушения сознания и (2) нарушения ритма дыхания или апноэ.

II. **Лечение.** В некоторых случаях, когда острое повышение ВЧД обусловлено очаговыми поражениями, в том числе при эпидуральных, субдуральных и мозжечковых гематомах, решающее значение имеет нейрохирургическое вмешательство. Хирургическое лечение бесполезно при повышении ВЧД, связанном с ишемическим, аноксическим или метаболи-

ческим некрозом головного мозга. Если повышение ВЧД наблюдается у больных, которым показано нейрохирургическое лечение, им необходимо проводить форсированную гипервентиляцию легких и вводить осмотически активные вещества, чтобы задержать прогрессирование вклинения.

А. Гипервентиляция с использованием интубации трахеи приводит к уменьшению мозгового кровотока вследствие снижения pCO_2 в артериальной крови. Этот показатель следует поддерживать на уровне около 25 мм рт. ст. Эффект гипервентиляции достигает максимума в течение 2–30 мин.

Б. Осмотически активные средства, маннитол, глицерин и мочевина, при интактном гематоэнцефальном барьере способствуют переходу воды из тканей головного мозга в систему большого круга кровообращения. Маннитол вводят в/в в виде 20% раствора (100 г маннитола в 500 мл 5% глюкозы) в течение 10–20 мин; начальная доза – 1–2 г/кг, поддерживающие дозы – 50–300 мг/кг каждые 6 ч. Чтобы исключить попадание кристаллов маннитола в кровяное русло, применяют фильтры. Лечебное действие начинается через несколько минут, достигает максимума примерно через 90 мин, а затем в течение нескольких часов постепенно уменьшается. Осмотически активные средства обычно используют только до начала более радикальных лечебных мероприятий (например эвакуации содержимого гематомы). **В число осложнений лечения осмотически активными средствами входит реакция на их отмену с повышением ВЧД:** острое увеличение объема циркулирующей крови, сопровождающееся отеком легких или застойной сердечной недостаточностью, и осмотический диурез, ведущий к дегидратации и гипернатриемии.

В. Глюкокортикоиды уменьшают перифокальный отек при опухолях; они могут оказаться эффективными также при травмах и абсцессах. Лечение начинают с в/в (или в/м) введения 10 мг дексаметазона; в дальнейшем каждые 6 ч препарат вводят в/в, в/м или дают внутрь в дозе 4 мг. Отек, вызванный аноксией или инфарктом мозга, не поддается лечению стероидами. (Более полное обсуждение проблемы см. R. A. Fishman. *Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System.* Philadelphia: Saunders, 1981.)

Черепномозговая травма

Лечение и прогноз при травмах головы зависят от обширности и типа повреждения головного мозга. Важно установить причину, тип, локализацию, тяжесть травмы.

I. Диагностика

А. Анамнез должен документировать развитие во времени всех симптомов, особенно потери сознания. Амнезия зависит от силы удара и с улучшением состояния обычно уменьшается.

Б. При **физикальном исследовании** определяют степень нарушения жизненно важных функций и наличие других серьезных травм.

В. Неврологическое исследование следует проводить повторно и часто, чтобы документировать любое прогрессирование неврологических нарушений.

Г. Рентгенограммы черепа (в передне-задней и боковой проекциях и проекции Тауна), а также шейного отдела позвоночника (рот должен

быть открыт, снимки, охватывающие C_1—C_7, делают в передне-задней и боковой проекциях) обязательны.

Д. Компьютерная томография необходима при наличии очаговых неврологических дефектов, открытой или проникающей травмы головы, вдавленных и оскольчатых переломов черепа, а также при нарушениях психического статуса, которые характеризуются большой длительностью, прогрессированием, отсроченным началом, могут указывать на очаговые повреждения (например при афазии).

II. Лечение зависит от типа повреждения.

А. Сотрясение головного мозга проявляется преходящими нарушениями сознания (его потерей или спутанностью, возбуждением, амнезией). Необходимо тщательное наблюдение в течение по меньшей мере 24 ч в амбулаторных или стационарных условиях, так как внутричерепное кровоизлияние и отек мозга могут развиться не сразу.

Б. Ушиб головного мозга может быть диагностирован с помощью осмотра (например обнаружение проникающих повреждений), КТ и исследования очаговой неврологической симптоматики. Больных с ушибом головного мозга следует наблюдать в больничных условиях до стабилизации состояния (не менее 24 ч). Считают, что профилактическая противосудорожная терапия сводит к минимуму опасность возникновения ранних (на первой неделе) посттравматических судорожных припадков, однако наличие и частота припадков в отдаленном периоде зависит от тяжести, локализации травмы и индивидуальных особенностей пострадавшего (*N. Engl. J. Med.* 323:497, 1990).

В. Переломы черепа требуют консультации нейрохирурга. Диагностика перелома основания черепа более надежна, если основана на клинических данных (ото- и ринорея, скопление геморрагического экссудата в барабанной полости, заушная и окологлазничная гематома), а не на данных рентгенологического исследования.

Г. Эпидуральная гематома в типичных случаях обусловлена переломами черепа, пересекающими путь менингеальной артерии или вены. После начального бессимптомного периода обычно возникает резкое ухудшение. Без срочной хирургической эвакуации содержимого гематомы быстро развивается вклинение головного мозга.

Д. Субдуральная гематома образуется при разрыве венозных синусов твердой мозговой оболочки или мозговых вен, впадающих в синусы. Симптомы могут развиваться остро или постепенно.

1. **Острая субдуральная гематома** относится к неотложным нейрохирургическим состояниям.
2. **Хроническая субдуральная гематома** чаще всего развивается у лиц преклонного возраста, ослабленных больных, при алкоголизме и на фоне антикоагулянтной терапии. Предшествующая травма часто незначительна. Симптоматика неспецифична (головная боль, спутанность сознания, сонливость) и может значительно различаться у разных больных. Небольшие двусторонние субдуральные гематомы трудно распознать с помощью бесконтрастной КТ.
3. **Переломы позвоночника и смещение позвонков** часто сопутствуют травме головы. В каждом случае серьезной черепномозговой травмы шею следует иммобилизовать с помощью гипсового воротника, пока не будет установлено, что целостность позвоночника не нарушена.

Сдавление спинного мозга

I. **Проявления.** Сдавление спинного мозга часто сопровождается быстрым ухудшением его функционального состояния. К обычным симптомам относятся затрудненная ходьба, боль в спине и недержание мочи. Объективные признаки и жалобы при повреждении позвоночника могут быть следствием сдавления нервных корешков (симптомы радикулита) или спинного мозга (симптомы миелопатии).

А. **Симптомы радикулита** отражают анатомический уровень поражения корешков чувствительных и двигательных нервов, что способствует определению локализации повреждения.

1. **Боль** обычно острая, прострелива ющая; локализуется по ходу чувствительных нервов; нередко возникает при пробе Вальсальвы или во время движений.
2. **Потеря чувствительности** (необязательно полная) соответствует зоне иннервации чувствительного нерва. Между интактной и лишенной чувствительности областями может располагаться зона пониженной чувствительности и парестезий.
3. **Мышечная слабость** ограничивается мышцами, находящимися в зоне иннервации двигательного нерва из пораженного корешка. Мышечный тонус снижается, так как поражение корешка распространяется на периферический мотонейрон.
4. **Рефлексы** снижены на уровне сдавленного корешка; во всех других областях они не нарушены.
5. **Функции кишечника и мочевого пузыря** нарушаются только в том случае, если повреждения распространяются на крестцово-копчиковые корешки.

Б. **Симптомы миелопатии** (связанной со сдавлением спинного мозга) характеризуются наличием «уровня», выше которого функции сохранены, а ниже нарушены с обеих сторон. Нижняя граница нормальной кожной чувствительности указывает на уровень поражения спинного мозга. Исследование чувствительности обычно позволяет наиболее точным образом определить локализацию поражения.

1. **Боль** часто диффузна и не имеет четкой локализации.
2. **Нарушения чувствительности** могут проявляться в любой форме. Зоны гиперпатии и парестезий с нормальными порогами сенсорного восприятия часто отделяют интактные области от областей, полностью лишенных чувствительности.
3. **Мышечная слабость,** как правило, имеет диффузный двусторонний характер, охватывая все группы мышц, расположенных ниже уровня поражения. При медленно прогрессирующих расстройствах тонус мышц, соответствующих уровню поражения, снижен (симптом периферического мотонейрона, или вялый парез); тонус мышц ниже уровня поражения повышен (симптом центрального мотонейрона, или спастический парез). При острых поражениях (спинальный шок) мышечный тонус снижен везде.
4. **Рефлексы** при медленно прогрессирующем течении снижены на уровне поражения, но повышены ниже этого уровня. При острых поражениях (спинальный шок) наблюдается тотальное угнетение рефлексов.
5. **Недержание кала и мочи** — признак сдавления спинного мозга.

II. Этиология

А. Травматические повреждения позвоночника. Повреждения позвоночника включают: смещение позвонков, связанное с переломом, перелом без смещения и смещение позвонков без перелома позвоночника. Спондилез шейного отдела позвоночника увеличивает вероятность поражения спинного мозга при травме. Отделы позвоночника, обладающие наибольшей подвижностью (C_1—C_2, C_4—C_6 и Th_{11}—L_2) особенно подвержены травмам. Во всех случаях повреждения головы необходима иммобилизация шеи до тех пор, пока клиническое и рентгенологическое исследование не исключит перелома шейного отдела позвоночника или смещения шейных позвонков. Лечение повреждений спинного мозга метилпреднизолоном (30 мг/кг в/в струйно, затем инфузия, 5,3 мг/кг/ч в течение 23 ч) улучшает неврологическое состояние больных, если введение препарата начато в течение 8 ч после травмы (*N. Engl. J. Med.* 322:1405, 1990). Необходима срочная консультация нейрохирурга.

Б. Сдавление спинного мозга эпидуральными метастазами — частое осложнение злокачественных новообразований. Метастазы могут поражать грудной (68%), пояснично-крестцовый (16%) или шейный (15%) отдел позвоночника. Первичная опухоль чаще всего локализуется в молочной железе, легких или предстательной железе; другие причины метастазов — лимфома, меланома, миеломная болезнь, опухоли почек и желудочно-кишечного тракта (*Ann. Neurol.* 3:40, 1978).

1. **Анамнез** обычно выявляет боли (97%) в пораженных позвонках или радикулоалгии. Нередки (76%) жалобы на слабость; она чаще развивается постепенно, но иногда быстро прогрессирует до степени паралича. Иногда отмечаются расстройства чувствительности и вегетативные нарушения.
2. **Физикальное исследование** выявляет болезненность позвонков при перкуссии и пальпации. **Потеря чувствительности,** болевой и вибрационной, а также суставно-мышечного чувства, наблюдается часто (51%) и обычно позволяет определить уровень поражения с точностью до двух позвонков. Иногда единственным клиническим признаком служит атаксия.
3. **Дополнительные исследования** начинают с рентгенографии позвоночника, при которой в большом проценте случаев выявляются метастатические поражения тел позвонков на уровне повреждения. Чтобы точно установить уровень и протяженность поражения, часто приходится прибегать к МРТ или миелографии с введением метризамида и последующей КТ. До проведения миелографии необходима консультация нейрохирурга, так как не исключено развитие острой декомпенсации, что может потребовать срочной декомпрессионной ламинэктомии.
4. **Необходимы срочные лечебные мероприятия,** поскольку неврологическая симптоматика может нарастать быстро и необратимо.
   - **а. Дексаметазон** вводят в/в струйно в дозе 10 мг, затем по 4 мг каждые 6 ч; лечение должно быть начато немедленно. Применение более высоких доз эффективнее облегчает боль, но не влияет на восстановление двигательных функций (*Ann. Neurol.* 3:40, 1978; *Neurology.* 39:1255, 1989).
   - **б. Рано начатую лучевую терапию** рекомендуют сочетать с глюкокортикоидами в высоких дозах. Результат в основном зависит от исходного состояния. Паралич и вегетативная дисфункция — плохие прогностические признаки. Лучевому воздействию под-

вергают область опухоли, а также участки, расположенные выше и ниже зоны поражения. Лучевую терапию назначают всем больным, способным ее переносить.

в. **Срочная декомпрессионная ламинэктомия** показана: (1) при полном блоке СМЖ, если это состояние развилось в течение 24 ч после неврологического ухудшения; (2) при раке, устойчивом к лучевой терапии, например почечноклеточном или меланоме; (3) если больному уже был проведен полный курс интенсивной лучевой терапии; (4) при отсутствие гистологического подтверждения рака и (5) при быстром и неуклонном ухудшении неврологических функций, несмотря на медикаментозную и лучевую терапию.

Цереброваскулярные заболевания

I. **Ишемические нарушения мозгового кровообращения. Ишемия мозга** проявляется острым очаговым (соответствующим определенному сосудистому бассейну) неврологическим дефектом. **Если ишемия достаточно продолжительна, развивается ишемический инсульт.** Для диагностики и лечения крайне важно точно определить локализацию ишемического поражения. Артериальная гипотония (например связанная с аритмиями или ортостатическая) в типичных случаях проявляется синкопальными состояниями и редко вызывает очаговую ишемию и инсульт. Однако при длительном критическом снижении АД (например при остановке кровообращения) возможно развитие инсульта в зоне бассейнов крупных артерий или в областях, чувствительных к гипоксии и ишемии.

А. Диагностика

1. **Анамнез** должен установить последовательность развития симптомов и их продолжительность. Внезапное появление признаков очагового поражения без нарушения сознания характерно для ишемического нарушения мозгового кровообращения, хотя может наблюдаться и при внутричерепном кровоизлиянии, опухоли или мигрени. Необходимо обратить внимание на возможные причины нарушения мозгового кровообращения, например сердечно-сосудистые, тромбоэмболические, опухолевые заболевания, болезни соединительной ткани, выяснить не злоупотреблял ли больной в/в введением наркотиков.
2. **Физикальное исследование** направлено на поиски сердечно-сосудистых нарушений, способных привести к эмболии сосудов мозга: мерцательной аритмии, ревматических пороков сердца (особенно — митрального стеноза), бактериального эндокардита, недавнего передне-перегородочного инфаркта миокарда или аневризмы левого желудочка. С кардиогенной эмболией связано около одной пятой части всех случаев ишемического инсульта (*Arch. Neurol.* 46:727, 1989). Острые системные заболевания часто вызывают рецидив неврологической симптоматики, обусловленной перенесенным ранее нарушением мозгового кровообращения и имитирующей картину острой ишемии мозга. Шум на сонных артериях не позволяет достоверно установить, с какой стороны атеросклеротические изменения преобладают.
3. **Неврологическое исследование** точно устанавливает локализацию поражений головного мозга при острой ишемии и инсульте.

а. **Нарушения кровотока** в сонных артериях — наиболее частая причина гемипареза, потери чувствительности на стороне, противоположной пораженной артерии, а также гомонимной гемианопсии. Встречается как постоянная, так и преходящая **(amaurosis fugax)** потеря зрения на один глаз на стороне пораженной артерии, что вызвано ишемией сетчатки. **Отклонение взора** в сторону, противоположную гемипарезу, указывает, что изменения локализуются выше варолиева моста. **Афазия** вызывается ишемией доминирующего полушария (т. е. левого полушария у правшей и более чем у 75% левшей); частичная афазия развивается при поражении недоминирующего полушария. Дизартрия возможна при поражении любого из полушарий.

б. **Нарушение вертебробазилярного кровотока** вызывает неврологический дефект на уровне ствола мозга или затылочной и височной долей. Дефекты, обусловленные поражением ствола мозга, включают одностороннюю или двустороннюю слабость мышц, потерю чувствительности, диплопию, атаксию, нистагм, дизартрию, охриплость голоса, дисфагию, потерю слуха и головокружение. Отклонение взора в сторону гемипареза наблюдается при поражении ствола мозга или наличии активных очагов возбуждения (судорожных очагов) в коре головного мозга. Нарушения черепномоговой иннервации при поражении ствола головного мозга контралатеральны нарушениям соматической иннервации (например слабость лицевых мышц слева и мышц тела справа). **Синкопальные состояния** или головокружение обусловлены нарушениями сердечно-сосудистой системы (например ортостатической гипотонией, аритмиями), а не ишемией ствола мозга. Головокружение, не сочетающееся с другими признаками поражения ствола мозга, обычно вызвано заболеваниями лабиринта или VIII черепномозгового нерва.

4. **Дополнительные исследования**

а. **Компьютерную томографию** проводят для исключения объемных образований (опухоль, абсцесс, внутримозговая или субдуральная гематома, САК), которые по своим симптомам могут быть сходны с ишемией мозга. Ишемический инсульт в течение первых 36 ч обычно не удается распознать на бесконтрастных компьютерных томограммах, тогда как острое внутримозговое кровоизлияние видно хорошо. Геморрагия в зоне ишемического инсульта может развиться через 1—7 сут.

б. **Люмбальную пункцию** следует проводить всем больным с подозрением на септическую эмболию, обусловленную бактериальным эндокардитом. Менингеальные инфекции, вызванные бактериями, спирохетами и грибами, часто осложняются васкулитами, которые могут проявляться острыми нарушениями мозгового кровообращения. Лихорадке, положительным результатам посева крови и появлению специфических клинических признаков менингита обычно предшествует лейкоцитоз СМЖ (*Stroke* 17:332, 1986; *Stroke* 18:544a, 1987).

в. **Лабораторные исследования** должны включать общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, исследование показателей свертываемости (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время), реакцию Вассермана. Эти исследования позволяют выявить системные заболевания, вызывающие нарушения мозгового кровообращения — полицитемию, болезни

крови, соединительной ткани. Обязательны **биохимические исследования крови,** в том числе определение уровня глюкозы и натрия. Метаболические нарушения проявляются очаговой неврологической симптоматикой при относительно сохраненной чувствительности.

г. **Электрокардиографическое исследование и рентгенологическое исследование грудной клетки** проводят всем больным. Если предполагают кардиогенное происхождение нарушения мозгового кровообращения, назначают эхокардиографию. Больным старше 50 лет ее выполняют только при наличии четких анамнестических, физикальных или электрокардиографических признаков заболевания сердца. Диагностическое значение чреспищеводной и контрастной эхокардиографии не установлено.

д. **Ангиографию** проводят для диагностики васкулитов и атеросклероза мозговых артерий и особенно для оценки состояния мозговых артерий у больных, которым предполагают провести эндартерэктомию (см. п. **I.Б.2.б**). Ангиография показана также молодым больным и в случаях неясного диагноза. Как предварительный метод выявления стеноза сонных артерий часто применяют неинвазивное допплеровское исследование.

Б. При выборе лечения нужно взвесить значение ряда факторов — кардиогенной эмболии как возможной причины ишемии и инсульта мозга, локализации поражений сосудов, опасность повторных нарушений мозгового кровообращения и общее состояние больного.

1. **Кардиогенная эмболия** служит показанием к полноценной системной антикоагулянтной терапии. Цель последней — предупредить повторные эмболии. Когда начинать применение антикоагулянтов при острых ишемических инсультах, до конца не ясно; в целом это определяется размерами инсульта и кровоизлияния в зоне инсульта, наличием артериальной гипертонии и опасностью повторных эмболий (*Arch. Neurol.* 46:727, 1989). Лечение продолжают, пока сохраняется риск повторной эмболии (см. гл. 17). Гепарин применяют в течение короткого периода, поддерживая активированное частичное тромбопластиновое время в 1,5—2 раза выше нормы. Для постоянной антикоагулянтной терапии используют варфарин (*J. Am. Coll. Cardiol.* 8:41b, 1986). Артериальная гипертония — относительное противопоказание к длительному лечению антикоагулянтами, так как под влиянием повышения АД возрастает риск внутричерепных кровоизлияний (см. гл. 17). В предупреждении эмболий у больных с протезированными клапанами сердца сочетание дипиридамола с варфарином более эффективно, чем применение только варфарина (*Mayo Clin. Proc.* 56:265, 1981; *Am. J. Cardiol.* 51:1537, 1983). Источником эмболии может быть пролапс митрального клапана, однако лечение в этом случае не разработано.
2. **Транзиторная ишемическая атака** носит очаговый характер, начинается внезапно и обычно продолжается 5—20 мин, иногда, однако, ее длительность достигает 24 ч. Если признаки ишемии сохраняются более 24 ч, но менее 7 сут, состояние определяют как **преходящее нарушение мозгового кровообращения.** Примерно треть больных с ТИА и ПНМК переносят инсульт на протяжении последующих 5 лет. Опасность особенно велика сразу после приступа; со временем она уменьшается. **Лечение ТИА и ПНМК** направлено на уменьшение риска последующего инсульта. Предполагают, что

если у больных старше 50 лет ТИА не вызвана заболеванием сердца или системными болезнями, его причина — атеросклероз сосудов головного мозга, и проводят следующие лечебные мероприятия.

а. В проспективных рандомизированных исследованиях показано, что **аспирин** снижает частоту ишемических инсультов и смертность от них. Дозы аспирина — от 300 мг внутрь 3 раза в сутки до 325 мг внутрь 4 раза в сутки. Лечение меньшими дозами (300 мг в сутки) значительно реже оказывает побочное действие (*Br. Med. J.* 296:316, 1988), но эффективность его не доказана. Другие антиагреганты (дипиридамол, сульфинпиразон), применяемые самостоятельно или в сочетании с аспирином, неэффективны. Вместо аспирина в профилактике ишемических инсультов можно использовать тиклопидин, 250 мг внутрь 2 раза в сутки (*N. Engl. J. Med.* 312:501, 1989).

б. **Каротидная эндартерэктомия** уменьшает опасность ишемического инсульта и смерти больных с недавними ТИА или малосимптомным инсультом в сочетании с выраженным (70—99%) стенозом сонной артерии на стороне поражения головного мозга (*Stroke* 22:816, 1991; *N. Engl. J. Med.* 325:445, 1991). Целесообразность эндартерэктомии у больных с умеренной симптоматикой стеноза или бессимптомным стенозом любой степени не доказана. **Ангиография сосудов мозга** — стандартный метод визуализации экстра- и интракраниальных артерий перед операцией. Допплеровское исследование экстра- и интракраниальных артерий проводится опытным специалистом как безопасный метод выявления тех, кому показана ангиография.

в. Сведения о роли **антикоагулянтной терапии** в лечении ТИА и ПНМК, вызванных стенозирующим атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга, противоречивы. В рандомизированных проспективных исследованиях не удалось показать, что лечение антикоагулянтами предупреждает инсульт и снижает летальность. Длительное применение антикоагулянтов увеличивает риск внутримозговых кровоизлияний.

г. **Создание анастомозов между экстра- и интракраниальными сосудами** при атеросклерозе интракраниальных артерий не дает положительных результатов.

3. Прогрессирующий инсульт характеризуется постепенным нарастанием неврологической симптоматики, обусловленной ишемическим нарушением мозгового кровообращения. Нередко состояние больных с прогрессирующим инсультом быстро ухудшается и требует повторных неврологических обследований. Лечение гепарином в/в может благоприятно влиять на состояние больных с ишемическим прогрессирующим инсультом, не сопровождающимся кровоизлиянием, хотя есть и другие мнения (*Stroke* 19:10, 1988).

4. Завершенный инсульт отличается наличием стабильного, не прогрессирующего неврологического дефекта. Развитие симптомов в основном завершается в течение 4 сут с начала болезни. Лечения, способного ограничить размеры поражения при завершенном инсульте, не существует. Терапия преследует цель профилактики рецидивов и реабилитации.

а. Необходимо проводить постоянное лечение, направленное на борьбу с **факторами риска, особенно с артериальной гипертонией.** Однако при остром инсульте нужно избегать снижения АД, поскольку ауторегуляция тонуса кровеносных сосудов при

этом состоянии нарушена. Даже при очень высоком АД не назначают гипотензивных препаратов, если отсутствуют признаки органного поражения: протеинурия, гематурия, отек сосков зрительных нервов или сердечная недостаточность (см. гл. 4). Если повышение АД вызвано ишемией головного мозга, оно возвращается к нормальному уровню в течение нескольких суток без лечения.

б. Аспирин и тиклопидин снижают частоту рецидивов нарушений мозгового кровообращения у больных с завершенным инсультом. Антикоагулянты при инсульте неэффективны, если нет кардиогенного источника тромбоэмболий.

в. В ряде случаев показана **эндартерэктомия** (см. п. **I.В.2.б**).

г. Отек мозга при обширных ишемических инсультах достигает максимума через **24—72 ч** и нередко вызывает позднее ухудшение состояния. Терапия обычно неэффективна. Хирургическая декомпрессия показана при инсультах мозжечка, когда отек ведет к сдавлению ствола мозга. При инсульте полушарий головного мозга она помогает редко.

II. Внутричерепные кровоизлияния возникают во внутримозговом, субарахноидальном, эпидуральном и субдуральном пространствах. Две последние формы обсуждаются в разд. «Черепномозговая травма».

А. Внутримозговое кровоизлияние обычно проявляется внезапным развитием очагового неврологического дефекта. При обширных кровоизлияниях наблюдаются признаки внезапного повышения ВЧД: нарушения психического состояния, головная боль и рвота. Очаговый дефект зависит от локализации и размеров кровоизлияния. При массивном кровотечении иногда возникает вклинение отделов головного мозга (см. разд. «Повышение внутричерепного давления»). По клиническим признакам, без применения КТ, внутримозговое кровоизлияние часто не удается отличить от ишемии мозга.

1. Длительная артериальная гипертония — самая частая причина внутримозговых кровоизлияний. Кровоизлияния у больных с артериальной гипертонией локализуются в базальных ганглиях (70%), варолиевом мосту (10%), мозжечке (10%) или белом веществе головного мозга (10%). Реже причиной внутримозговых кровоизлияний служит травма, лечение антикоагулянтами, мешковидная аневризма, артериовенозные мальформации, опухоли, болезни крови, ангиопатии и васкулиты.

2. Лечение направленно на поддержание жизнедеятельности и устранение неблагоприятных факторов.

а. Артериальное давление следует снижать постепенно, в течение нескольких суток, тщательно наблюдая за признаками ишемии головного мозга. У больных с длительной артериальной гипертонией механизмы ауторегуляции тонуса сосудов часто нарушены непредсказуемым образом.

б. Консультация хирурга необходима больным с гематомами мозжечка, поскольку в этих случаях нередко развивается сдавление ствола мозга или обструктивная гидроцефалия, требующие немедленного хирургического лечения. Поверхностно расположенные мозговые гематомы, вызывающие значительное увеличение объема, можно опорожнить, что иногда дает клиническое улучшение. Удаление содержимого глубоко лежащих мозговых гематом помогает редко.

Б. Субарахноидальное кровоизлияние может развиться вследствие внутримозговой геморрагии, разрыва аневризмы, артериовенозной мальформации, болезней крови, травмы черепа, опухоли и злоупотребления кокаином или амфетамином. Наиболее частая причина САК – разрыв мешковидной или грушевидной **аневризмы,** образующейся при дефекте среднего слоя и внутренней эластической мембраны артериальной стенки. К аневризмам другого типа относят веретенообразную, которая, как полагают, может быть следствием атеросклероза, и микотическую, наблюдаемую при септической эмболии. Внезапное возникновение **сильной головной боли** иногда является единственным симптомом САК. Возможны также **нарушения психического состояния** (в том числе кома), повышение температуры тела, рвота, ригидность мышц шеи, боль в пояснично-крестцовой области, появление очагового неврологического дефекта, судорожные припадки и кровоизлияния в сетчатку. Нередки изменения ЭКГ (70%). В число **осложнений** САК входят рецидивы кровоизлияния (у 20% больных в течение 2 нед), ангиоспазм, ведущий к ишемии головного мозга (на 4—14 сут), гидроцефалия, судорожные припадки и синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона.

1. **Дополнительные исследования** необходимы, если данные анамнеза и физикального исследования позволяют предположить САК.
   - **а. Компьютерная томография** в первые 24 ч выявляет жидкость (кровь) в субарахноидальных пространствах борозд и цистерн у 90% больных. САК, вызванное разрывом мешковидной аневризмы, нередко осложняется кровоизлиянием в вещество головного мозга и полости желудочков, хотя в подобных случаях нужно рассмотреть возможность другой этиологии кровоизлияний. Источник САК, особенно артериовенозные мальформации, иногда удается выявить с помощью КТ с в/в введением йод-содержащих контрастных веществ, но в большинстве случаев для установления окончательного диагноза необходима ангиография.
   - **б. Люмбальная пункция** необходима, когда предположительный клинический диагноз САК не подтверждается данными КТ. Если СМЖ имеет геморрагический характер, следует немедленно отцентрифугировать ее для выявления ксантохромной (желтой) надосадочной жидкости. Ксантохромия обусловлена разрушением эритроцитов, возникает в течение нескольких часов и свидетельствует скорее о САК, чем о травме, связанной с люмбальной пункцией. Если сомнения еще остаются, сравнивают первую и последнюю порции СМЖ: если кровь попала в СМЖ вследствие пункции, то эритроцитов в последней порции будет меньше; при САК число эритроцитов в обеих порциях одинаково. (В удобном для пользования приближении один лейкоцит в СМЖ соответствует 700 эритроцитам, а 1000 эритроцитов отражает повышение содержания белка в СМЖ на 1 мг%.)
   - **в. Ангиография** необходима при подготовке к операции для определения локализации и размеров сосудистой аневризмы.
2. **Средство выбора** для лечения мешковидных аневризм – реконструктивная операция. Вопрос о времени выполнения операции решается индивидуально в зависимости от состояния больного. Лечебные меры при подготовке к операции направлены на предупреждение внезапного повышения ВЧД и АД и сводятся к постельному режиму, применению седативных средств, анальгетиков и слабительных. Гипотензивную терапию назначают лишь при край-

не высоком АД (диастолическое АД > 130 мм рт. ст.). **Нельзя допускать артериальной гипотонии,** так как она может увеличить ишемический дефект. АД всегда снижают постепенно, тщательно наблюдая за состоянием больного. Рекомендуется проводить мониторинг сердечной деятельности. Антагонист кальция **нимодипин** улучшает исход САК и, по-видимому, уменьшает частоту осложняющих его инсультов, вызывая лишь незначительные побочные действия (*N. Engl. J. Med.* 308:619, 1983; *J. Neurosurg.* 68:505, 1988; *Br. Med. J.* 298:636, 1989). Рекомендуемые дозы — 60 мг внутрь каждые 4 ч в течение 3 нед; лечение начинают в первые 4 сут САК. Для борьбы с ухудшением неврологического статуса, обусловленным спазмом сосудов мозга, иногда применяют инфузию жидкости и средства, повышающие артериальное давление. Аминокапроновая кислота увеличивает риск осложнений, не влияя на исход заболевания (*N. Engl. J. Med.* 311:432, 1984; *Neurology* 37:1586, 1987).

Судорожные припадки

Длительные или повторяющиеся генерализованные судороги требуют срочной врачебной помощи. Генерализованная судорожная активность, возникающая прежде чем полностью исчезли остаточные явления предыдущего припадка, обозначается как генерализованный (тонико-клонический) эпилептический статус (status epilepticus). Понятно, что больным с непрерывной тонико-клонической активностью необходимо более активное лечение, чем тем, у кого два коротких припадка разделяются часовым интервалом. Существуют и другие формы эпилептического статуса (простые и сложные парциальные приступы, абсансы), но они не угрожают жизни, поэтому здесь не обсуждаются. Лечение эпилептического статуса состоит в том, чтобы поддержать жизненно важные функции, ограничить действие факторов, способствующих прогрессированию патологического состояния, предупредить осложнения эпилептического статуса или устранить их и назначить противосудорожные средства в полных насыщающих дозах. Быстрое насыщение пролонгированными противосудорожными средствами требует их в/в введения, что сопряжено с риском. Больным, не находящимся в эпилептическом статусе, противосудорожные средства назначают внутрь. Таким образом, ни во время постэпилептического сна, следующего за единичным приступом, ни при рецидивирующих припадках, в перерывах между которыми сознание ненадолго восстанавливается, не следует вводить препараты в/в. (Развернутое обсуждение тактики лечения эпилепсии приведено в книге T. R. Browne и R. G. Feldman. *Epilepsy. Diagnosis and Management.* Boston: Little, Brown, 1983.)

I. Противосудорожные средства для парентерального применения

A. Фенитоин остается средством выбора для лечения эпилептического статуса, что обусловлено его высокой эффективностью, большой продолжительностью действия, редкими побочными эффектами и возможностью использования для длительного лечения эпилепсии. **Для в/в введения нельзя разводить фенитоин в растворах, содержащих глюкозу,** так как возможно выпадение осадка. Опасность повреждения мягких тканей можно свести к минимуму, если вводить фенитоин в вену в области локтевой ямки (или несколько выше) на фоне быстрой инфузии физиологического раствора. Скорость введения не должна превышать 50 мг/мин; общая насыщающая доза равна 18—

20 мг/кг. Во время введения фенитоина, особенно у пожилых и ослабленных больных, иногда возникает **преходящая артериальная гипотония и нарушения внутрисердечной проводимости,** в связи с чем необходимо проводить тщательный мониторинг АД и ЭКГ. Эти побочные действия зависят в основном от скорости инфузии и не требуют снижения общей дозы препарата. Максимальная концентрация препарата в тканях головного мозга создается в течение первого часа введения. Поддерживающая доза фенитоина — 300–500 мг/сут (4–8 мг/кг/сут); препарат вводят в/в или дают внутрь, добиваясь максимального лечебного эффекта при отсутствии побочного действия. У большинства больных это достигается при концентрации фенитоина в плазме, равной 10–20 мкг/мл. Препарат не следует назначать, если при его применении возникали аллергические реакции.

Б. Фенобарбитал нередко используют вместо фенитоина как средство первого ряда в лечении эпилептического статуса (*Neurology* 38:202, 1988). Этот препарат применяют также в тех случаях, когда припадки повторяются несмотря на введение фенитоина в полной насыщающей дозе; в подобной ситуации необходима интубация трахеи. Фенобарбитал вводят в/в со скоростью 100 мг/мин, пока не будет достигнута насыщающая доза 10 мг/кг. Если припадки сохраняются, возможно дополнительное в/в введение фенобарбитала со скоростью 50 мг/мин до общей дозы 30 мг/кг. Если в качестве первого средства применяют фенобарбитал, но судорожные припадки не прекращаются, показан дополнительно фенитоин. При введении фенобарбитала иногда возникают нарушения ритма сердца и резко снижается АД, что требует постоянного мониторинга ЭКГ и АД. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается в течение часа с начала в/в введения. Поддерживающие дозы составляют 1–5 мг/кг/сут внутрь или в/в, что позволяет сохранять терапевтическую концентрацию в плазме, равную 15–40 мг/л.

В. Диазепам (5–10 мг в/в) или лоразепам (2–4 мг в/в) нередко используют для лечения эпилептического статуса; препараты вводят со скоростью 1–2 мг/мин. Их применяют для лечения больных с длительными (более 5 мин) генерализованными судорожными приступами, а также в случаях, когда введение фенитоина или фенобарбитала в насыщающих дозах не оказывает лечебного действия. Короткие и редкие судорожные припадки не служат показанием к применению диазепама и лоразепама. Диазепам нельзя смешивать с другими средствами для в/в инфузий, так как при этом он осаждается на стенках трубок инфузионной системы.

Г. Если судороги продолжаются, несмотря на перечисленные выше меры, следует, проконсультировавшись с анестезиологом, ввести барбитураты кратковременного действия в высоких дозах. При эпилептическом статусе эффективно введение пентобарбитала в насыщающей дозе 15 мг/кг с последующей в/в инфузией 1 мг/кг/ч (*Neurology* 38:395, 1988). Для устранения вызванной пентобарбиталом артериальной гипотонии может потребоваться введение дофамина.

II. Поддерживающие меры. Следует проводить мониторинг дыхания и сердечной деятельности. Через рот или нос вводят мягкий пластиковый воздуховод. Часто, особенно при лечении противосудорожными средствами, обладающими седативным действием (например диазепамом или фенобарбиталом), возникает необходимость интубации трахеи. Нужно принять меры, чтобы во время судорожного припадка не произошло аспирации, асфиксии и больной не нанес себе повреждений.

III. **Выявление причины приступов и этиотропное лечение.** Более чем в двух третях случаев генерализованного эпилептического статуса удается выявить метаболические нарушения или органическое поражение ЦНС. К наиболее частым органическим поражениям относятся опухоли головного мозга, посттравматическая энцефалопатия, нейроинфекции, инсульты и перинатальные травмы головного мозга. Развитию генерализованного эпилептического статуса чаще всего способствует устойчивость к пероральным противосудорожным средствам и сопутствующие заболевания, протекающие с повышением температуры. Другие провоцирующие факторы — синдром отмены седативных средств, алкогольная абстиненция и лекарственная интоксикация (например амфетамином, кокаином, изониазидом), электролитные нарушения (в том числе гипонатриемия и гипокальциемия), уремия, гипогликемия и аноксия. Быстрое распознавание провоцирующих факторов и раннее начало борьбы с ними играют решающую роль в смягчении или прекращении припадков и профилактике повреждений головного мозга.

IV. **Лечение осложнений,** таких как отек головного мозга, аспирация, рабдомиолиз, миоглобинурия и гипертермия, следует начинать, как только они возникли.

Алкогольная абстиненция

Прекращение привычного потребления алкоголя чревато смертельными осложнениями, что требует целенаправленной диагностики этого состояния. Клинически алкогольная абстиненция проявляется тремором, галлюцинациями, судорожными припадками и делирием. Важно установить, по какой причине прервано употребление алкоголя. Последствия отмены усугубляются заболеваниями (инфекциями, панкреатитом, гастритом) или травмами.

I. **«Малый» синдром абстиненции** характеризуется тремором, раздражительностью, отвращением к пище и тошнотой. Симптомы обычно появляются через несколько часов после прекращения приема спиртных напитков и постепенно исчезают на протяжении 2 сут. Важные лечебные факторы — пребывание больного в хорошо освещенной комнате, присутствие друзей или родственников, ободрение и моральная поддержка. Многие симптомы могут быть смягчены или устранены препаратами **бензодиазепинового ряда,** включая хлордиазепоксид, 25—100 мг внутрь каждые 6 часов, или диазепам, 5—20 мг внутрь каждые 6 часов. Цель терапии — успокоить больного и вызвать психическую релаксацию. Дозы подбирают, ориентируясь на клиническое состояние. Эффективен **тиамин** (по 100 мг в/м первые 3 сут, затем еще 3 сут по 100 мг внутрь) и поливитамины, содержащие фолиевую кислоту. Следует наблюдать за больным, обращая особое внимание на признаки развернутого синдрома алкогольной абстиненции; в зависимости от социальных факторов наблюдение осуществляют на дому или в стационаре.

II. **Алкогольный делирий** клинически проявляется дрожью, тремором, галлюцинациями, возбуждением, спутанностью сознания, потерей ориентации и резким повышением вегетативной активности, в том числе подъемом температуры, тахикардией и обильным потоотделением. Делирий обычно развивается через 3—4 сут после прекращения употребления алкоголя; первые признаки улучшения, как правило, появляются через 3—5 сут от начала заболевания. Делирий развивается в 5—10% случаев

прекращения привычного потребления алкоголя; летальность составляет 5%. Проводя дифференциальный диагноз, нужно иметь в виду и другие причины делириозных состояний (см. разд. «Острая спутанность сознания»). Поддерживающее лечение такое же, как и при «малом» синдроме алкогольной абстиненции. Следует избегать попыток физически ограничить движения больного; вместе с тем, необходимо принять меры для предупреждения травм, которые он может себе нанести.

А. Хлордиазепоксид — эффективное при алкогольном делирии седативное средство. Начальная доза — 100 мг каждые 2—6 ч в/в или внутрь; максимальная доза в первые 24 часа — 500 мг. На следующие сутки дозу уменьшают вдвое; в дальнейшем каждые сутки дозу снижают на 25—50 мг. Период полувыведения хлордиазепоксида увеличивается при нарушениях функции печени.

Б. Гипотензивные средства, такие как **клонидин и атенолол**, добавляют к терапии, чтобы смягчить симптоматику, характерную для алкогольной абстиненции и обусловленную повышением центральной норадренергической активности (*Alcoholism* 9:238, 1985; *Acta Psychiatr. Scand.* [suppl. 327] 73:131, 1986; *N. Engl. J. Med.* 313:905, 1985). При этом нельзя допустить резкого снижения АД. Если симптоматика сохраняется, а АД не снижается, начальную дозу клонидина (0,1 мг внутрь 4 раза в сутки) постепенно увеличивают до 0,2—0,4 мг внутрь 4 раза в сутки. Атенолол назначают по 50—100 мг внутрь 1 раз в сутки.

В. Поддержание водного и электролитного баланса очень важно, так как подобные больные подвержены гипомагниемии, гипокалиемии и гипогликемии. Потеря жидкости из-за лихорадки, обильного потоотделения и рвоты может быть значительной. Следует предвидеть возможность других осложнений и принимать соответствующие меры.

III. Судорожные припадки при алкогольной абстиненции развиваются через 12—48 ч после прекращения употребления алкоголя и обычно носят генерализованный характер. Число припадков, как правило, невелико; они прекращаются под действием приема или в/в введения бензодиазепинов. Если припадки возникают часто, в остром периоде могут оказаться эффективны фенитоин или барбитураты (см. разд. «Судорожные припадки», п. I). Назначение противосудорожных средств для длительного лечения не показано. Всегда следует помнить, что судороги у больных алкоголизмом часто обусловлены сопутствующими неврологическими и системными нарушениями, такими как черепномозговые травмы, менингит и метаболические нарушения.

Острая спутанность сознания

Состояния острой спутанности сознания, известные также как **делириозные состояния** или **метаболическая энцефалопатия,** характеризуются нарушениями внимания с сопутствующими расстройствами восприятия, поведения и когнитивных функций. Эти состояния развиваются в течение нескольких часов или суток и отличаются колебаниями уровня сознания, потерей ориентации, бессвязной речью, нарушениями памяти, возбуждением и нарушением суточного биоритма. В число соматических причин острой спутанности сознания входят сепсис, лекарственная интоксикация, синдром отмены лекарственных средств и алкогольная абстиненция, дефицит тиамина, печеночная или почечная недостаточность, тиреотоксикоз или гипотиреоз, гипоксия, гипогликемия, нарушения эле-

ктролитного равновесия. Инфекционные поражения ЦНС (менингит, энцефалит), САК и травмы черепа также могут проявляться острой спутанностью сознания. Относительно легко протекающие соматические заболевания иногда вызывают острую спутанность сознания у ослабленных больных. Психические болезни, как правило, не вызывают тяжелой спутанности, нарушений ориентации или колебаний уровня сознания.

I. **Диагностика.** Необходимо собрать детальный анамнез и провести физикальное и неврологическое исследование. **Биохимические исследования крови** включают определение уровня электролитов, кальция, магния, аммиака, газов артериальной крови, тиреотропного гормона, азота мочевины и креатинина. Необходимы токсикологические исследования мочи и крови. КТ показана, если анамнез (внезапное начало, позволяющее предположить САК) или неврологическое исследование (симптомы очагового поражения) указывают на повреждение структур головного мозга. Если повышена температура или неясна причина делирия, проводят люмбальную пункцию. Если же обнаружены признаки повышения ВЧД (см. разд. «Повышение внутричерепного давления»), пункции предшествует КТ головного мозга. У больных с лекарственной интоксикацией, энцефалитом или метаболическими нарушениями на электроэнцефалограмме выявляют волны медленной активности; при синдроме отмены обнаруживается низковольтажная быстрая активность. При подозрении на очаговый (например герпетический) энцефалит проводят изотопную сцинтиграфию или МРТ головного мозга.

II. **Лечение.** Больной должен находится в спокойной обстановке, в хорошо освещенном помещении. Необходимо тщательное наблюдение. Применение седативных средств может привести к нарастанию симптоматики. Если снять возбуждение необходимо, с осторожностью назначают бензодиазепины короткого действия или галоперидол в малых дозах. Галоперидол и производные фенотиазина нередко (особенно у пожилых больных) вызывают артериальную гипотонию и снижают порог судорожной активности. Иногда для обеспечения безопасности больного его приходится фиксировать к кровати; фиксирующие средства не должны быть слишком тугими, чтобы не вызывать нарушений кровообращения.

Головная боль

В амбулаторной практике часто приходиться сталкиваться с жалобами на головную боль. Она требует срочной диагностики, если: (1) внезапно изменились характер и частота приступов хронической головной боли, и они стали изнуряющими; (2) головная боль сочетается с внезапным развитием неврологического дефекта или комы; (3) головная боль развивается через несколько суток или недель после травмы головы или (4) по оценке больного — это самая тяжелая головная боль, какую он когда-либо испытывал. Обострение синдрома первичной головной боли следует дифференцировать от вторичных процессов.

I. **Этиология**

A. **Синдром первичной головной боли** включает **мигрень** с предшествующей аурой (классическая форма) или без нее (обычная форма), **головную боль напряжения** и **периодическую пароксизмальную головную боль**. К этой же категории относят головную боль, связанную с физической нагрузкой, кашлем и воздействием холода, а также кратковременную резкую пронизывающую головную боль, если исключены органические повреждения головного мозга. Этиология син-

дрома первичной головной боли малопонятна. Некоторые исследователи предполагают, что она связана с нарушениями серотонинергической передачи возбуждения в нервных синапсах. (Обзор проблем этиологии, диагностики и лечения головной боли приведен в книге Neil Raskin. *Headache.* New York: Churchill Livingstone, 1988; см. также *Neurol. Clin.* 8:4, 1990.)

Б. Синдром вторичной головной боли может быть вызван многочисленными патологическими процессами (см. п. **II.Г**).

II. Диагностика

А. Мигрень характеризуется пульсирующей болью, обычно охватывающей половину головы и сопровождающейся тошнотой, рвотой, а также плохой переносимостью звуков и яркого света. Продолжительность приступа варьирует от 4 ч до 3 сут. Боль достигает максимума за несколько минут или часов. Более длительные приступы обозначают как рефрактерную мигрень, или «status migrainosus». Аура при **классической мигрени** протекает в виде кратковременных зрительных, двигательных, чувствительных, когнитивных или психических расстройств, которые обычно продолжаются несколько минут, предшествуя головной боли или сочетаясь с ней. Нередко удается определить **провоцирующие факторы,** к которым относятся стресс, чувство голода, утомление, недостаток или избыток сна, физическое напряжение, яркий свет, употребление алкоголя, беременность, менструации, прием пероральных контрацептивов, некоторые виды пищи (сыр, шоколад) и пищевые добавки (глутаминат натрия, нитриты). Мигреням подвержены преимущественно женщины (более 60% случаев); первый приступ возникает в возрасте до 30 лет.

Б. Головная боль напряжения, или мышечного сокращения, обычно хроническая, двусторонней локализации, сдавливающая, но не пульсирующая, сочетается с ригидностью мышц шеи. Стресс и тревога — факторы, усугубляющие тяжесть симптоматики. На клиническую картину часто наслаиваются симптомы мигрени. В типичных случаях головная боль напряжения возникает ежедневно, начинаясь ближе к вечеру; ее интенсивность то нарастает, то убывает.

В. Периодическая пароксизмальная головная боль обычно наблюдается у мужчин; она носит мучительный характер, локализуется с одной стороны головы в глазничной, окологлазничной или височной области и сопровождается односторонними вегетативными нарушениями (слезотечение, птоз век, миоз, заложенность носа, инъекция конъюнктивы). Известно, что в периоды приступов боль провоцируется алкоголем и нитроглицерином. Переход в вертикальное положение смягчает тягостные ощущения, что отличает эту форму головной боли от мигрени, при которой облегчение приносит дремота в затемненной комнате. Периодичность — специфичная черта пароксизмальной головной боли, причем боль часто возникает ежедневно, примерно в одно и то же время. Периоды пароксизмов длятся несколько суток или недель и сменяются светлыми периодами, которые могут продолжаться месяцы и годы.

Г. Синдромы вторичной головной боли различны по клиническому течению, что зависит от вызвавшего их патологического процесса. Так, при САК тяжелая головная боль возникает внезапно, тогда как опухоли головного мозга обычно вызывают меняющуюся по интенсивности, но менее сильную боль, которая начинается постепенно и иногда зависит от положения тела. При распознавании основного патологического процесса важно учитывать возраст больного. Голов-

ная боль при височном артериите редко встречается у больных моложе 50 лет, в то время как мигрень крайне редко возникает впервые после 50 лет. Очаговые неврологические симптомы, появившиеся одновременно с головной болью или вскоре после ее возникновения, а также стойкий характер неврологических расстройств — признаки того, что причиной боли служат неврологические нарушения. Однако те симптомы, которые предшествуют головной боли и исчезают либо перед ее возникновением, либо прежде, чем она прекратилась, характерны для классической мигрени.

1. **В число интракраниальных поражений,** вызывающих головную боль, входят субдуральная гематома, внутримозговая гематома, САК, артериовенозные мальформации, абсцесс мозга, менингит, энцефалит, васкулит, обструктивная гидроцефалия, состояние после люмбальной пункции, ишемическое нарушение мозгового кровообращения. Боль может быть вызвана растяжением или воспалением крупных внутричерепных сосудов (обладающих болевой чувствительностью), твердой оболочки основания мозга и чувствительных черепномозговых нервов. Каких-либо специфических особенностей боль при внутричерепных поражениях не имеет.
2. **К экстракраниальным причинам** головной боли относятся синуситы, патологические процессы в шейном отделе позвоночника, синдром височно-нижнечелюстного сустава, гигантоклеточный артериит, глаукома, неврит зрительного нерва и заболевания зубов.
3. **Общие причины головной боли** включают лихорадку, виремию, гипоксию, гиперкапнию, артериальную гипертонию, аллергию, анемии, синдром отмены кофеина, а также действие сосудорасширяющих химических веществ, в том числе нитритов и окиси углерода (угарного газа).
4. **Депрессия** — частая причина продолжительной, не уступающей лечению постоянной головной боли. Следует провести целенаправленный поиск вегетативных признаков депрессии.
5. **Диагностические исследования,** проведенные при синдроме первичной головной боли вне приступа, не выявляют каких-либо изменений. Поэтому обнаружение неврологических нарушений следует расценивать как признак того, что боль имеет вторичный характер, и нужны дальнейшие исследования для уточнения диагноза.

Г. **Дополнительные исследования** необходимы, если анамнез и клинические данные указывают на то, что головная боль имеет вторичный характер.

III. Лечение

А. **Цель срочных лечебных мероприятий** — прервать головную боль.

1. **Ненаркотические анальгетики.** Головную боль напряжения нередко прерывают нестероидные противовоспалительные средства: аспирин или ацетаминофен, если они приняты в начале приступа. Эффективно также в/м введение 60 мг кеторолака. Нередко в начале приступа мигрени благоприятно действует напроксен, 550 мг 2—3 раза в сутки внутрь или в виде ректальных свечей, а при периодической пароксизмальной головной боли — индометацин, 50 мг 2—3 раза в сутки внутрь или в виде ректальных свечей. Быстро всасывающиеся ректальные свечи применяют, когда приему таблеток препятствует рвота. Изометептен и буталбитал в сочетании с аспирином или ацетаминофеном оказывают как болеутоляющее, так и седативное действие.

2. **Эрготамин** относится к сосудосуживающим средствам. Он эффективен при первичной головной боли, особенно если применяется в продромальной фазе. Эрготамин следует принимать при первых симптомах приближающегося приступа в максимальной переносимой дозе; дозу часто ограничивает рвота. Лучше всего определять максимальную дозу в период, свободный от головной боли. Эффективность зависит от скорости всасывания; применяются различные лекарственные формы: для приема внутрь, под язык, в аэрозолях и ректальных свечах (перечислены в порядке возрастания эффективности). Особенно удобен прием внутрь и под язык; начинают с 2–3 мг. В дальнейшем каждые 30 мин больной может принимать дополнительно по 1–2 мг препарата. Общая доза составляет 8–10 мг, однако высокие дозы редко достигают цели при неэффективности начальных доз. Если головная боль устойчива к приему препарата внутрь и под язык или еще до приема препарата у больных возникает рвота, следует испробовать ректальные свечи (2 мг) или аэрозоль (1–2 дозированные ингаляции). Дозы, превышающие 16 мг в неделю, применяют с осторожностью, чтобы не допустить побочных эффектов, проявляющихся, в частности, стенокардией, перемежающейся хромотой, эрготаминовой головной болью и синдромом лекарственной зависимости.
3. **Дигидроэрготамин** – мощный веноконстриктор, вызывающий минимальное сужение периферических артерий. Он представляет альтернативу описанным препаратам спорыньи. В то же время при ишемической болезни сердца, заболеваниях периферических сосудов, а также в возрасте старше 60 лет его применяют с большой осторожностью. Препарат в дозе 1–2 мг, введенный в/м или п/к, способен прекратить головную боль, интенсивность которой еще не достигла максимума. Если же приступ достиг максимальной интенсивности, вводят прохлорперазин, 5 мг в/в за 3 мин, и сразу после этого – дигидроэрготамин, 0,75 мг. Через 30 мин, при отсутствии облегчения, в/в вводят еще 0,5 мг дигидроэрготамина. В большинстве случаев эти меры существенно облегчают первичную головную боль. В случаях рефрактерной мигрени дигидроэрготамин можно вводить каждые 8 ч в сочетании с в/в введением метоклопрамида (*Neurology* 36:995, 1986; *Neurol. Clin.* 8:587, 1990).
4. Приступ мигрени иногда удается прервать в/в введением **хлорпромазина** (до трех доз по 0,1 мг/кг каждые 15 мин) или **прохлорперазина** (10 мг в/в). Возможны побочные действия: острые вегетативные реакции и артериальная гипотония. Хлорпромазин и прохлорперазин особенно целесообразно применять при мигрени, сопровождаемой сильной тошнотой и рвотой. Оба препарата выпускают также в форме ректальных свечей.
5. Иногда для прекращения приступа тяжелой головной боли приходится прибегать к использованию **опиоидных анальгетиков**, в частности кодеина и меперидина. Для лечения хронических, ежедневно возникающих головных болей наркотические анальгетики назначать нельзя, чтобы не вызвать зависимости и снижения чувствительности к ним.
6. **Кофеин** в виде кофе, чая или таблеток, содержащих его в сочетании с эрготамином, – вспомогательное средство при лечении мигрени.
7. **Окружающая обстановка** играет важную роль в облегчении головной боли. Темнота, спокойная и тихая обстановка нередко уско-

ряют окончание приступа. Прекращению приступа мигрени способствует сон.

8. Для срочного прекращения головной боли сосудистого происхождения с успехом применяется также **суматриптан** (*N. Engl. J. Med.* 325:316, 1991).

Б. Профилактическое лечение проводится в случае рецидивирующих головных болей, особенно если они устойчивы к средствам неотложной терапии.

1. В профилактике мигрени и головной боли напряжения эффективны **трициклические антидепрессанты.** Дозы подбирают, ориентируясь на то, как больной переносит препарат. Начальная доза амитриптилина для приема внутрь составляет 10–25 мг 1 раз в сутки. Индивидуальные эффективные дозы колеблются в пределах 10–175 мг/сут. Эффективность не зависит от наличия депрессии.
2. **Пропранолол** и другие β-адреноблокаторы уменьшают частоту приступов головной боли сосудистого происхождения. Пропранолол назначают внутрь в начальной дозе 20 мг 2 раза в сутки, индивидуальные эффективные дозы колеблются в широких пределах. Противопоказания к назначению пропранолола — сердечная недостаточность и бронхоспазм.
3. **Препараты спорыньи** в малых дозах можно использовать для профилактики приступов мигрени, если амигриптилин и пропранолол не дают эффекта или противопоказаны. Назначают эргоновин, 2 мг внутрь 2 раза в сутки, или комбинированный препарат эрготамина, красавки и фенобарбитала (Беллергал, 1–2 таб 2 раза в сутки).
4. **Преднизон** относится к средствам первого ряда в лечении периодической пароксизмальной головной боли. В течение первой недели назначают внутрь по 60–80 мг преднизона в сутки, затем суточную дозу быстро уменьшают и препарат отменяют.
5. **Метисергид,** 2 мг внутрь 1–4 раза в сутки, — эффективное средство предупреждения приступов мигрени и периодической пароксизмальной головной боли. К серьезным, но обратимым осложнениям длительного приема метисергида относятся ретроперитонеальный, плевральный и эндокардиальный фиброз. Эти осложнения возникают нечасто (1 на 5000 случаев).
6. В число **других лекарственных средств,** применяемых для профилактики приступов мигрени, входят ингибитор моноаминооксидазы фенелзин (45 мг в сутки) и антагонисты кальция (препараты верапамила пролонгированного действия по 90–360 мг в сутки; доза зависит от переносимости и эффективности). Для профилактики периодической пароксизмальной головной боли используют индометацин, верапамил и препараты лития.
7. **Немедикаментозная профилактика** сводится к исключению провоцирующих факторов, включая определенные продукты, химические вещества, виды деятельности и ситуации. Больным с рецидивирующими приступами головной боли, вызываемыми стрессом, целесообразно провести курс релаксационной терапии.

Мышечная слабость

Мышечная слабость — широко распространенная жалоба. Слабость может быть обусловлена функциональными нарушениями на одном из пяти уровней: (1) мышц; (2) нервно-мышечного синапса; (3) периферического

нерва; (4) периферического мотонейрона и (5) центрального мотонейрона. Решающую роль в дифференциальной диагностике играет определение уровня поражения. Некоторые состояния проявляются быстро прогрессирующей генерализованной слабостью. В подобных случаях могут понадобиться меры, поддерживающие дыхание (см. гл. 9), или активная терапия, подобная той, которая применяется при коме (см. разд. «Кома», п. **IV**).

I. **Миастения** (myasthenia gravis) развивается при нарушении передачи возбуждения в нервно-мышечном синапсе вследствие аутоиммунного повреждения его никотиновых холинергических рецепторов. Нередко миастения сочетается с патологией вилочковой железы; заболевание проявляется слабостью и утомляемостью. Слабость может отмечаться постоянно, хотя в типичных случаях она усиливается после физической нагрузки и уменьшается после отдыха. К числу характерных симптомов относятся птоз век, диплопия, дизартрия, нарушения глотания, слабость конечностей и затрудненное дыхание. Женщины болеют чаще мужчин, причем миастения у женщин имеет тенденцию развиваться в молодом возрасте, а у мужчин — в пожилом. Клиническое течение разнообразно; могут наступать спонтанные ремиссии и рецидивы. Прогрессирующее ухудшение чаще наблюдается в течение первых 3 лет заболевания. Дифференциальный диагноз проводят с ботулизмом и синдромом Итона—Ламберта (нарушение нервно-мышечного проведения при раке).

А. **Диагноз** обычно очевиден и основывается на данных анамнеза и физикального исследования. Для подтверждения диагноза могут оказаться полезными следующие дополнительные методы.

1. **Проба с эдрофонием.** Эдрофоний часто вызывает заметное увеличение мышечной силы у больных миастенией. В/в вводят пробную дозу (2 мг), при отсутствии эффекта через 45 с — дополнительную дозу (3 мг); если реакция отсутствует в следующие 45 с, вводят остаток содержимого ампулы (еще 5 мг); таким образом, общая доза составляет 10 мг. Перед каждым введением и после него наблюдают за выраженностью птоза век или регистрируют электромиограмму. Действие эдрофония продолжается примерно 5 мин. Поскольку эдрофоний иногда вызывает выраженную брадикардию, необходимо иметь наготове атропин и проводить мониторинг жизненно важных показателей во время пробы.
2. **Электромиограмма.** Потенциал действия мышц у больных миастенией при повторной стимуляции нерва снижается, тогда как при ботулизме и синдроме Итона—Ламберта — повышается.
3. **Титр антител** к ацетилхолиновым рецепторам и белкам поперечнополосатых мышц позволяет получить дополнительные сведения. Рентгенографическое исследование или КТ грудной клетки проводят, чтобы исключить тимому.

Б. **Схемы лечения** миастении нет. Ориентируются на симптоматику, образ жизни больного и реакцию на лечение. Стремительное ухудшение функций дыхания и глотания требует их энергичного поддержания и устранения провоцирующих факторов (например инфекций, нарушений функции щитовидной железы).

1. **Ингибиторы холинэстеразы** способствуют симптоматическому улучшению при всех формах миастении. Лечение пиридостигмином начинают с 30—60 мг внутрь 3—4 раза в сутки, в дальнейшем подбирают минимальную эффективную дозу. Отдельным больным необходим более частый прием пиридостигмина — каждые 2—3 ч.

Применяются также в/м инъекции неостигмина (0,5 мг каждые 3–4 часа).

2. **Иммуносупрессивные средства** нередко эффективны, когда монотерапия ингибиторами холинэстеразы не приводит к клиническому улучшению. Чтобы изменить естественное течение болезни, назначают **преднизон**. Улучшение наступает быстрее, если применяют высокие суточные дозы преднизона, однако у многих больных в начальный период лечения резко увеличивается слабость; в этих случаях рекомендуется продолжить терапию в стационарных условиях. Суточная доза преднизона составляет 60–80 мг в первые 2–3 недели лечения, затем переходят на прием этой дозы через день, после чего на протяжении нескольких месяцев постепенно снижают дозу. Иногда лечение начинают с приема преднизона в малых дозах через день, постепенно увеличивая дозу. Положительное действие препарата в этом случае проявляется позже, зато опасность обострения болезни в начальный период лечения уменьшается. Лечение глюкокортикоидами рекомендуют начинать в стационаре под тщательным наблюдением. Необходимо сопоставлять потенциальную опасность стероидной терапии (см. гл. 24) и ее клиническую эффективность. **Азатиоприн** (1–2 мг/кг внутрь ежедневно) — альтернативное средство при непереносимости и резистентности к стероидам. Улучшение обычно наступает не ранее, чем через 2 мес после начала лечения. К побочным эффектам относятся лейкопения, панцитопения, сопутствующие инфекции, желудочно-кишечные нарушения и изменение печеночных проб (см. гл. 24). Иногда при неэффективности азатиоприна благоприятного результата позволяет добиться применение циклофосфамида, циклоспорина и в/в введение γ-глобулина.
3. **Тимэктомию** с успехом применяют для лечения генерализованной миастении или инвалидизирующей окулярной миастении. Этот метод во многих случаях приводит к стойкой ремиссии. Транстернальная тимэктомия показана больным с умеренной или выраженной генерализованной миастенией в начальный период заболевания, особенно если результаты медикаментозной терапии неудовлетворительны. Тимома — абсолютное показание к хирургическому лечению. Сведения об эффективности тимэктомии у детей, людей старше 60 лет, а также при изолированной окулярной миастении противоречивы.
4. **Плазмаферез** используют в лечении обострений, угрожающих кризов, тяжелой инвалидизирующей миастении, устойчивой к другим видам терапии, а также перед хирургическими операциями, всегда чреватыми послеоперационным ухудшением. Действие плазмафереза носит временный характер; единого мнения о показаниях и схеме лечения нет. К возможным осложнениям плазмафереза относятся артериальная гипотония и тромбоэмболии.
5. Необходимо устранять **провоцирующие факторы,** в число которых входят инфекции, беременность, нарушения функции щитовидной железы и реакции на лекарственные средства. Слабость при миастении может нарастать в связи с применением хинина, хинидина, аминогликозидов, полимиксина, бацитрацина, колистина, прокаинамида, фенитоина, пропранолола, курареподобных препаратов и медицинского эфира.

В. Миастенические кризы, требующие искусственной вентиляции легких и обеспечения проходимости дыхательных путей, наблюдаются

примерно у 10% больных. Особенно предрасположены к дыхательной недостаточности больные с бульбарными нарушениями и слабостью дыхательных мышц. Криз могут спровоцировать инфекции органов дыхания и хирургические операции (например тимэктомия). У больных, входящих в группу риска, необходимо тщательно наблюдать за функцией дыхания. Рекомендации по проведению искусственной вентиляции легких приведены в гл. 9. Следует временно отменить ингибиторы холинэстеразы: это позволит избежать передозировки («холинергический криз»), а также усиления секреции в дыхательных путях. Проба с эдрофонием (2 мг в/в) должна усугубить симптомы, если они вызваны передозировкой холинергических средств. Иногда положительно действуют стероиды и плазмаферез. Тимэктомия не входит в число неотложных лечебных мероприятий при миастении.

II. Синдром Гийена—Барре (острая идиопатическая демиелинизирующая полинейропатия)

А. Проявления в типичных случаях представлены быстропрогрессирующим восходящим параличом. Слабость мышц туловища может быть резко выраженной. Иногда процесс распространяется на черепно-мозговые нервы, особенно на лицевые. Ряд больных жалуется на нарушения чувствительности, но объективно их выявляют крайне редко. Обычно наблюдается гипо- или арефлексия. Содержание в СМЖ белка (особенно иммуноглобулина G) повышено, но цитоз нормальный. В СМЖ часто выявляют лимфоциты (обычно менее 20 в 1 мкл). Дифференциальный диагноз проводят с мышьяковым отравлением, острой порфирией, коллагенозами, клещевым энцефалитом, ботулизмом, СПИДом и постдифтерийным параличом. Заболеванию нередко предшествуют вирусные инфекции или инфекции, сопровождаемые диареей, воздействие вируса Эпштейна—Барр, цитомегаловирусов, *Campylobacter,* вирусов гепатита или вируса иммунодефицита человека.

Б. Лечение направлено на поддержание жизненно важных функций (см. разд. «Кома», п. **IV**). При тяжелом состоянии, а также резком ухудшении (неспособность ходить, дыхательная недостаточность) проводят плазмаферез; начинать его нужно как можно раньше. Показания к плазмаферезу при легких формах болезни, ее стабильном течении и улучшении не вполне ясны (*Neurology* 35:1096, 1985; *Ann. Neurol.* 22:753, 1987 и 23:347, 1988). Значение глюкокортикоидов, иммунодепрессантов и других средств в лечении синдрома Гийена—Барре не установлено.

1. Нужно тщательно следить за **функцией дыхания**.
2. Поражение **вегетативной нервной системы** может стать причиной опасного для жизни повышения или понижения активности вегетативных функций. Единого подхода к лечению этих состояний нет; можно сформулировать лишь общие терапевтические рекомендации.
   а. При кризовом течении **артериальной гипертонии** применяют кратковременно действующие средства (см. гл. 4). **Артериальная гипотония** обычно обусловлена уменьшением венозного возврата и периферической вазодилатацией. Особенно предрасположены к артериальной гипотонии больные, которым проводится искусственная вентиляция легких, и венозный возврат у которых уже снижен. Лечение заключается во в/в введении жидкостей для коррекции объема циркулирующей крови. Иногда приходится прибегать к введению вазопрессорных средств (см. гл. 8).

б. Нарушения ритма сердца — одна из основных причин смерти при синдроме Гийена—Барре; необходим мониторинг ЭКГ. Часто наблюдаются как брадиаритмии (остановка синусового узла, полная атриовентрикулярная блокада), так и тахиаритмии. Следует выяснить, не вызваны ли аритмии гипоксией или нарушениями электролитного равновесия.

III. **Полимиозит и дерматомиозит** нередко проявляются быстро прогрессирующей слабостью проксимальных мышц. Менее половины больных полимиозитом жалуется также на мышечные боли; примерно у трети повышена скорость оседания эритроцитов. При уточнении диагноза следует иметь в виду другие формы приобретенных миопатий. На начальной стадии диагностики важно определить уровень электролитов сыворотки (особенно калия, кальция и фосфата), а также исследовать функцию щитовидной железы, содержание азота мочевины крови, активность креатинфосфокиназы и титр антинуклеарных антител (см. гл. 24).

IV. **Ботулизм** — болезнь, связанная с нарушением нервно-мышечного проведения вследствие попадания в организм с пищей экзотоксина, вырабатываемого *Clostridium botulinum*. Экзотоксин препятствует высвобождению ацетилхолина из пресинаптических нервных окончаний в нервно-мышечном соединении, как при синдроме Итона—Ламберта.

А. Симптомы появляются через 12—36 ч после попадания экзотоксина в организм; в их число входит нарушение вегетативных функций (сухость во рту, нечеткость зрения, нарушение функций желчного и мочевого пузыря), а в дальнейшем — **парез черепномозговых нервов** и слабость.

Б. Лечение сводится к удалению невсосавшегося токсина с помощью сильнодействующих слабительных средств, нейтрализации всосавшегося токсина трехвалентным лошадиным антитоксином (вводят 1 флакон в/в и 1 флакон — в/м после кожной пробы на переносимость лошадиной сыворотки) и терапии, направленной на поддержание жизнедеятельности.

Столбняк

I. **Диагностика.** Столбняк характеризуется генерализованными (изредка локализованными) судорогами мышц, особенно жевательных (тризм), возникающими под действием экзотоксина (тетаноспазмина), который выделяется *Clostridium tetani*. Инкубационный период — от 2 до 54 сут, в большинстве случаев — 2 нед. Столбняк часто развивается после колотых ран, разрывов и размозжения тканей, однако обнаружить рану — ворота инфекции — удается не всегда. Иногда столбняк возникает у инъекционных наркоманов (в частности, после п/к введения героина). Летальность достигает 50—60%, причем большая часть смертельных исходов приходится на первые 10 сут болезни.

II. **Лечение.** Цель лечения — удалить источник токсина, нейтрализовать токсин, еще не связанный в нервных структурах, предупредить опасные для жизни нарушения дыхания и ослабить судороги. Интенсивность судорог начинает уменьшаться со второй недели заболевания, но полное выздоровление может занимать несколько месяцев.

А. Всасывание токсина прекращают хирургической обработкой инфицированного участка. Назначают пенициллин G, 2 млн МЕ в/в каждые 6 ч в течение 10 сут. При аллергии к пенициллину можно использовать тетрациклин (2 г/сут) или эритромицин.

Б. Для нейтрализации токсина вводят 3000–10 000 МЕ человеческого противостолбнячного иммуноглобулина. Эту дозу вводят в/м в несколько мест, расположенных проксимальнее предполагаемого источника экзотоксина. Активную иммунизацию проводят при остром заболевании (см. прилож. Д).

В. Тонические судороги уменьшают или устраняют диазепамом, барбитуратами, хлорпромазином или сочетанием этих препаратов. Больной должен находиться в тихом изолированном помещении. Оптимальным считают тот уровень постоянного седативного действия, при котором больной спит, но может быть разбужен и выполнять указания врача. При рефрактерных судорогах может понадобиться применение миорелаксантов и искусственной вентиляции легких. Болезненные тонические судороги требуют обезболивания.

Г. Поддерживающие меры включают мониторинг ЭКГ, поскольку наблюдаются нарушения ритма сердца и резкие колебания АД. Чтобы предупредить асфиксию вследствие ларингоспазма, необходима интубация трахеи или трахеостомия. Уход за больными, не способными к активным движениям, и их лечение — см. разд. «Кома», п. **IV.**

26 Отдельные неотложные состояния

Д. Гуденбергер

Сокращения:

БИТ	блок интенсивной терапии
ГАК	газы артериальной крови
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ОЦК	объем циркулирующей крови
ПДКВ	положительное давление в конце выдоха

Эта глава посвящена тактике лечения неотложных состояний, которые не были освещены в других главах. Неотложные состояния не оставляют времени для упорядоченного сбора информации и уточнения диагноза до начала лечения. **В первую очередь** необходимо выполнить основные приемы сердечно-легочной реанимации: обеспечить проходимость дыхательных путей, адекватную вентиляцию легких и кровообращение.

Асфиксия

У больных **с сохраненным сознанием** обструкция дыхательных путей обычно проявляется стридорозным дыханием, ослаблением или потерей голоса, западением межреберных промежутков и яремной ямки на вдохе, развернутой клинической картиной асфиксии и выраженной дыхательной недостаточностью. У больных **без сознания** дыхание крайне затруднено или отсутствует. Если во время реанимационных мероприятий возникают затруднения в проведении ИВЛ, следует прежде всего подумать об обструкции дыхательных путей. Дифференциальный диагноз проводят между следующими состояниями: травмами головы и шеи, аспирацией инородных тел, инфекционными заболеваниями (ложный круп, эпиглоттит, ангина Людвига, заглоточный абсцесс и дифтерия), опухолями, ангионевротическим отеком (отеком Квинке), ларингоспазмом, анафилаксией, нарушением отхождения мокроты, а у больных без сознания, — также с западением языка. **Лечение** направлено на скорейшее восстановление проходимости дыхательных путей, что позволяет предупредить остановку кровообращения и дыхания и аноксическое поражение головного мозга.

I. **У больных с частичной обструкцией дыхательных путей, адекватной вентиляцией легких и сохраненным сознанием** необходимо как можно быстрее собрать анамнез. Физикальное исследование должно быть направлено на выявление отечности слизистых верхних дыхательных путей, тризма, обструкции на уровне гортани, втяжения мягких тканей шеи и грудной клетки на вдохе, отека Квинке, стридорозного или свистящего дыхания и значительно увеличенных лимфоузлов и объемных образований в области шеи. Если состояние стабильно, могут быть выполнены непрямая (зеркальная) ларингоскопия или эндоскопическое исследование. У взрослых осторожно проведенное исследование, как правило, не

приводит к асфиксии. Рентгенография мягких тканей шеи в прямой и боковой проекциях менее чувствительна и специфична, чем прицельное физикальное исследование, но иногда позволяет получить ценную дополнительную информацию. Рентгенографию выполняют в приемном отделении портативным аппаратом, так как больного нельзя оставлять без постоянного внимания. **Лечение** направлено на борьбу с патологическими процессами, которые вызвали обструкцию; больной должен находиться под тщательным наблюдением, а врач — в постоянной готовности принять меры по восстановлению проходимости дыхательных путей.

II. **Обструкция дыхательных путей и отсутствие самостоятельного дыхания у больных с сохраненным сознанием.** Наиболее вероятные причины — аспирация инородного тела (как правило, пищи) и отек Квинке. Другие возможные причины — инфекционные заболевания и посттравматическая гематома. Выяснить анамнез обычно не удается. **Прием Геймлиха** (см. гл. 8) повторяют 6—10 раз (*J.A.M.A.* 255:2915, 1986). Если это не приводит к успеху, больной теряет сознание (см. п. III).

III. **Обструкция дыхательных путей у больных без сознания и самостоятельного дыхания.** Наблюдается при коме (когда обструкция верхних дыхательных путей вызвана западением языка), обструкции инородным телом, при травме, инфекции и отеке Квинке. Анамнез обычно неизвестен, за исключением сведений, сообщаемых парамедиками и родственниками больного. При осмотре больной без сознания, дыхание (движение воздуха из дыхательных путей) отсутствует или наблюдается парадоксальные движения грудной клетки. **Первый лечебный прием,** если нет оснований предполагать травму шейного отдела позвоночника, — запрокидывание головы, что позволяет освободить дыхательные пути при западении языка и смещении кзади нижней челюсти. Если же травма позвоночника не исключена, лучший способ — резкое выдвижение вперед нижней челюсти (см. гл. 8). Если на фоне этих мероприятий восстанавливается самостоятельное дыхание, через рот или нос вводят воздуховод. В противном случае должна быть предпринята попытка наладить ИВЛ при помощи дыхательного мешка с маской. Если такие попытки безуспешны, необходимо срочно исследовать глотку и вход в гортань. В хорошо оснащенных приемных отделениях и БИТ избегают попыток освободить дыхательные пути пальцем вслепую. Производят **прямую ларингоскопию** с помощью ларингоскопа и щипцов Макгилла. Если немедленно выполнить ларингоскопию не удается, используют прием Геймлиха: больному, лежащему на спине, широко разводят бедра и производят 6—10 толчков ладонью в эпигастральную область (*J.A.M.A.* 255:2915, 1986). Если это не дает эффекта, пытаются осуществить прямую ларингоскопию и интубацию трахеи. В случае неудачи показано срочное хирургическое вмешательство. Если в этот момент хирурга вызвать невозможно, прибегают к пункционной крикотиреотомии; по игле проводят катетер размером 12—16 G. Переходник стандартной педиатрической интубационной трубки подходит к втулке катетера, однако обеспечить адекватный дыхательный объем с помощью ручного респиратора при этом трудно. В подобных случаях можно с успехом использовать струйную вентиляцию с подачей кислорода под давлением (около 3 атм) (*Ann. Emerg. Med.* 17:690, 1988). Неправильное положение катетера или слишком высокое давление в дыхательных путях может привести к пневмомедиастинуму и напряженному пневмотораксу. Средством выбора служит хирургическая крикотиреотомия. Это простая и быстрая процедура; после соответствующей подготовки ее может выполнять врач-нехирург (*Textbook of Advanced Cardiac Life Support,* American Heart Association, 1987).

Через разрез устанавливают эндотрахеальную трубку. Экстренная трахеостомия при полной обструкции дыхательных путей неприемлема.

Шок

Шок характеризуется резким снижением перфузии тканей; без адекватного лечения он быстро приводит к смерти. Хотя систолическое АД при шоке может быть различным, чаще всего оно ниже 80 мм рт. ст. Шок иногда диагностируют и при более высоком систолическом АД, если имеются клинические признаки резкого ухудшения перфузии органов: холодная кожа, покрытая липким потом, изменения психического статуса (от спутанности сознания до комы), гипо- или анурия и недостаточное наполнение капилляров.

I. **Причины** шока разделяют на несколько групп.

А. **Кардиогенный шок** развивается вследствие резкого ухудшения насосной функции сердца и может быть вызван инфарктом миокарда, остро возникшей клапанной дисфункцией, разрывом межжелудочковой перегородки и нарушениями сердечного ритма.

Б. **Экстракардиальный обструктивный шок** наблюдается при тромбоэмболии легочной артерии и тампонаде сердца.

В. **Гиповолемический шок** возникает вследствие кровотечения, потери жидкости через желудочно-кишечный тракт (например при дизентерии) и других патологических состояний, ведущих к дегидратации (ожоги, несахарный диабет).

Г. **Перераспределительный шок** развивается из-за снижения периферического сосудистого сопротивления при нормальном или повышенном сердечном выбросе. Он может быть вызван сепсисом, анафилаксией, спинальным и нейрогенным шоком, передозировкой лекарственных средств. Причиной шока может быть также диабетический кетоацидоз, недостаточность коры надпочечников и гипопитуитаризм.

II. **Диагностические исследования** включают клинический анализ крови, определение содержания электролитов, креатинина, показателей свертываемости крови, групповой и перекрестной совместимости крови, ГАК, ЭКГ, анализ кала и содержимого носоглотки на кровь, необходимые посевы биологических жидкостей, эндокринологические исследования, вентиляционно-перфузионное сканирование легких, а также эхокардиографическое исследование. Для контроля эффективности лечения показан мониторинг гемодинамики.

III. **Лечение.** Важно поддерживать проходимость дыхательных путей и адекватную вентиляцию легких. Шок следует лечить в БИТ, обеспеченных аппаратурой для мониторинга ЭКГ и гемодинамики.

А. **Восстановление ОЦК** – неотложное мероприятие при всех формах шока, кроме кардиогенного.

1. **Пневматический противошоковый костюм** предусматривает нагнетание воздуха в специальные вместилища для ног и брюшной полости, пока давление не достигнет 15–40 мм рт. ст., и применяется, чтобы задержать развитие обструктивного, гиповолемического, перераспределительного шока и шока смешанной этиологии. **При кардиогенном шоке использование противошокового костюма противопоказано.** Его благоприятное действие обусловлено повышением периферического сосудистого сопротивления (*Ann. Emerg. Med.* 11:409, 1982; *Ann. Emerg. Med.* 15:886, 1986; *Am. J. Emerg. Med.* 1:7, 1983; *J. Trauma* 21:931, 1981).

2. **В положении Тренделенбурга** увеличивается венозный возврат и сердечный выброс (*J. Trauma* 26:718, 1986).
3. **Восполнение ОЦК** должно проводиться быстро через катетеры большого диаметра, введенные в крупные периферические вены. Установка катетера в центральную вену требует большего времени и может замедлить начало в/в инфузии. Если нет признаков застойной сердечной недостаточности, первую порцию физиологического раствора (500 мл) вводят струйно; инфузию продолжают, пока не будут достигнуты адекватное АД и достаточная перфузия тканей. Коллоидные растворы не имеют существенных преимуществ перед солевыми в увеличении ОЦК, однако раствора Рингера может понадобиться в 4 раза больше, чем раствора альбумина (*Crit. Care Med.* 17:1078, 1989). Когда шок вызван кровотечением, необходимо как можно быстрее провести трансфузию эритромассы. При массивных кровотечениях с осторожностью вводят одногруппную, но не подобранную индивидуально кровь. В экстренных случаях допустимо введение крови группы 0(I) без определения групповой совместимости. При необходимости факторы свертывания следует заместить введением замороженной плазмы. Если кровотечение привело к шоку, может потребоваться большой начальный объем вводимой жидкости.

Б. Применение вазопрессорных средств (см. прилож. В) показано при несомненном кардиогенном и анафилактическом шоке, а также при шоке, устойчивом к введению жидкости (см. гл. 6).

1. **Дофамин** (см. гл. 6) относится к вазопрессорным средствам первого ряда; этот препарат противопоказан, если артериальная гипотония вызвана передозировкой циклических антидепрессантов и производных фенотиазина.
2. **Норадреналин** (в/в инфузия, 2–8 мкг/мин) обладает преимущественно α-адренергическим действием, ведущим к сужению периферических сосудов, и в меньшей степени – положительным хроно- и инотропным действием. К побочным эффектам относятся нарушения ритма сердца и снижение периферической перфузии.
3. **Добутамин** (в/в инфузия, 1–10 мкг/кг/мин) – средство выбора для увеличения сердечного выброса при патологических состояниях, обусловленных его снижением.
4. **Амринон** (альтернатива добутамину) готовят для инфузии, добавляя 500 мг препарата к 150 мл физиологического раствора, так, чтобы общий объем раствора составил 250 мл. Начинают с введения насыщающей дозы, 0,75 мг/кг в/в в течение 2–3 мин, после чего проводят инфузию со скоростью 5–10 мкг/кг/мин.
5. **Изопротеренол** (в/в инфузия, 1–4 мкг/мин) **применяют только при тяжелой, устойчивой к атропину брадикардии, требующей имплантации электрокардиостимулятора** (другие показания см. в гл. 7). Препарат дает существенные побочные эффекты, в том числе нарушения ритма сердца и ухудшение перфузии коронарных артерий, обусловленное периферической вазодилатацией.

В. Бикарбонат натрия применяют при pH крови ниже 7,2, что уменьшает эффективность вазопрессорных средств. Неоправданное назначение бикарбоната ведет к уменьшению поступления кислорода в ткани и усиливает ацидоз в ЦНС.

Г. Антибиотики назначают эмпирически, когда предполагают сепсис. **Глюкокортикоиды** показаны при признаках надпочечниковой недостаточности после выявления исходно низкого уровня кортизола.

Анафилаксия и анафилактоидные реакции

Анафилаксия — это результат опосредованной IgE острой аллергической реакции у сенсибилизированного человека. Смерть от анафилаксии — не редкость. Самая частая причина анафилаксии — парентеральное введение пенициллина и ужаление перепончатокрылыми (пчелами, осами и др.). Среди причин можно выделить также местную анестезию, введение других антибиотиков, сывороток и употребление в пищу определенных продуктов. **Анафилактоидные реакции** возникают вследствие непосредственного высвобождения медиаторов. К веществам, способным вызвать такие реакции, относятся, в частности, контрастные средства, применяемые в рентгенологии, салицилаты и другие нестероидные противовоспалительные средства.

I. **Клинические проявления** анафилаксии и анафилактоидных реакций одинаковы. Реакция может быть немедленного и замедленного типа. В число проявлений входят кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек, нарушения дыхания (обусловленные отеком гортани или бронхоспазмом), артериальная гипотония и боль в животе. Артериальная гипотония и шок обусловлены гипоксемией, вазодилатацией и пропотеванием плазмы из капилляров. Наиболее частые причины смерти — асфиксия, сопровождаемая артериальной гипотонией.

II. **Лечение**

А. Первейшая задача — обеспечить **проходимость дыхательных путей.** При резком нарушении самостоятельного дыхания проводят эндотрахеальную интубацию и дают 100% кислород. Если под действием адреналина отек гортани быстро не проходит, а интубацию трахеи провести не удается, необходимо хирургическое восстановление проходимости дыхательных путей (см. разд. «Асфиксия»).

Б. Адреналин — это основное средство в лечении анафилактического шока. Адреналин вводят в дозе 0,3–0,5 мг (0,3–0,5 мл 1:1000 раствора) п/к и затем при необходимости повторяют инъекции еще дважды с интервалами в 20 мин. При выраженных нарушениях дыхания и резкой артериальной гипотонии адреналин можно вводить под язык (0,5 мл 1:1000), в бедренную и внутреннюю яремную вену (3–5 мл 1:10000) или через эндотрахеальную трубку (3–5 мл 1:10000). При тяжелых реакциях, сразу не поддающихся описанным мерам, применяют инфузии адреналина (1 мг адреналина разводят в 250 мл 5% глюкозы; инфузию начинают с 0,1 мкг/кг/мин, регулируя скорость в зависимости от АД). Больным, получающим β-адреноблокаторы, может потребоваться введение глюкагона (см. п. **II.И**).

В. Восполнение ОЦК солевыми или коллоидными растворами, 500–1000 мл (объем жидкости определяют, исходя из АД и диуреза), используют для борьбы с артериальной гипотонией как дополнение к лечению адреналином и глюкагоном. Если систолическое АД остается ниже 80 мм рт. ст., иногда может помочь пневматический противошоковый костюм (*Ann. Emerg. Med.* 13:189, 1989).

Г. Ингаляционные β-адреномиметики. При тяжелом бронхоспазме показан метапротеренол, 0,3 мл, или альбутерол, 0,5 мл, разведенные в 2,5 мл физиологического раствора.

Д. Аминофиллин относится к средствам второго ряда (см. прилож. В).

Е. Мероприятия общего характера включают противодействие всасыванию аллергена. При инъекционном пути введения аллергена благоприятное действие может оказать сдавление участка инъекции (давление меньше АД) и обкалывание его адреналином. Больного следует внимательно осмотреть; пчелиные жала осторожно удаляют с помощью пинцета, но не выдавливают. Всасывание антигенов, попавших в желудочно-кишечный тракт, нередко уменьшается после приема активированного **угля** (50–100 г) в сочетании с сорбитолом (1–2 г/кг, но не более 150 г) или раствором цитрата магния (300 мл). **Вызывать рвоту не следует.**

Ж. Антигистаминные препараты, такие как дифенгидрамин, 25–50 мг внутрь или в/м каждые 6 ч, не действуют немедленно, но способны уменьшить продолжительность реакции. Если симптомы длительно не проходят или возобновляются, дополнительно назначают блокаторы H_2-рецепторов (например циметидин, 300 мг в/в каждые 6 ч).

З. Глюкокортикоиды не оказывают заметного действия в первые 6–12 ч. Однако они помогают предупредить рецидивы тяжелой реакции. Применяют гидрокортизон, 125 мг в/в каждые 6 ч.

И. Глюкагон, 10 мг в/в струйно с последующей инфузией 2–8 мг/ч, оказывает прямое положительное инотропное действие у больных, получающих **β-адреноблокаторы** (*Ann. Intern. Med.* 105:65, 1986; *Am. J. Emerg. Med.* 2:518, 1984). Бета-адреноблокаторы повышают риск анафилаксии и анафилактоидных реакций и уменьшают эффективность β-адреномиметиков (*Ann. Intern. Med.* 115:270, 1991; *J. Allergy Clin. Immunol.* 68:125, 1981; *Ann. Allergy* 47:35, 1981). Вазопрессорные средства, оказывающие α-адреномиметическое действие, противопоказаны, поскольку они нередко увеличивают длительность анафилаксии.

III. Наблюдение. Больные с умеренной реакцией (крапивница, незначительный бронхоспазм) подлежат наблюдению по меньшей мере в течение 6 ч. При более тяжелых реакциях (особенно если антиген попал через желудочно-кишечный тракт) состояние может резко ухудшиться, в связи с чем **необходима госпитализация** (с тщательным наблюдением за больными, у которых был тяжелый бронхоспазм, отек гортани, падение АД или нарушения ритма сердца).

IV. Профилактические мероприятия. Если аллерген выявлен, следует избегать его воздействия в будущем. Больным, которым показано введение **рентгеноконтрастных веществ** несмотря на перенесенную реакцию, исследование проводят с помощью неионных веществ. Кроме того, назначают преднизон, 40 мг внутрь каждые 6 ч в 3–4 приема (последний прием – за 1 ч до исследования), и дифенгидрамин, 50 мг внутрь за 1 ч до исследования. Людей, перенесших тяжелые реакции на ужаление перепончатокрылыми, подробно инструктируют и снабжают наборами для самостоятельных инъекций адреналина. Показана консультация аллерголога для решения вопроса о десенсибилизации.

Утопление

Ежегодно в США от утопления погибает около 8000 человек, причем 40% составляют дети до 4 лет. К **предрасполагающим факторам** относится детский и юношеский возраст, неумение плавать, прием алкоголя и наркотиков, баротравма (при купании со скубой – аппаратом для глубоководного ныряния), травма головы и шеи, потеря сознания при эпи-

лепсии, сахарный диабет, обмороки и нарушения ритма сердца. Спасенных и проживших не менее 24 ч значительно больше.

I. **Патофизиологические механизмы.** Электролитные нарушения, уровень гемоглобина, изменение ОЦК и частота легочных осложнений у больных, тонувших в пресной и соленой воде, сходны (*Chest* 79:231, 1976). В обоих случаях типична **общая гипоксия организма,** обусловленная гипоксемией и тканевой гипоксией, ацидозом, гипоксическим поражением и отеком головного мозга. Наблюдаются также гипотермия, пневмония, изредка — ДВС-синдром, острая почечная недостаточность и гемолиз.

II. **Лечение** начинают с реанимационных мероприятий, в первую очередь восстанавливают и поддерживают проходимость дыхательных путей и проводят вентиляцию легких 100% кислородом. В/в вводят физиологический раствор или раствор Рингера. Прием Геймлиха (см. разд. «Асфиксия», п. II) показан только при асфиксии.

А. **Следует фиксировать шейный отдел позвоночника,** так как нельзя исключить его травматического повреждения.

Б. **При гипотермии** необходимо энергичное лечение (см. разд. «Неблагоприятное воздействие температуры»).

В. **Лечение легочных осложнений** включает ингаляцию 100% кислорода; скорость и длительность его подачи определяют, ориентируясь на ГАК. При необходимости проводят интубацию трахеи и ИВЛ, в частности в режиме ПДКВ, применяют бронходилататоры. Бронхоскопию выполняют по показаниям.

Г. **Антибиотики назначают только после подтверждения инфекции.** Применение глюкокортикоидов с профилактической целью не приносит желаемых результатов (*Heart Lung* 16:474, 1987).

Д. **Метаболический ацидоз** корректируют с помощью ИВЛ, инфузии бикарбоната (если значения pH стабильно ниже 7,2) и мероприятий по нормализации АД.

Е. **Отек мозга,** который может развиться внезапно в течение первых 24 ч, — основная причина смерти. Несмотря на то, что лечение отека мозга, по-видимому, не повышает выживаемости (*Crit. Care Med.* 14: 529, 1986), рекомендуют проводить мониторинг внутричерепного давления, если отек мозга подтвержден КТ или больной находится в состоянии комы (см. гл. 25). Убедительных доказательств целесообразности применения глюкокортикоидов нет, а экстраполяция данных, полученных у больных с черепномозговой травмой, свидетельствует против широкого их применения. Эффективность барбитуратной «комы» также не подтверждается клиническими данными.

III. **Наблюдение.** Если состояние спасенного тяжелое, необходима госпитализация в БИТ. Некардиогенный отек легких возможен и у тех, чье состояние вначале было менее тяжелым. Любые признаки поражения легких, в том числе кашель, бронхоспазм, нарушения ГАК и изменения на рентгенограмме грудной клетки, тоже требуют госпитализации. Если отсутствуют клинические проявления, а пребывание под водой было кратковременным или сомнительным, то пострадавшего оставляют в стационаре на 4—6 ч. За это время проводят рентгенографию грудной клетки и исследуют ГАК; при отсутствии изменений пострадавшего выписывают. Но если известно, что пострадавший длительно находился под водой, после спасения отмечались цианоз или апноэ либо проводились реанимационные мероприятия, он **должен быть госпитализирован по крайней мере на 24 ч.**

Неблагоприятное воздействие температуры

I. **Поражения, вызванные перегреванием**, обусловлены неспособностью организма поддерживать нормальный гомеостаз в условиях высокой температуры внешней среды. Относительно нетяжелые поражения возникают на фоне физической нагрузки, при наиболее тяжелых формах подобная связь прослеживается не всегда.

А. Тепловые судороги развиваются у неакклиматизированных людей под влиянием тяжелой физической нагрузки в жару. Судороги обусловлены потерей натрия и последующим приемом гипотонической жидкости. Судороги возникают в больших группах мышц, участвовавших в работе, чаще всего в мышцах ног. При осмотре кожные покровы влажные и прохладные, температура тела нормальная, общих симптомов почти нет. **Лечение** предусматривает покой в прохладной обстановке и возмещение потери натрия приемом таблетки хлорида натрия (650 мг) в 500 мл воды, или имеющегося в продаже сбалансированного солевого раствора для приема внутрь. К в/в введению солевых растворов прибегают редко, хотя инфузия 2 л физиологического раствора нормализует состояние за несколько часов.

Б. Тепловое изнурение возникает в тех же условиях, что и тепловые судороги, но обусловлено потерей как натрия, так и воды. Пострадавшие жалуются на головную боль, тошноту, рвоту, головокружение, слабость, раздражительность и судороги; кожа их покрыта потом, температура тела нормальная или незначительно повышена. **Лечение** включает отдых в прохладной обстановке, увеличение теплоотдачи с помощью вентилятора, ускоряющего испарение пота, и возмещение потерь жидкости растворами, содержащими поваренную соль. Если нет рвоты и АД нормальное, достаточно дать сбалансированный солевой раствор. При рвоте или нарушениях гемодинамики исследуют электролиты плазмы и в/в капельно вводят 1–2 л физиологического раствора. Следует избегать физических нагрузок при высокой температуре окружающей среды в течение 2–3 сут после нормализации состояния.

В. Тепловой удар ежегодно в США ведет к гибели 4000 человек; в 80% он наблюдается у лиц старше 50 лет. Высокая температура тела вызывает прямые термические повреждения тканей; к вторичным проявлениям относится острая почечная недостаточность, обусловленная рабдомиолизом. Даже если лечение начато рано, летальность при температуре тела выше 41°С достигает 76% (*D. M.* 35:301, 1989).

1. Классический тепловой удар возникает у предрасположенных к нему лиц через несколько суток воздействия высокой температуры воздуха. К числу факторов риска относятся хронические заболевания, пожилой и старческий возраст, высокая влажность воздуха, ожирение, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, длительное проживание в условиях бедности, на чердаках городских зданий, отсутствие кондиционеров воздуха, обезвоживание, алкоголизм, а также прием седативных, снотворных, антихолинергических и нейролептических средств. В типичных случаях температура тела выше 40,5°С; пострадавшие обезвожены и находятся в коматозном состоянии.

2. **Тепловой удар физического напряжения** быстро возникает у неакклиматизированных людей, выполняющих физическую работу при высокой температуре и влажности окружающей среды. В группу риска входят спортсмены (особенно бегуны на длинные дистанции и игроки в американский футбол), солдаты и рабочие, не получающие воду в необходимом количестве. Некоторые факторы риска совпадают с факторами, предрасполагающими к классическому тепловому удару; тепловому удару физического напряжения способствуют и врожденные болезни, проявляющиеся снижением потоотделения. Температура тела может быть ниже 40,5°С; кожа у половины пострадавших при первом осмотре еще влажная от пота. ДВС-синдром, лактацидоз и рабдомиолиз наблюдаются чаще, чем при классическом тепловом ударе.
3. **Диагностика** основывается на данных анамнеза, повышении температуры тела (40,5°С и выше), нарушениях сознания (от спутанности сознания до бреда и комы). Дифференциальный диагноз проводят со злокачественной гипертермией, злокачественным нейролептическим синдромом, тяжелым тиреотоксикозом, сепсисом, менингитом, пятнистой лихорадкой Скалистых гор и малярией.
4. **Лечение**
   а. **Быстрое охлаждение.** Очень эффективно постоянное орошение водой (20—25°С) в сочетании с обдуванием обширной поверхности тела большим вентилятором. Пакеты со льдом, расположенные в зонах максимального теплообмена (паховые области, подмышечные впадины, грудная клетка) ускоряют охлаждение. Погружение в ледяную воду трудно осуществимо, оно ведет к неприемлемой вазоконстрикции и мешает выполнению других реанимационных мероприятий, в связи с чем применять этот способ не следует. Если температура тела крайне высока и перечисленные способы не дают эффекта, иногда помогает промывание желудка ледяной водой. **Дантролен натрия оказался неэффективным** (*Crit. Care Med.* 19:176, 1991). Дрожь и сужение сосудов препятствуют охлаждению; их удается предупредить применением **хлорпромазина,** 10—25 мг в/м. Следует проводить мониторинг температуры тела с помощью ректального термометра или термистора, помещенного в наружный слуховой проход. Мероприятия по охлаждению прекращают, когда температура тела понижается до 39°С.
   б. **Основные лабораторные исследования включают** клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов, определение активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, продуктов деградации фибрина, электролитов, азота мочевины, креатинина, глюкозы, кальция, креатинфосфокиназы, ГАК, функциональные печеночные пробы, анализ мочи и ЭКГ.
   в. **Артериальная гипотония,** не поддающаяся введению инфузионных солевых растворов, требует применения вазопрессорных средств и мониторинга гемодинамики (назначения α-адреномиметических средств избегают, поскольку они вызывают сужение сосудов, что препятствует охлаждению организма). При нормальном АД солевые растворы применяют с осторожностью.
   г. **При рабдомиолизе** или резком снижении диуреза (≤ 30 мл/ч) возмещают жидкость; для осмотического диуреза и ощелачивания мочи вводят маннитол, 12,5—25 г, и бикарбонат, 44 мэкв/л,

в 0,45% растворе хлорида натрия, в/в. **Почечная недостаточность** возникает в 5% случаев классического теплового удара и в 25% случаев теплового удара физического напряжения.

д. Гипоксемия и респираторный дистресс-синдром взрослых требуют ингаляции кислорода и ИВЛ в режиме ПДКВ.

е. Другие осложнения. При судорогах назначают диазепам и фенитоин. Иногда наблюдаются поражение печени, застойная сердечная недостаточность и коагулопатии.

II. **Повреждения, вызванные воздействием холода** бывают нескольких видов. К важным факторам риска относится ускоренная теплоотдача, которой может способствовать сильный ветер и частичное погружение в воду. Продолжительное воздействие холода иногда сопряжено с алкогольным и наркотическим опьянением, травмой или вынужденной неподвижностью, а также с нарушениями психики.

А. Обморожение — самая легкая форма холодового повреждения; оно возникает под действием холода (0—15°С) и ветра на неприкрытую кожу. Обычно страдают уши, пальцы и кончик носа. При попадании в тепло на обмороженных участках возникает зудящая болезненная эритема. Лечение состоит в быстром согревании, назначении анальгетиков; следует предупреждать легко возникающие рецидивы.

Б. Иммерсионное повреждение («окопная стопа») вызывается длительным (10—12 ч) погружением части тела в холодную воду (≤ 10°С). Лечение сводится к прекращению действия холода, согреванию, переодеванию в сухую одежду и борьбу с вторичными инфекциями.

В. Местное отморожение кожи — самая легкая форма отморожения; обычно страдают дистальные части конечностей, нос и уши. Для этой формы характерно побеление кожи и потеря чувствительности пострадавших участков. **Быстрое согревание в воде с температурой 40—41°С** является средством выбора при всех формах отморожения. Температура воды не должна превышать 44°С.

Г. Поверхностное отморожение распространяется на кожу и подкожные ткани. Отмороженная кожа становится белой, восковидной и нечувствительной; наполнение капилляров в ней ухудшается; при оттаивании тканей поврежденный участок становится болезненным. Повреждения глубоких тканей отсутствуют, и восстановление наступает в течение 3—4 нед.

Д. Глубокое отморожение характеризуется гибелью кожи, подкожных тканей и мышц (3 степень), а также сухожилий и костей (4 степень). Ткани выглядят замороженными и тверды наощупь. Выздоровление наступает крайне медленно; нередко образуется демаркационная линия, проходящая по границе аутоампутации тканей. К дополнительным факторам риска относятся сахарный диабет, заболевания периферических сосудов, бездомная жизнь, пребывание на большой высоте над уровнем моря и принадлежность к цветным расам. Более 90% случаев глубокого отморожения происходит при температуре воздуха ниже 7°С и при продолжительности ее воздействия более 7—10 ч. Лечение начинают с быстрого согревания пострадавшего. Нельзя допустить повторного отморожения. По мере необходимости в/в вводят наркотические анальгетики. Пострадавшего следует госпитализировать в хирургический стационар; пораженная конечность должна быть приподнята, на нее не должно быть нагрузки. Между пальцами нужно проложить вату. Следует избегать мацерации тканей от складок одеяла. Пострадавшему запрещают курить. При необходимости проводят противостолбнячную иммунизацию. Внутриартериальное введе-

ние резерпина, гепарина, декстрана, ингибиторов простагландина, тромболитиков, а также симпатэктомия обычно не оправданы. Ампутацию выполняют только после того, как полностью определилась зона демаркации.

Е. Гипотермию определяют как снижение температуры тела до 35°С и ниже. При температуре тела 34–35°С гипотермию принято считать легкой, при 30–34°С – умеренной и ниже 30 – тяжелой. В США наиболее частая причина гипотермии – пребывание на холоде в состоянии алкогольного опьянения. Другая распространенная причина – частичное погружение в холодную воду. К факторам риска относятся также принадлежность к детскому и пожилому возрасту, острое нарушение мозгового кровообращения, субдуральная гематома, прием некоторых лекарственных средств, диабетический кетоацидоз, уремия, недостаточность коры надпочечников и гипотиреоз. С некоторыми из этих патологических состояний иногда приходится проводить дифференциальный диагноз гипотермии.

1. **Диагностика.** Стандартный термометр не позволяет зарегистрировать температуру ниже 35°С. Поэтому постоянный мониторинг температуры тела должен производиться или ректальным зондом, снабженным термометром с диапазоном температур от 20 до 40°С, или термистором, помещенным в наружный слуховой проход.
2. **Клинические проявления** зависят от температуры тела. Гипотермия может вести к поражению практически всех органов и тканей.
   - **а. Поражение ЦНС**. При температуре тела 35°С и ниже нарастает заторможенность. При температуре 32°С и ниже, прекращается дрожь, снижаются глубокие сухожильные рефлексы. При 28°С обычно развивается кома. При 18°С и ниже исчезает электрическая активность на электроэнцефалограмме. У выведенных из тяжелой гипотермии иногда развивается центральный понтинный миелинолиз.
   - **б. Поражение сердечно-сосудистой системы.** Начальный выброс катехоламинов сменяется уменьшением сердечного выброса и снижением ЧСС; среднее АД остается относительно стабильным. Изменения ЭКГ сначала выражаются в синусовой брадикардии с отрицательными зубцами Т и удлинении интервала QT, в дальнейшем они нередко прогрессируют, а при температурах ниже 32°С возможна мерцательная аритмия. Иногда, особенно в отведениях II и V_6, выявляются зубцы Осборна (подъем точки J). При температуре ниже 32°С часто возникают желудочковые аритмии. При температуре 28–30°С риск фибрилляции желудочков значительно увеличивается и поэтому всякие необязательные процедуры, резкие перемещения, а также внутрипищеводные и внутритрахеальные вмешательства следует исключить. При температуре 29°С и ниже обычно снижается среднее АД. Если температура опускается ниже 28°С, прогрессирует брадикардия. Примерно при 22°С риск фибрилляции желудочков максимален, а при 18 С и ниже возникает асистолия.
   - **в. Поражение органов дыхания**. После начального повышения минутного объема дыхания по мере снижения температуры тела частота дыхания и дыхательный объем прогрессивно уменьшаются. **Терапию проводят на основании результатов анализа ГАК, полученных на автоматическом приборе при нормальной температуре (37°С), без дополнительной коррекции показателей** (как это принято многими анестезиологами при управ-

ляемой гипотермии у кардиохирургических больных). Проводят ингаляцию кислорода (*Ann. Emerg. Med.* 18:72, 1989; *Arch. Intern. Med.* 148:1643, 1988; *Anesthesiology* 56:41, 1982).

г. **Изменения функции почек** включают холодовой диурез, а также нарушение концентрационной функции канальцев.

3. **Лабораторные исследования:** клинический анализ крови, определение электролитов, в том числе кальция и магния, азота мочевины крови, креатинина, глюкозы, активности креатинфосфокиназы, амилазы, функциональных печеночных проб, исследование показателей свертывания, анализ мочи, определение ГАК и ЭКГ. Всем больным с указаниями на травмы или пребывание в холодной воде показана рентгенография грудной клетки, брюшной полости и шейного отдела позвоночника. Электролитный состав крови обычно нарушен. Уровень калия в плазме часто повышен. Повышение активность амилазы может свидетельствовать о панкреатите. Иногда выявляется гипергликемия, которая не требует лечения, так как при согревании она сменяется реактивной гипогликемией. Может развиться ДВС-синдром.

4. **Лечение.** Поддерживают проходимость дыхательных путей и назначают ингаляцию кислорода. Если показана **интубация** трахеи, ее должен выполнять опытный врач самым щадящим способом (см. п. **II.E.2.б**).

а. **Сердечно-легочную реанимацию** проводят с помощью общепринятых методов, одновременно энергично повышая температуру тела, так как нельзя оценить эффективность реанимации, пока температура значительно снижена. Дефибрилляция эффективна лишь тогда, когда температура тела повышается до 32°С. Реанимацию не следует проводить, если на ЭКГ выявляется правильный сердечный ритм, так как невозможность нащупать периферический пульс иногда связана со спазмом сосудов, и в этих случаях реанимационные мероприятия могут спровоцировать фибрилляцию желудочков. Средством выбора при фибрилляции желудочков служит бретилий (5 мг/кг в/в); применяют и лидокаин. Прокаинамид противопоказан, так как он способен вызвать фибрилляцию желудочков и способствует ее прекращению только при более высокой температуре тела. При отсутствии нарушений гемодинамики проводят мониторинг ЭКГ, центрального венозного давления (по показаниям), следят за диурезом. Зондирование правых отделов сердца с помощью катетера Свана–Ганса противопоказано, поскольку может вызвать фибрилляцию желудочков.

б. **Согревание.** Повышать температуру тела следует постепенно (на 0,5–2°С в час). Пользуются общепринятыми рекомендациями.

1) **Пассивное внешнее согревание** зависит от способности пострадавшего дрожать, вырабатывая таким образом тепло. Пассивное согревание эффективно, только если температура тела выше 32°С. Пострадавшего укрывают шерстяным одеялом, доставляют в теплое помещение и наблюдают.

2) **Активное внешнее согревание** предусматривает применение электроодеял (с температурой подогрева 40–45°С) или погружение в теплую ванну. Иногда это вызывает парадоксальный ацидоз, гиперкалиемию и снижение температуры тела, так как охлаждение препятствует возврату крови в магистральные сосуды. Поэтому активное внешнее согревание приме-

няют только в лечении молодых и в других отношениях здоровых людей с минимальными патофизиологическими расстройствами, причем согревают только туловище.

3) **В лечении тяжелой гипотермии предпочтительны меры, направленные на активное согревание тела.** Лечение при стабильной гемодинамике начинают с ингаляции подогретого кислорода. Ожидаемое повышение температуры тела при этом составляет 1–2°С в час (*Am. J. Emerg. Med.* 2:533, 1984). Подогретый кислород пропускают через каскадный увлажнитель при температуре 43°С или несколько ниже. Инфузионные растворы подогревают в микроволновой печи (*Am. J. Emerg. Med.* 3:316, 1985) или пропускают через подогреватель крови и вводят только в периферические вены. Промывание желудка (через назогастральный зонд) и мочевого пузыря подогретой водой применяют только при шоке. Перитонеальный лаваж теплыми растворами более эффективен, чем ингаляция подогретых аэрозолей (*Am. J. Emerg. Med.* 2:210, 1984), но должен проводиться только при шоке специалистами, имеющими опыт в выполнении этой манипуляции, в сочетании с другими способами согревания. При асистолии используют аппарат искусственного кровообращения. Вмешательство проводят в БИТ или операционной. В условиях искусственного кровообращения температура тела может повышаться очень быстро (до 10–12°С в час).

в. **Медикаментозное лечение.** В большинстве случаев назначают тиамин. Вопрос о применении антибиотиков не получил однозначного ответа; многие авторитетные исследователи рекомендуют применять антибиотики в течение 3 сут в ожидании результатов бактериологических исследований. В целом, алкогольная интоксикация в меньшей степени предрасполагает к инфекциям, чем пожилой возраст и сопутствующие заболевания.

г. **Наблюдение.** При сопутствующих заболеваниях, нарушениях функции органов или снижении температуры тела ниже 32°С показана госпитализация в БИТ. Пострадавшие с неосложненной легкой или умеренной гипотермией (32–35°С) без сопутствующих заболеваний могут быть выписаны после нормализации температуры, если уход может быть обеспечен в домашних условиях.

Высотная болезнь

Острая высотная болезнь в типичных случаях наблюдается у лиц, не адаптированных к большой высоте при подъеме в течение 1–2 сут на 2000 м. Симптомы обычно появляются в течение 24 ч после подъема. К **факторам риска** относятся анамнестические указания на высотную болезнь, отсутствие акклиматизации, быстрое восхождение, лекарственные средства, угнетающие реакцию дыхания на гипоксию, молодой возраст, большая физическая нагрузка, хронические заболевания легких и употребление алкоголя.

I. **Острая горная болезнь** – наиболее распространенная форма высотной болезни. Клинические проявления – головная боль, тошнота, рвота, отвращение к пище, нехватка воздуха, вялость, апатия, бессонница, нарушение концентрации внимания. **Лечение** сводится к обильному

питью, назначению при головной боли анальгетиков (ацетаминофен, 650 мг), при тошноте — прохлорперазина, 10 мг в/м каждые 6 ч; при тяжелом течении назначают кислород (2—3 л/мин) и опускают пострадавшего на 1000—1500 м. **Ацетазоламид,** 250 мг внутрь 2 раза в сутки, устраняет симптомы и ускоряет акклиматизацию. При тяжелой головной боли, рвоте и неврологических нарушениях эффективен **дексаметазон,** 4 мг внутрь или в/м каждые 6 ч (*Aviat. Space Environ. Med.* 59:950, 1988).

II. **Высотный отек легких** чаще всего возникает у молодых тренированных людей и может привести к смерти. Он проявляется слабостью, апатией, тахикардией, нехваткой воздуха, кашлем и отделением пенистой мокроты с примесью крови. Выслушиваются влажные хрипы; при рентгенографии грудной клетки обнаруживают картину отека легких. **Лечение** состоит в немедленном снижении высоты на 1000—1200 м. Проводят ингаляцию **кислорода с высокой скоростью.** Спасти тяжелых больных помогает вентиляция легких с постоянным положительным давлением через лицевую маску или ИВЛ в режиме ПДКВ. Если нет признаков поражения ЦНС, используют фуросемид и морфин, но эти препараты скорее всего неэффективны.

III. **Высотный отек головного мозга** наблюдается редко и возникает на очень больших высотах, как правило, более 3500 м. К его симптомам относятся тяжелая головная боль, атаксия, спутанность сознания, эмоциональная неустойчивость и галлюцинации. Нередко выявляется отек сосков зрительных нервов. Если лечение не начато своевременно, быстро развивается кома, и больной погибает. Основные **лечебные мероприятия сводятся к экстренной транспортировке на меньшую высоту с одновременной ингаляцией кислорода** со скоростью 2—4 л/мин. При возможности производят интубацию трахеи и искусственную гипервентиляцию. Применяют фуросемид, 20—40 мг в/в, и дексаметазон, 10 мг в/в, затем по 4 мг в/в каждые 6 ч.

IV. **Профилактика высотной болезни** включает медленное восхождение и постепенное увеличение физических нагрузок. Планирующие совершить восхождение должны иметь в виду, что за первый день нельзя подниматься более чем на 2300 м над уровнем моря. По меньшей мере одну ночь нужно провести на промежуточной высоте. Для профилактики можно принимать **ацетазоламид,** 125—150 мг внутрь 2—3 раза в сутки, или 500 мг препарата пролонгированного действия внутрь 1—2 раза в сутки. Эффективен также **дексаметазон,** 4 мг внутрь каждые 6 ч; прием начинают за двое суток до начала восхождения и продолжают во время пребывания на высоте (*N. Engl. J. Med.* 310:683, 1984); меньшие дозы не столь действенны (*Chest* 95:568, 1989).

Передозировка лекарственных веществ и отравления

Распознавание отравлений и передозировки лекарственных веществ требует от врача большой настороженности и тщательной клинической оценки состояния пострадавшего. Почти в 50% случаев данные анамнеза при отравлениях неверны. Установить, какие лекарственные средства и в каких дозах принял пострадавший, помогает опрос членов его семьи и друзей, частнопрактикующих врачей, фармацевтов и парамедиков. Необходимо ознакомиться с дополнительными материалами (например осмот-

реть флаконы из-под таблеток) и попытаться выяснить, когда был принят препарат. Распознавание причины отравления помогает определить начальную тактику лечения (табл. 26-1). Определению отравляющего вещества способствует оценка функции жизненно важных органов, исследование неврологического статуса, зрачковых рефлексов, сердечно-сосудистой системы, органов брюшной полости, выявление необычных запахов и выделений, а также результаты исследования ГАК, электролитов сыворотки и кислотно-основного состояния. Существенное значение имеет токсикологический скрининг крови, мочи и содержимого желудка, хотя в большинстве случаев лечение необходимо начинать до того, как станут известны результаты этих исследований. Рентгенография брюшной полости позволяет обнаружить задержавшиеся в желудочно-кишечном тракте таблетки (например, содержащие железо). Хотя широкое использование компьютерной системы *Poisindex* представляется целесообразным, желательно, чтобы лечащие врачи всегда обращались за квалифицированной консультацией в региональные центры отравлений.

I. **Поддерживающая терапия** имеет решающее значение. Необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей и адекватную вентиляцию легких. Может потребоваться интубация трахеи. Артериальную гипотонию обычно корректируют в/в введением жидкости; при неэффективности инфузионной терапии и отеке легких показаны вазопрессорные средства (см. гл. 6). В большинстве случаев применяют дофамин; при передозировке фенотиазинов, обладающих свойствами α-адреноблокаторов, и трициклических антидепрессантов предпочитают норадреналин (поскольку дофамин оказывает аритмогенное действие). **Нарушения ритма сердца** обусловлены непосредственным действием на миокард или вегетативными реакциями; лечение зависит от причины отравления. Угнетение ЦНС и кома наблюдаются часто и требуют срочного применения налоксона (2 мг в/в) при возможной передозировке наркотиков, 50% глюкозы (50 мл в/в) — при гипогликемии, тиамина (100 мг в/в) — при синдроме Вернике—Корсакова, флумазенила (0,2 мг в/в; см. п. **VI.M.2.б**) — при передозировке бензодиазепинов и кислорода — при отравлении угарным газом.

II. **Чтобы остановить всасывание препарата или токсина** из желудочно-кишечного тракта, промывают желудок, вызывают рвоту или дают активированный древесный уголь. Удалять содержимое желудка нужно в течение первого часа после отравления (*Ann. Emerg. Med.* 14:562, 1985). Поскольку у большинства взрослых с момента попадания токсического вещества в организм проходит несколько часов, а применение рвотных средств (сиропа ипекакуаны) может задержать дальнейшее лечение, в большинстве случаев сначала для дезинтоксикации дают активированный уголь (*Ann. Emerg. Med.* 16:838, 1987). Содержимое желудка следует удалять при передозировке фенотиазинов и отравлении быстро всасывающимися веществами, такими как стрихнин и цианиды.

   A. **Активированный древесный уголь** адсорбирует большую часть токсических веществ, предупреждая их дальнейшее всасывание; исключение составляют основания, цианиды, сульфат железа и неорганические кислоты. Уголь способствует также переходу некоторых лекарственных веществ из крови в просвет кишечника (теофиллина, фенобарбитала и карбамазепина). **Активированный уголь нельзя давать в сочетании с антидотами для приема внутрь, так как он связывает и инактивирует их;** уголь можно дать за 2 ч до приема антидота. Лучше не назначать его одновременно с рвотными средствами, поскольку в этом случае трудно определить токсическое вещество в содержимом

Таблица 26-1. Синдромы отравления и их возможные причины

Синдром	Проявления	Возможные причины
Антихолинергический	Сухость во рту, сухость кожи, нечеткость зрения, расширение зрачков, тахикардия, генерализованная сыпь или гиперемия кожи, напоминающая солнечные ожоги, гипертермия, увеличение объема живота, острая задержка мочи, спутанность сознания, галлюцинации, бред, возбуждение, кома	Атропин и другие алкалоиды красавки Антигистаминные средства Трициклические антидепрессанты Фенотиазины Семена «американского терна»
Метаболический ацидоз с увеличенным анионным интервалом	Разнообразные	Метанол Этанол Этиленгликоль Паральдегид Железо Изониазид Салицилаты Вакор Цианиды
Наркотический	Угнетение ЦНС и дыхательного центра, сужение зрачков, артериальная гипотония	Морфин и героин Кодеин Пропоксифен Другие синтетические и полусинтетические опиоиды
Приобретенные гемоглобинопатии	Одышка, цианоз, спутанность сознания или сонливость, головная боль	Угарный газ Метгемоглобинемия (нитриты, феназопиридин) Сульфогемоглобинемия
Салицилизм	Гипертермия, гипервентиляция, респираторный алкалоз или смешанные кислотно-основные нарушения, гипокалиемия, шум в ушах	Аспирин и другие салицилаты
Симпатомиметический	Возбуждение, артериальная гипертония, нарушения ритма сердца, судорожные припадки	Амфетамин Кокаин Кофеин Аминофиллин β-адреностимуляторы, ингаляционные или инъекционные
Холинергический	Слюнотечение, бронхорея, бронхоспазм, непроизвольное мочеиспускание и дефекация, нервномышечные нарушения, слезотечение	Ацетилхолин Фосфорорганические инсектициды Бетанехол Метахолин Ядовитые грибы (бледная поганка и мухоморы)
Цианидный	Тошнота, рвота, коллапс, кома, брадикардия, отсутствие цианоза, уменьшение артерио-венозной разницы парциального давления кислорода, тяжелый метаболический ацидоз	Цианиды Амигдалин
Экстрапирамидный	Дисфория и дисфагия, тризм, глазодвигательные нарушения (судорога взора), мышечная ригидность, кривошея, ларингоспазм	Фенотиазин и другие нейролептики

По: Q. Quick, P. J. Crocker. Toxic emergency, Agent unknown. *Emerg. Decisions* 7:44, 1986.

желудка. Уголь не следует использовать перед эндоскопией. Активированный уголь, 50–100 г, смешивают с водой или сорбитолом и дают как можно раньше после приема токсического вещества. Применение его особенно эффективно на догоспитальном этапе. Повторные приемы угля (без сорбитола) увеличивают его лечебное действие.

Б. Содержимое желудка удаляют, если после приема препарата или токсического вещества прошло мало времени, пострадавший психологически подготовлен к этой процедуре (другие показания см. п. II). **Следует защитить дыхательные пути** от аспирации рвотных масс, нередко показана интубация трахеи. Если сознание не нарушено, то в качестве рвотного средства назначают сироп **ипекакуаны,** 30 мл, при необходимости прием повторяют через 20 мин. Дополнительный прием воды не показан, так как может ускорить нежелательную эвакуацию содержимого желудка в кишечник. Прием ипекакуаны противопоказан при снижении уровня сознания, отсутствии рвотного рефлекса, отравлении едкими щелочами и кислотами, при судорогах или отравлении веществами, способными их вызывать, а также если из-за тяжести состояния рвота небезопасна. Если после второй дозы ипекакуаны рвота не возникла, приходится прибегать к промыванию желудка. В желудок через рот вводят зонд диаметром более 28 F (9 мм), а еще лучше – более 36 F (12 мм). У больных с пониженным **после интубации трахеи** рвотным рефлексом этот метод применяют в первую очередь. Через зонд вводят 200 мл теплого солевого раствора с последующим удалением содержимого желудка; промывание повторяют до тех пор, пока промывные воды не станут чистыми. Далее через зонд вводят активированный уголь и слабительное. Неясно, приносят ли **слабительные** дополнительную пользу, но они ускоряют выведение содержимого кишечника. В качестве слабительных применяют раствор цитрата магния, 4 мл/кг (максимум 300 мл), сорбитол, 1–2 г/кг (максимум 150 г), и сульфат магния или натрия, 25–30 г. Соли магния нельзя назначать при почечной недостаточности. Выпускается комбинированный препарат сорбитола, смешанного с активированным углем. Промывание кишечника специальными готовыми растворами (см. гл. 15) обычно не проводят (*Ann. Emerg. Med.* 17:681, 1988), кроме случаев, когда при рентгенографии в кишечнике обнаруживают таблетки, содержащие железо (*Clin. Toxicol.* 23:177, 1985).

III. Для удаления всосавшихся токсических веществ усиливают диурез или применяют экстракорпоральные методы. Повышение pH мочи увеличивает выведение слабых кислот.

А. Форсированный диурез используют по специальным показаниям из-за риска вызвать нарушения кислотно-основного равновесия, электролитного баланса, а также отек головного мозга и легких. Данных о влиянии форсированного диуреза на выживаемость недостаточно.

1. Форсированный щелочной диурез, повышающий pH мочи до 7,5–9,0, способствует выведению лекарственных веществ, являющихся слабыми кислотами, таких как салицилаты, барбитал и фенобарбитал. Бикарбонат натрия, 50–100 мэкв, разводят в 1 л 0,45% раствора хлорида натрия и в течение первых 1–2 ч вводят в/в со скоростью 250–500 мл/ч. Особое внимание надо обратить на то, чтобы не допустить гипергидратации, особенно у больных преклонного возраста. Дозы щелочного раствора и диуретиков следует подобрать с таким расчетом, чтобы диурез составлял 2–3 мл/кг/ч. При отравлении салицилатами почти всегда требуется дополнительное введение калия.

2. **Форсированный кислотный диурез** не применяют.

Б. **Экстракорпоральное удаление токсических веществ** с помощью диализа или гемосорбции применяют: (1) если несмотря на интенсивную поддерживающую терапию состояние ухудшается; (2) если концентрация токсического вещества в крови достигает летального уровня; (3) если существует угроза опасных для жизни осложнений в отдаленном периоде и (4) если выведение токсического вещества замедлено из-за почечной или печеночной недостаточности.

1. **Перитонеальный диализ и гемодиализ** наиболее эффективны, когда нужно вывести из организма водорастворимые токсические вещества с низким молекулярным весом, которые лишь в минимальной степени связываются с белками крови (например этиловый спирт, этиленгликоль, ионы лития, метиловый спирт и салицилаты). Диализ показан также больным с почечной недостаточностью при отравлении солями тяжелых металлов. Наконец, при отравлениях диализ позволяет корректировать электролитные, кислотно-основные и осмолярные нарушения.
2. **Гемосорбция** удаляет из крови токсические вещества путем прямой абсорбции; обычно она эффективнее, чем гемодиализ и перитонеальный диализ. Гемосорбция эффективна при передозировке барбитуратов, седативных и снотворных средств и жирорастворимых веществ. Она полезна при интоксикации теофиллином, но дает незначительный эффект при передозировке циклических антидепрессантов.

IV. **Существуют специфические антидоты,** нейтрализующие или предупреждающие токсическое действие определенных веществ (табл. 26-2). Если известно, какое именно токсическое вещество попало в организм, следует незамедлительно обратиться в региональный центр отравлений, который предоставляет информацию о специфическом лечении при отравлении данным средством и его фармакокинетике.

V. **Наблюдение.** Лица, принявшие потенциально токсическое вещество в дозе, незначительно превышающей обычную, должны находиться под наблюдением по меньшей мере 4 ч, после чего могут быть выписаны. Ни один больной, сознательно принявший токсическое вещество, не должен быть отпущен без консультации психиатра и его решения о месте дальнейшего пребывания больного. Те, кто принял избыточные дозы лекарственных препаратов по небрежности, нуждаются в рекомендациях, а иногда и в детоксикации. Госпитализация показана при наличии клинических признаков передозировки лекарственных препаратов, а иногда и в отсутствие проявлений. Если есть высокий риск самоубийства, необходимо постоянное индивидуальное наблюдение.

VI. **Отдельные токсические вещества**

А. **Ацетаминофен** входит в состав многих анальгетиков и жаропонижающих средств. Его токсическое действие на печень обусловлено истощением запасов печеночного глутатиона и последующим накоплением токсического промежуточного продукта метаболизма – N-ацетил-р-бензохинонимина. Токсичность обычно проявляется после приема препарата в дозе, превышающей 140 мг/кг. Чтобы понять, насколько токсична принятая доза, не позже чем через 4 ч после приема препарата следует определить его концентрацию в крови и уточнить риск с помощью номограммы (рис. 26-1).

1. **Симптомы.** В первые 24 ч наблюдается отвращение к пище, тошнота и обильное потоотделение. Активность печеночных ферментов начинает повышаться через 48 ч и достигает максимума к 72–96 ч.

Таблица 26-2. Антидоты

Токсическое вещество или синдром отравления	Антидот	Дозировка для взрослых
Антихолинергические средства	Физостигмин	0,5–2 мг в/в (в/м) за 2 мин каждые 30–60 мин по мере необходимости
Антихолинэстеразные средства	Атропин	1–5 мг в/в (в/м, п/к) каждые 15 мин по мере необходимости до подавления гиперсекреции
Ацетаминофен	N-Ацетилцистеин	140 мг/кг внутрь, затем по 70 мг/кг каждые 4 ч × 17 доз
	Пралидоксим[а]	1 г в/в (внутрь) за 15–30 мин каждые 8–12 ч × 3 дозы по мере необходимости
Варфарин и аналоги	Витамин K_1	10 мг в/м, п/к или в/в[б]
	Свежезамороженная плазма	Вариабельна
Дигоксин	Антидигоксин (Fab-фрагменты)	Число флаконов (по 40 мг) = уровень дигоксина в сыворотке (нг/мл) × вес больного (кг)/100
Железо	Дефероксамин-мезилат	1 г в/м (при артериальной гипотонии в/в инфузия ≤ 15 мг/кг/ч) каждые 8 ч по мере необходимости
Изониазид	Пиридоксин	Доза, равная количеству принятого изониазида, но не более 5 г за 30–60 мин в/в; недостающую дозу в/в капельно за 1–2 ч
Метгемоглобинемия	Метиленовый синий	1–2 мг/кг (0,1–0,2 мл/кг 1% раствора) в/в за 5 мин, повторять через 1 ч по мере необходимости
Метиловый спирт	Этиловый спирт[в]	См. Этиленгликоль
Опиоиды	Налоксон	0,4–2,0 мг в/в (в/м, п/к, эндотрахеально) по мере необходимости
Тяжелые металлы (мышьяк, медь, золото, свинец, ртуть)	Хелирующие средства[г]	
	ЭДТА	1 г в/м или в/в в физиологическом растворе за 1 ч каждые 12 ч
	Димеркапрол	2,5–5,0 мг в/м каждые 4–6 ч
	Пеницилламин	250–500 мг внутрь каждые 6 ч
	Сукцимер	10 мг/кг внутрь 3 раза в сутки × 5 сут, далее 2 раза в сут × 14 сут
Угарный газ	Кислород	100%, гипербарическая оксигенация
Цианиды	Амилнитрит[д], затем	В ноздрю вводят гранулу на 15–30 с каждую минуту
	Нитрит натрия[д], затем	300 мг (10 мл 3% раствора) в/в за 3 мин; повторно 150 мг через 2 ч при сохранении или возобновлении признаков отравления
	Тиосульфат натрия	12,5 г (50 мл 25% раствора) в/в за 10 мин, повторно 6,25 г через 2 ч при сохранении или возобновлении признаков отравления
Экстрапирамидные симптомы	Дифенгидрамин	25–50 мг в/в (в/м, внутрь) по мере необходимости
	Бензтропин-мезилат	1–2 мг в/в (в/м, внутрь) по мере необходимости
Этиленгликоль	Этиловый спирт[в]	0,6 г/кг в 5% глюкозе в/в (внутрь) за 30–45 мин; затем 110 мг/кг/ч, поддерживая концентрацию этанола в крови 110–150 мг%

[а] Пралидоксим показан при тяжелых отравлениях фосфорорганическими соединениями, сопровождающихся мышечной слабостью, подергиванием мышц и угнетением дыхания.

[б] Витамин K_1 вводят в/в с осторожностью и не быстрее чем за 20 мин.

[в] Необходимая доза этанола зависит от привычки его употребления, функции печени и того, проводится ли пострадавшему диализ. Следует обратиться за консультацией в региональный центр отравлений.

[г] Использование специфических хелирующих средств и их сочетания зависит от того, какой тяжелый металл вызвал отравление, и от клинической картины.

[д] Возможно, нитриты обладают также лечебным действием при отравлении сероводородом.

Примечание. В таблице указаны лишь основные направления лечения. Использование конкретных антидотов и их дозировки определяются особенностями клинической картины. Всегда целесообразно установить контакт с региональным центром отравлений, чтобы получить специфические лечебные рекомендации.

Если не развивается печеночная недостаточность, выздоровление начинается примерно с 4 сут со времени отравления.

2. **Лечение** включает общие поддерживающие мероприятия, а также провокацию рвоты или промывание желудка. Для предотвращения токсического поражения печени в первые 8 ч назначают специфический антидот — **ацетилцистеин,** действующий как субстрат глутатиона; препарат может оказать благоприятное действие и при более позднем (до 36 ч) применении (*Lancet* 335:1572, 1990). **Начальная доза** — 140 мг/кг, препарат дают внутрь или вводят через назогастральный зонд; дальнейшее лечение (70 мг/кг каждые 4 ч, всего 17 доз) проводят, ориентируясь на концентрацию ацетаминофена в плазме. Если уровень ацетаминофена токсический, назначают все 17 доз, если нет, то дальнейшее лечение не проводят. При рвоте, возникшей менее чем через 1 ч после приема ацетилцистеина, его дают повторно в той же дозе. Если рвота повторяется и препятствует приему ацетилцистеина, назначают метоклопрамид или дроперидол; можно также каждые 30—60 мин вводить ацетилцистеин через установленный под рентгеноскопическим контролем назодуоденальный зонд. В течение 3 сут необходимо повторно определять активность аминотрансфераз, уровень билирубина, азота мочевины крови и протромбиновое время (см. гл. 16). Если менее чем за 1 ч до приема ацетилцистеина был принят активированный уголь, его следует удалить, промыв желудок. В случае отравления несколькими токсическими веществами, когда показан многократный прием активированного угля, его дают через 2 ч после приема ацетилцистеина; перед каждым приемом ацетилцистеина следует промыть желудок. **В/в введение ацетилцистеина** проводят в ограниченном числе медицинских центров, занимающихся лечением больных, которые не могут или не хотят принимать этот препарат. В число побочных эффектов входят бронхоспазм, сыпь, приливы и анафилактоидные реакции.

Б. Отравления щелочами и кислотами

1. **Прием щелочей** может быть случайным или умышленным (с суицидальной целью). К щелочам относятся многие жидкие и кристаллические отбеливатели, моющие средства, таблетки Клинитест и некоторые жидкости для чистки сантехники. Концентрированные растворы щелочей, в частности жидкие моющие средства, самая частая причина отравлений щелочами.
   а. **Часто возникают глубокие повреждения тканей пищеварительного тракта и дыхательных путей.** Практически всегда возникают ожоги полости рта, которые проявляются слюнотечением. Сведения о частоте повреждений пищевода при отсутствии ожогов полости рта противоречивы (*Arch. Intern. Med.* 140:501, 1980). В целом, ожоги пищевода возникают у 30—40% людей, принявших щелочь, и проявляются рвотой, слюнотечением и стридором. В дальнейшем нередко развиваются стриктуры пищевода, особенно после приема жидких щелочных отбеливателей. Нередки и повреждения желудка, осложняющиеся прободением; чаще всего их вызывают жидкие щелочные отбеливатели, которые быстро попадают в желудок. Прием щелочей может вызывать тяжелые поражения верхних дыхательных путей, сопровождаемые их обструкцией и стридором и требующие экстренного вмешательства. К числу симптомов относятся боль

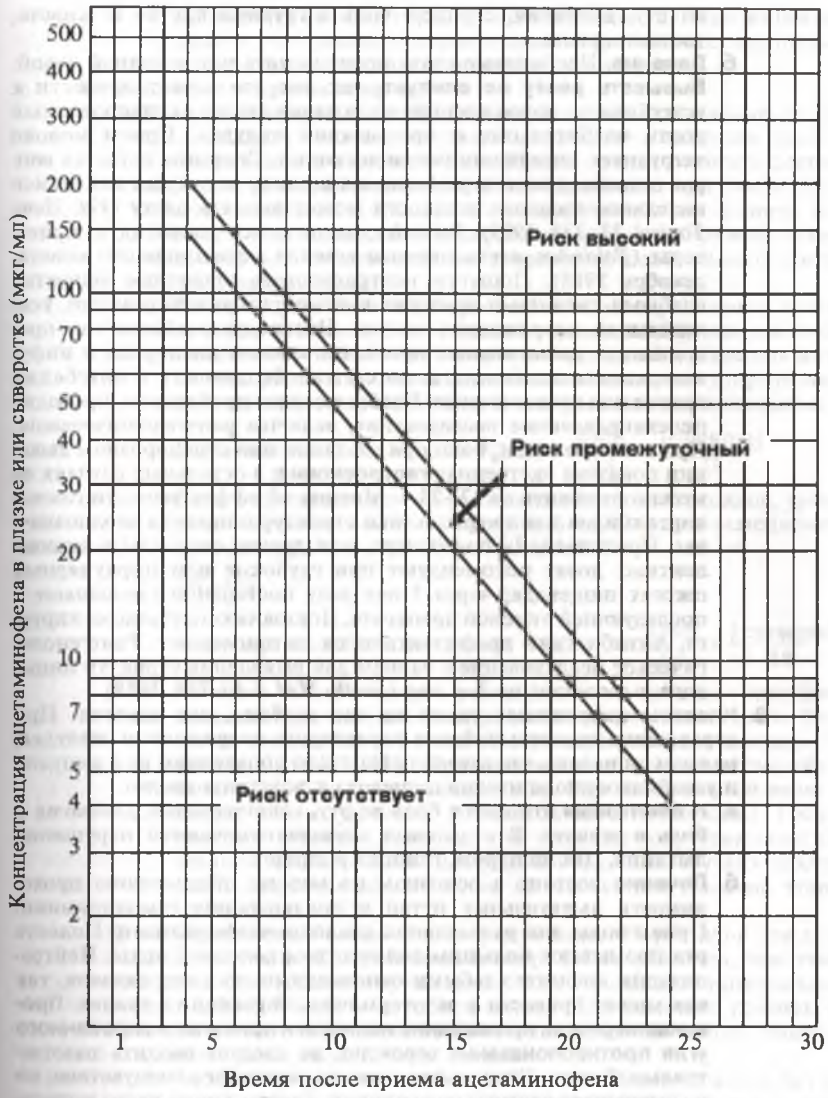


Рис. 26-1. Номограмма для определения гепатотоксичности ацетаминофена. (По: B. H. Rumack et al. Acetaminophen hepatotoxicity: 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch. Intern. Med.* 141:380, 1981.)

во рту, дисфагия, стридор, боль в грудной клетке и животе, тошнота, рвота.

б. **Лечение.** Необходимо сразу прополоскать рот холодной водой. **Вызывать рвоту не следует,** так как это может привести к усугублению повреждений; не показан также активированный уголь, слабительные и промывание желудка. Прием молока затрудняет интерпретацию эндоскопии. Спорным остается вопрос о необходимости разбавления щелочи водой, так как дополнительное введение жидкости может вызвать рвоту (*Vet. Hum. Toxicol.* 31: 338, 1989). *Poisindex* тем не менее рекомендует прием воды (*Poisindex,* согласованное мнение редакционного совета, декабрь 1988). Попытки нейтрализовать щелочные вещества слабыми кислотами приводят к экзотермической реакции, усиливающей повреждение тканей. Необходимо обеспечить проходимость **дыхательных путей,** ингаляцию кислорода и инфузию жидкости. Иногда возникает необходимость в интубации трахеи или трахеостомии. Чтобы выявить прободение, проводят целенаправленное исследование, включая рентгенологическое. При слюнотечении, боли при глотании или стридорозном дыхании показана экстренная **гастроскопия;** в остальных случаях ее можно отложить на 12–24 ч. Мнения об эффективности глюкокортикоидов для профилактики стриктур пищевода неоднозначны. Преднизон, 1–2 мг/кг/сут, или другие стероиды в эквивалентных дозах рекомендуют при глубоких или циркулярных ожогах пищевода; через 3 нед дозу постепенно уменьшают с последующей отменой препарата. Показана консультация хирурга. Антибиотики профилактически не применяют. Рентгенологическое исследование с барием для выявления стриктур пищевода выполняют на 2–4 нед (*South. Med. J.* 81:724, 1988).

2. **Кислоты** повреждают ткани не так глубоко, как щелочи. При отравлении кислотами более характерны повреждения желудка, нежели пищевода, что связано с быстрым попаданием их в желудок и устойчивостью эпителия пищевода к действию кислот.

   а. **К симптомам** относятся боль во рту, слюнотечение, дисфагия и боль в животе. В отдельных случаях отмечаются нарушения дыхания, ДВС-синдром, гемолиз и ацидоз.

   б. **Лечение** состоит в основном из мер по обеспечению проходимости дыхательных путей и поддержанию гемодинамики. Прием воды для разбавления кислоты неэффективен. Полость рта промывают большим количеством холодной воды. Нейтрализация кислоты слабыми основаниями противопоказана, так как может привести к экзотермической реакции в тканях. **Провокация рвоты, промывание желудка и прием активированного угля противопоказаны;** вероятно, не следует вводить назогастральный зонд. Сукральфат нередко улучшает самочувствие, но не уменьшает частоты осложнений. Гастроскопия часто выявляет ожоги пищевода и желудка и повреждение двенадцатиперстной кишки. Вероятность стриктур пищевода или желудка, а также прободения зависит от количества и силы принятой кислоты (*Gastroenterology* 97:702, 1989). Необходима консультация хирурга. Сведения об эффективности кортикостероидов противоречивы. Назначают преднизон в дозе 1–2 мг/кг/сут или другие кортикостероиды в эквивалентных дозах; через 3 нед дозу постепенно снижают, и в дальнейшем препарат отменяют.

Применять антибиотики с профилактической целью не рекомендуется. Рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта проводят через 2—4 нед.

В. Этиловый и другие спирты

1. **Этиловый спирт (этанол).** Токсичность этанола зависит от дозы, но индивидуальная переносимость варьирует в широких пределах. Уровень этанола в крови выше 100 мг% принято считать достаточным для развития алкогольной интоксикации; при таком уровне обычно отмечается атаксия, тогда как при уровне этанола выше 200 мг% — сонливость и дезориентированность. Уровень этанола выше 400 мг% сопровождается угнетением дыхательного центра и бывает смертельным.

   а. Лабораторные исследования включают определение электролитов, глюкозы, азота мочевины крови (АМК), осмоляльности плазмы и уровня этанола в крови. Последний показатель можно быстро рассчитать, зная **осмоляльный интервал** (определяемая осмоляльность плазмы за вычетом расчетной осмоляльности).

   $$\text{Расчетная осмоляльность} \approx 2[Na^+] + \frac{\text{АМК}}{2{,}8} + \frac{[\text{глюкоза}]}{18}$$

   Если в крови нет других низкомолекулярных токсинов, уровень этанола крови (в мг%), разделенный на 4,3, равен осмоляльному интервалу (*Am. J. Clin. Pathol.* 60:690, 1973):

   $$\frac{[\text{этанол}]}{4{,}3} =$$

   $$= \text{определяемая осмоляльность} - \left(2[Na^+] + \frac{\text{АМК}}{2{,}8} + \frac{[\text{глюкоза}]}{18}\right)$$

   б. Лечение. Если сознание резко угнетено, проводят интубацию трахеи и промывание желудка. Активированный уголь бесполезен, так как этанол очень быстро всасывается в желудке (*Clin. Toxicol.* 24:225, 1986). При опасной для жизни интоксикации можно прибегнуть к гемодиализу. **При алкогольной коме** в/в вводят 100 мг тиамина, а затем 50 мл 50% глюкозы. Госпитализация показана, если имеются тяжелые сопутствующие заболевания или нарушено дыхание. В остальных случаях показано наблюдение до исчезновения интоксикации (уровень этанола крови < 100 мг%).

2. **Изопропиловый спирт** используют в виде 70% раствора для дезинфекции кожи. Изопропиловый спирт более токсичен, чем этанол при любом уровне в крови (при 50 мг% возникает интоксикация, при 100—200 мг% — ступор и кома). При высоких уровнях развивается угнетение дыхания и артериальная гипотония. Часто бывает тошнота, рвота и боль в животе.

   а. Лабораторные исследования обычно выявляют кетоз без ацидоза (в организме изопропиловый спирт расщепляется до ацетона). Метаболический ацидоз может быть следствием артериальной гипотонии. Уровень изопропилового спирта в крови можно определить прямым методом или рассчитать по той же формуле, что и уровень этанола, заменив коэффициент 4,3 на 5,9 (*Top. Emerg. Med.* July 1984, pp. 14—29).

   б. Лечение. Вызывать рвоту не рекомендуется, так как под действием спирта быстро нарушается психический статус, и возможна аспирация рвотных масс. При обширном нанесении спир-

та на кожу ее следует тщательно промыть и снять пропитанную спиртом одежду (*Vet. Hum. Toxicol.* 28:233, 1986). Нужно следить за проходимостью дыхательных путей и АД. При артериальной гипотонии показан гемодиализ.

3. **Метиловый спирт (метанол)** используют в системах отопления и в моющих жидкостях для ветровых стекол. Токсическое действие метанола обусловлено его превращением в формальдегид и муравьиную кислоту под влиянием алкогольдегидрогеназы. Этанол замедляет метаболизм метанола, конкурируя за фермент. Начальные проявления отравления метанолом — сонливость и спутанность сознания, за которыми следует интоксикация. К отсроченным симптомам относятся: головная боль, нарушения зрения, тошнота, рвота, боль в животе, учащенное дыхание и угнетение дыхательного центра. При тяжелой интоксикации возникают кома и судороги.
   а. **Обследование.** В типичных случаях наблюдается беспокойство, резкое учащение дыхания, снижение остроты зрения. Диагностика гиперемии дисков зрительных нервов требует специального оборудования. Лабораторные исследования включают клинический анализ крови, исследование электролитов, азота мочевины, креатинина, активности амилазы, уровня этанола и метанола, ГАК. Выявляют тяжелый метаболический ацидоз с увеличенным анионным интервалом. Токсическая доза метанола колеблется от 15 до 400 мл. Как правило, параметры pH крови и кислотно-основного баланса более точно характеризуют токсическое действие метанола, чем его уровень в крови. Уровень метанола можно определить тем же способом, что и уровень этанола, заменив коэффициент 4,3 на 2,6.
   б. **Лечение** включает промывание желудка и прием активированного угля. Можно однократно дать слабительное.
      1) **Лейковорин,** 1 мг/кг в/в (максимальная доза 50 мг), в сочетании с фолиевой кислотой, 1 мг/кг в/в каждые 4 ч (всего 6 доз), ускоряют метаболизм муравьиной кислоты.
      2) **4-Метилпиразол** (антагонист алкогольдегидрогеназы) в США пока не применяют (*J. Emerg. Med.* 8:455, 1990).
      3) **Этанол** применяют в следующих случаях: когда уровень метанола в крови превышает 20 мг% или когда имеется метаболический ацидоз с увеличенным анионным интервалом, пока ожидают результатов исследования на метанол или когда клинические проявления и анамнез указывает на прием метанола. Насыщающая доза составляет 7,6—10,0 мл/кг 10% раствора этанола в/в или 0,8—1,0 мл/кг 95% раствора этанола, смешанного с апельсиновым соком, внутрь. Поддерживающие дозы зависят от привычного употребления алкоголя (табл. 26-3). Желательно достичь уровня этанола в крови 100—150 мг%, что позволяет связать алкогольдегидрогеназу и предотвратить образование токсичных метаболитов метанола. Этанол применяют длительно, пока уровень метанола в крови не опустится ниже 10 мг%, содержание производных муравьиной кислоты не станет ниже 1,2 мг%, не исчезнут ацидоз, симптомы поражения ЦНС и не восстановится нормальный анионный интервал. Если определить уровень метанола невозможно, этанол назначают в течение по меньшей мере 5 сут больным, которым не проводят гемодиализ, 1 сут

Таблица 26-3. Поддерживающие дозы этанола при отравленнии этиленгликолем и метанолом

Привычный прием алкоголя	10% этанол в/в	40% этанол внутрь	95% этанол внутрь	Гемодиализ с 10% этанолом в/в[а]
Умеренно пьющие	1,39 мл/кг/ч	0,29 мл/кг/ч	0,15 мл/кг/ч	3,29 мл/кг/ч
Сильно пьющие	1,95 мл/кг/ч	0,41 мл/кг/ч	0,21 мл/кг/ч	3,85 мл/кг/ч
Непьющие	0,83 мл/кг/ч	0,17 мл/кг/ч	0,09 мл/кг/ч	2,73 мл/кг/ч

[а] Предпочтительнее диализат с концентрацией 100 мг%.
По: J. P. Duffy. Methanol (Management/Treatment Protocol). In B. H. Rumack and D. G. Sproerke (eds.), *Poisindex Information system.* Denver: Micromedex, 1991.

больным на диализе, и во всех случаях — до полного исчезновения клинических проявлений (*Poisindex*, 1992).

4) **Гемодиализ** показан при уровне метанола выше 50 мг%, а также при тяжелом и устойчивом к лечению ацидозе, почечной недостаточности и нарушениях зрения.

Г. Гликоли. Этиленгликоль и диэтиленгликоль широко используются в качестве антифризов. Токсичность гликолей обусловлена действием их метаболитов. **Первые симптомы** напоминают алкогольную интоксикацию. Характерна рвота; нередко наблюдается угнетение ЦНС и кома. Иногда через 12—36 ч после приема гликолей развивается застойная сердечная недостаточность и отек легких. Смерть наиболее вероятна именно в этот период. В ряде случаев через 36—72 ч после отравления развивается олигурия, вызванная отложением оксалатных кристаллов в почечных канальцах. Связанная с этим боль в пояснице может быть очень сильной.

1. **Лабораторные изменения**: тяжелый метаболический ацидоз с увеличенным анионным и осмоляльным интервалом, оксалатурия и гиппуратурия. В состав антифризов часто входит флуоресцеин, поэтому диагностике помогает обнаружение флуоресценции мочи при освещении ее лампой Вуда (*Ann. Emerg. Med.* 19:663, 1990).
2. **Лечение** симптоматическое (например коррекция ацидоза с помощью в/в инфузии бикарбоната).
   - **а. Рвоту** следует вызвать в первые 30 мин после приема гликолей, после чего дают активированный уголь и однократную дозу слабительного, не содержащего солей магния.
   - **б. Показаниями** к в/в введению этанола (см. п. **VI.В.3.б**) служат подтвержденный или предполагаемый уровень этиленгликоля в крови, превышающий 20 мг%, и метаболический ацидоз с увеличенным анионным интервалом, даже если уровень этиленгликоля меньше 20 мг%. Нужно поддерживать уровень этанола в крови не ниже 100 мг%.
   - **в. Пиридоксин** (100 мг в/в 1 раз в сутки) и **тиамин** (100 мг в/в 1 раз в сутки) ускоряют превращение гликсилата в глицин.
   - **г.** В тяжелых случаях очень эффективен **диализ,** во время которого следует продолжать инфузию этанола. Показания к диализу: уровень гликоля в крови выше 50 мг%, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность и тяжелые и стойкие нарушения кислотно-основного баланса. Диализ прекра-

щают, когда содержание гликоля в крови становится ниже 10 мг%, гликолевая кислота в сыворотке не определяется, исчезает ацидоз, анионный интервал нормализуется и симптомы отравления проходят. Если нет возможности измерить уровни гликоля и гликолевой кислоты, применение этанола следует продолжать в течение 3 сут в отсутствие диализа, а если проводится гемодиализ — в течение 1 сут или до полного исчезновения симптомов (*Poisindex*, 1992).

д. 4-Метилпиразол в США пока не применяют.

Д. Прием углеводородов (нефтепродуктов, керосина, скипидара, петролейных спиртов и уплотняющих минеральных масел) характеризуется в первую очередь поражением желудочно-кишечного тракта, а также аспирацией токсических веществ и поражениями ЦНС. Осложнения и смерть обычно обусловлены аспирацией. Моторное, трансмиссионное масла, минеральные масла, крем для загара обычно не токсичны.

1. **Клинические проявления** обычно развиваются в течение первых 6 ч; к ним относятся рвота, боль в грудной клетке и животе, кашель, одышка, субфебрильная температура, нарушения ритма сердца, судорожные припадки и расстройства чувствительности, а также рентгенологические признаки аспирационной пневмонии или отека легких.
2. **Лечение после приема нетоксичных углеводородов** в отсутствие клинических проявлений не проводят. Удалять содержимое желудка не следует. Рентгенографию грудной клетки выполняют, если есть легочные проявления. В госпитализации нуждаются больные с рентгенологическими признаками поражения легких и при изменении ГАК. **Лечение после приема токсичных углеводородов** начинают с удаления пропитанной ими одежды и обмывания кожи, чтобы предупредить дерматит и всасывание токсических веществ. В случае аспирации показана ингаляция кислорода. При отравлении углеводородами, особенно галогенизированными и содержащими токсические присадки (тяжелые металлы, инсектициды, нитробензол или камфару) рекомендуют (хотя и не единодушно) удалять содержимое желудка с последующим приемом активированного угля. Если сознание сохранено, вызывают рвоту приемом ипекакуаны. При глубоком угнетении ЦНС, подавленном рвотном рефлексе, судорожных припадках показано промывание желудка, которое проводят только после интубации трахеи и раздувания герметизирующей манжетки. После удаления из желудка токсинов проводят наблюдение по меньшей мере в течение 6 ч. Показаниями к госпитализации служат жалобы (в том числе на кашель), признаки поражения легких, сонливость, нарушения ГАК и изменения на рентгенограммах легких. С профилактической целью антибиотики и глюкокортикоиды не назначают; при судорожных припадках применяют диазепам или фенитоин.

Е. Метгемоглобинемия может быть вызвана нитритами, нитропруссидом, нитроглицерином, хлоратами, сульфаниламидами, анилиновыми красителями, нитробензолом, противомалярийными средствами, ингаляционными средствами для стимуляции половой активности (содержащими бутилнитрит или амилнитрит) и феназопиридином. Пострадавшие жалуются на головную боль, утомление, одышку, сердцебиение и головокружение.

1. **Диагноз** ставят на основании генерализованного цианоза (что свидетельствует об уровне метгемоглобина, превышающем 15%), не

уменьшающегося под влиянием кислорода, в сочетании с нормальным pO_2 в артериальной крови. Диагноз подтверждают определением уровня метгемоглобина. Уровень выше 50% указывает на тяжелую интоксикацию, которая нередко сопровождается угнетением ЦНС, судорогами, комой и нарушениями ритма сердца; уровень выше 75% обычно смертелен.

2. **Лечение** включает ингаляцию кислорода, а при симптомах гипоксии или уровне метгемоглобина выше 30% назначают **метиленовый синий,** 1 мг/кг, в виде 1% раствора в/в за 5 мин. Через 1 ч при сохранении признаков гипоксии метиленовый синий вводят повторно; в дальнейшем по мере необходимости препарат в той же дозе вводят каждые 4 ч до общей дозы 7 мг/кг. Госпитализация показана при наличии клинических признаков метгемоглобинемии, а также при уровне метгемоглобина выше 20%.

Ж. Фосфорорганические соединения (ФОС). К инсектицидам, чаще всего вызывающим отравления, относятся паратион и малатион; обычно их производят в форме растворов на основе жидких углеводородов. Отравление возможно при суицидальных попытках или попадании яда на кожу и в дыхательные пути во время сельскохозяйственных работ.

1. **Диагностика.** Обычно при отравлениях ФОС обнаруживается гипергликемия без глюкозурии и повышенного содержания кетоновых тел. Повышение активности амилазы может свидетельствовать о панкреатите. Активность холинэстеразы эритроцитов и псевдохолинэстеразы плазмы снижается; уменьшение их активности на 50% по отношению к нижней границе нормы является неблагоприятным прогностическим признаком. **Проявления интоксикации** обусловлены подавлением активности ацетилхолинэстеразы нервной системы. К **мускариноподобным проявлениям** относятся миоз, обильное слезотечение, бронхоспазм, бронхорея, потливость, слюнотечение, брадикардия, артериальная гипотония, снижение остроты зрения, недержание мочи и усиление моторики желудочно-кишечного тракта. В число **никотиноподобных проявлений** входят подергивание мышц, мышечная слабость, артериальная гипотония, судороги и остановка дыхания. Токсические поражения ЦНС включают такие симптомы, как тревогу, невнятную речь, изменения психического статуса (бред, кома, судорожные припадки) и угнетение дыхательного центра. Отравление ФОС нередко осложняется отеком легких, аспирационной пневмонией или пневмонитом, респираторным дистресс-синдромом взрослых.
2. **Лечение** сводится к мерам по поддержанию дыхания и сердечной деятельности, удалению токсических веществ с поверхности тела и промыванию желудка, которое при угнетении дыхания производится только после интубации трахеи и раздувания герметизирующей манжетки. После промывания желудка назначают активированный уголь.
   а. Атропин (не содержащий консервантов) — средство выбора при отравлении ФОС. Атропин вводят в/в в начальной дозе 2 мг; если побочные эффекты не выражены, через 15 мин повторяют введение в той же дозе. Введение атропина, 2 мг, повторяют каждые 15 мин, пока не будет достигнуто насыщение атропином, о чем свидетельствует гиперемия лица, сухость во рту и резкое расширение зрачков. В среднем требуется примерно 40 мг атропина в сутки (*Ann. Emerg. Med.* 16:193, 1987), но иногда необходимы

очень высокие дозы (500–1500 мг/сут). Периодическое введение атропина может потребоваться еще в течение 24 ч, до полного расщепления ФОС. Атропин не устраняет мышечную слабость.

б. Пралидоксим, 1 г в/в за 30 мин, восстанавливает активность холинэстеразы и противодействует слабости, мышечным подергиваниям и угнетению дыхания. Инфузию можно повторять каждые 6–12 ч; максимальная суточная доза составляет 12 г.

в. Гемосорбция показана при тяжелых отравлениях паратионом.

3. Опиоиды

1. Симптомы передозировки – угнетение дыхания, снижение уровня сознания и миоз. Однако при ацидозе и гипоксии, а также при передозировке меперидина или дифеноксилата с атропином зрачки могут быть расширенными. К сравнительно редким осложнениям относятся артериальная гипотония, брадикардия и отек легких.

2. Лечение направлено на обеспечение проходимости дыхательных путей, поддержание дыхания и кровообращения. **Налоксон** специфически устраняет вызванное опиоидами угнетение дыхания и их воздействие на ЦНС. Начальная доза – 2 мг в/в; чтобы подавить действие пропоксифена, дифеноксилата и пентазоцина могут понадобиться большие дозы. Если ввести препарат в/в не удается, его можно дать под язык (*Ann. Emerg. Med.* 16:572, 1987) или ввести через эндотрахеальную трубку. При отсутствии реакции на введение 10 мг налоксона маловероятно, что отравление вызвано только одними опиоидами. Нередко требуется повторное введение налоксона, в связи с чем показана госпитализация даже в том случае, когда больной, по-видимому, полностью вышел из состояния наркотического опьянения. Чтобы избежать рецидива, нередко показана длительная в/в инфузия налоксона в 5% глюкозе (из расчета 2/3 начальной дозы в час) (*Ann. Emerg. Med.* 15:566, 1986).

И. Фенциклидин относится к средствам для наркоза, нарушающим ассоциативные связи в ЦНС; торговцы наркотиками могут продавать его по видом ЛСД, мескалина, псилоцибина и тетрагидроканнабинола.

1. Симптомы после приема малых доз включают возбуждение, причудливое или буйное поведение, повышение АД, тахикардию, горизонтальный или вертикальный нистагм. Пострадавшие мало восприимчивы к боли, склонны наносить себе повреждения, их трудно заставить подчиниться; иногда возникает кататония (*Ann. Emerg. Med.* 10:290, 1981). После приема средних доз наблюдают ступор, переходящий в кому, артериальную гипертонию, повышение температуры тела, мышечный гипертонус и бронхоспазм. Прием больших доз обычно вызывает артериальную гипотонию, угнетение дыхания, рабдомиолиз и острый тубулярный некроз. Часто наблюдается гипогликемия. Отравление может быть смертельным (*Ann. Emerg. Med.* 10:237, 1981).

2. Лечение в основном направлено на поддержание жизни. Следует свести к минимуму внешние воздействия на пострадавшего и убрать предметы, которыми он может нанести себе повреждения. Для борьбы с возбуждением применяют галоперидол и диазепам, при дистонических реакциях показан дифенгидрамин. Адренергические проявления, например повышение АД, корректируют β-адреноблокаторами, если этому не препятствует бронхоспазм; в тяжелых случаях прибегают к инфузии нитропруссида натрия. Удаление содержимого желудка может спровоцировать буйную реакцию, поэтому промывание желудка проводят только при тяжелом отрав-

лении после интубации трахеи. В подобных случаях также повторно назначают активированный уголь. Следует избегать применения смирительной рубашки, так как это способствует рабдомиолизу (*J. Clin. Psychyatry* 44:184, 1983). Лица с легкими формами отравления могут быть выписаны из приемного отделения после исчезновения симптоматики и консультации психиатра. При тяжелой интоксикации необходимо лечение в больничных условиях.

К. **Фенотиазины.** К передозировке и отравлениям наиболее часто приводят хлорпромазин, тиоридазин, прохлорперазин, галоперидол и тиотиксен.

1. **Диагностика.** Характерны возбуждение и бред, которые быстро прогрессируют и переходят в кому. Зрачки сужены, глубокие сухожильные рефлексы снижены. Бывают судороги и нарушения терморегуляции, артериальная гипотония (обусловленная выраженной блокадой α-адренорецепторов), тахикардия, нарушения сердечного ритма и проводимости. Определение уровня фенотиазинов в крови не имеет практического значения. При рентгенологическом исследовании, выполненном после опорожнения желудка, иногда обнаруживают остатки принятых таблеток.
2. **Лечение** направлено на обеспечение проходимости дыхательных путей, поддержание дыхания и кровообращения, а также на удаление содержимого желудка с последующим приемом активированного угля. Ипекакуану назначают в первые 30 мин после приема препаратов; в дальнейшем развиваются дистонические реакции, которые могут привести к аспирации рвотных масс (*Poisindex*, 1991). Когда лечение начинают поздно, следует промыть желудок. Эта мера может оказаться эффективной даже через несколько часов, поскольку под действием фенотиазинов эвакуация содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку задерживается. Для борьбы с аритмиями применяют лидокаин и фенитоин. Антиаритмические средства класса Ia (хинидин, прокаинамид, дизопирамид) противопоказаны. При артериальной гипотонии применяют инфузию жидкости и α-адреностимуляторы (норадреналин). Адреналин иногда вызывает парадоксальную вазодилатацию вследствие β-адренергической стимуляции на фоне α-адреноблокады. В случаях рецидивирующей желудочковой тахикардии, особенно если интервал QT удлинен, прибегают к изопротеренолу или электрокардиостимуляции. Для лечения судорожных припадков используют диазепам или фенитоин. Гемодиализ бесполезен. При тяжелом отравлении проводят мониторинг сердечной деятельности по меньшей мере в течение 48 ч.

Л. **Интоксикация салицилатами** возникает или после однократного приема большой дозы, или при длительном их употреблении. Отравление считают легким, если однократная доза меньше 150 мг/кг, умеренным, если принято 150–300 мг/кг, и тяжелым – при употреблении более высоких доз. Хроническая интоксикация может возникнуть при длительном лечении салицилатами, если в течение нескольких суток больной принимает более 100 мг/кг/сут, чаще у пожилых людей с хроническими заболеваниями. В этой группе интоксикация обычно распознается с запозданием и летальность достигает 25% (*Ann. Intern. Med.* 85:745, 1976). При длительном приеме тяжелая интоксикация может возникнуть при меньшем уровне салицилатов в крови, чем после однократного приема большой дозы.

1. **Симптомы** включают тошноту, рвоту, шум в ушах (при уровне

салицилатов в крови более 30 мг%) и общее недомогание. Иногда отмечается лихорадка, которая у взрослых является плохим прогностическим признаком. Более тяжелое отравление сопровождается ступором, судорогами и комой. Некардиогенный отек легких развивается почти у 30% взрослых пострадавших, часто при хронической интоксикации, у курильщиков, при неврологических заболеваниях и у лиц преклонного возраста (*Ann. Intern. Med.* 95:405, 1981).

2. **Лабораторные исследования** включают клинический анализ крови, определение электролитов, азота мочевины, креатинина и глюкозы в крови, а также показателей свертываемости. Исследование ГАК сначала нередко выявляет респираторный алкалоз, к которому присоединяется метаболический ацидоз. Примерно в 20% случаев отмечается только респираторный алкалоз или метаболический ацидоз (*J. Crit. Illness* 1:77, 1986). В большинстве случаев эти нарушения сочетаются. Если наряду с салицилатами были приняты другие препараты, может преобладать респираторный ацидоз (*Arch. Intern. Med.* 138:1481, 1978). Уровень салицилатов в крови следует определить через 6 ч после их приема или позднее, что позволяет предсказать тяжесть отравления (рис. 26-2). Более раннее определение уровня салицилатов показано при тяжелых отравлениях; он служит ориентиром для дальнейших действий. Уровень выше 70 мг%, когда бы он ни был обнаружен, свидетельствует об умеренном или тяжелом отравлении; уровень выше 100 мг% всегда указывает на крайне тяжелое, прогностически неблагоприятное отравление. Эти сведения относятся только к острым отравлениям; они не позволяют определить тяжесть отравления аспирином, покрытым оболочкой, и хронического отравления.
3. **Лечение** заключается в первую очередь в провокации рвоты и последующем назначении активированного угля и слабительного. При тяжелом отравлении определенную пользу приносит повторный многократный прием активированного угля (*Pediatrics* 85:594, 1990). **Щелочной диурез** показан при уровне салицилатов выше 40 мг%. Вызывают щелочной диурез с помощью в/в инфузии бикарбоната натрия, 88 мэкв в 1 л 5% глюкозы, 10–15 мл/кг/ч; если имеются признаки дегидратации, инфузию продолжают до достижения диуреза. Чтобы восстановить ОЦК, вызвать диурез, нормализовать pH мочи (в пределах 7–8) и восстановить уровень ионов натрия, введение бикарбоната в той же дозе и разведении повторяют 2–3 раза. Интенсивное введение жидкости пожилым может привести к отеку легких. Не следует применять ацетазоламид: способствуя ощелачиванию мочи, он в то же время вызывает ацидемию, что усиливает токсическое действие салицилатов. **Гемодиализ** показан при уровне салицилатов более 100–130 мг%, но иногда у больных с хроническим отравлением его приходится применять при уровне 40 мг% и ниже, если имеются другие показания, в том числе рефрактерный ацидоз, прогрессирующее ухудшение состояния, тяжелое поражение ЦНС, отек легких и почечная недостаточность. Борьба с отеком легких иногда требует ИВЛ обогащенной кислородом смесью в режиме ПДКВ в дополнение к диализу. Для лечения отека мозга применяют гипервентиляцию и осмотический диурез. Если симптомы нетяжелые (тошнота, рвота, звон в ушах), принятая доза менее 150 мг/кг, в первом анализе содержание салицилатов ниже 65 мг% и при повторном исследовании уровень снижается, — лечение проводят в приемном отделении.

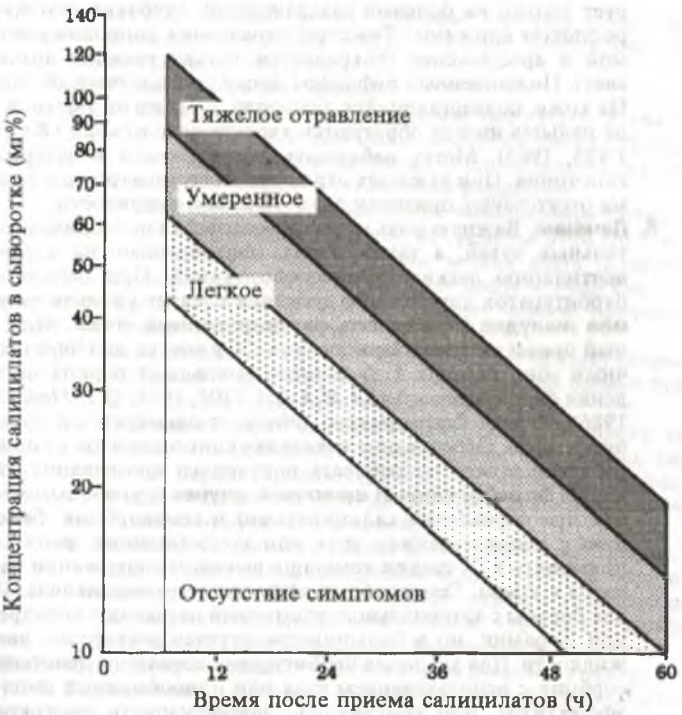


Рис. 26-2. Тяжесть отравления салицилатами. (По: A. K. Done. Salicylate intoxication. *Pediatrics* 26:800, 1960.)

После стабилизации состояния и консультации психиатра решают вопрос о дальнейшем наблюдении или выписке. При отравления средней тяжести пострадавшего госпитализируют по меньшей мере на 24 ч. Тяжелые отравления, проявляющиеся тахипноэ, дегидратацией, нарушениями сознания, или прием салицилатов в общей дозе более 300 мг/кг, требуют стационарного лечения, обычно в БИТ. Следует также учитывать, что отравление салицилатами особенно опасно у пожилых.

М. Седативные и снотворные средства. В эту группу входит множество препаратов; их передозировка наблюдается относительно часто.

1. **Барбитураты.** Токсические проявления зависят от дозы, конкретного лекарственного средства и времени, прошедшего с момента его приема. Барбитураты короткого действия (амобарбитал, секобарбитал и пентобарбитал) обычно проявляют токсичность в меньших дозах, чем барбитураты длительного действия (фенобарбитал и барбитал), но отравления последними чаще приводят к смерти.
   а. Клинические проявления. Легкое отравление выглядит как алкогольное опьянение. Отравление средней тяжести характеризуется более глубоким угнетением сознания; пострадавший реаги-

рует только на болевые раздражители, глубокие сухожильные рефлексы снижены. Тяжелые отравления сопровождаются комой и арефлексией (сохраняется только реакция зрачков на свет). Подошвенные рефлексы носят патологический характер. На коже, подвергающейся давлению, а также на тыльной стороне пальцев иногда образуются характерные пузыри (*Brit. Med. J.* 1:835, 1965). Могут наблюдаться гипотермия и артериальная гипотония. При тяжелых отравлениях на электроэнцефалограмме отсутствуют признаки электрической активности.

б. **Лечение.** Важную роль играет обеспечение проходимости дыхательных путей, а также меры, направленные на адекватную вентиляцию легких и перфузию тканей. При передозировке барбитуратов длительного действия следует **удалить содержимое желудка и назначить активированный уголь.** Многократный прием активированного угля (50 г внутрь или через желудочный зонд каждые 4 ч) заметно уменьшает период полувыведения фенобарбитала (*J.A.M.A.* 251:3104, 1984; *Q. J. Med.* 235:997, 1986). Иногда благоприятно действует однократный прием слабительного. Образование в желудке конгломератов из принятых таблеток может потребовать повторного промывания. Эффективны **форсированный щелочной диурез** (проводимый так же, как при отравлении салицилатами) и гемосорбция. **Гемосорбцию** с использованием угля или ионообменных смол следует применять в IV стадии комы при высоком содержании барбитуратов в крови. Гемосорбция эффективнее гемодиализа. Иногда для борьбы с артериальной гипотонией назначают норадреналин или дофамин, но в большинстве случаев достаточно введения жидкости. Для удаления барбитуратов короткого действия гемосорбция с использованием угля или ионообменных смол более эффективна, чем гемодиализ. Эффективность многократного приема активированного угля и ощелачивания мочи при отравлении препаратами короткого действия не доказана.

2. **Бензодиазепины** в высоких дозах угнетают психические функции и дыхание. Смертельные исходы редки (*J. Intern. Med.* 226:117, 1989). Часто отравление бензодиазепинами сочетается с передозировкой других средств.

   а. **Симптомы** представлены сонливостью, дизартрией, атаксией и спутанностью сознания.

   б. **Лечение.** Удаляют содержимое желудка, назначают активированный уголь, слабительное и проводят мероприятия по поддержанию жизни. Антагонист бензодиазепинов флумазенил устраняет их токсическое действие, не вызывая угнетения дыхания (*Eur. J. Anaesth.* 2[Suppl.]:295, 1988). Препарат вводят в/в в дозе 0,2 мг (2 мл) за 30 с, затем 0,3 мг через 1 мин, 0,5 мг еще через 2 мин и в дальнейшем по 0,5 мг каждую минуту до общей дозы 3 мг. Если к этому моменту нет реакции на лечение, отравление скорее всего вызвано не бензодиазепинами. Если же наблюдается хоть частичная реакция, можно продолжить введение по 0,5 мг до общей дозы 5 мг. При возобновлении седативного действия и угнетении дыхательного центра курс лечения повторяют или проводят в/в инфузию флумазенила, 0,1—0,5 мг/ч.

3. **Небарбитуратные седативные и снотворные средства.** Отравления сходны с отравлением барбитуратами.

   а. **К неспецифическим проявлениям** относятся сонливость, нис-

тагм, невнятная речь и атаксия. Тяжелое отравление ведет к угнетению дыхания и ЦНС. Иногда наблюдают гипотермию, судороги и отек легких.

б. **Характерные нарушения**

1) **Метаквалон** вызывает пирамидные расстройства, в том числе гипертонус и клонические судороги, гиперрефлексию. Меньше, чем другие седативные и снотворные средства, угнетает сердечно-сосудистую систему и дыхание.

2) **Глютетимид** обладает более выраженным антихолинергическим действием, чем другие средства этой группы. Кома при отравлении глютетимидом может быть продолжительной, иногда развивается повторно после улучшения. Бывает отек мозга и отек сосков зрительных нервов, предположительно вследствие гипоксии.

3) **Этхлорвинол** придает выдыхаемому воздуху острый ароматический запах. При тяжелом отравлении бывает брадикардия. Возможен некардиогенный отек легких.

4) **Хлоралгидрат** оказывает отрицательное инотропное действие, что усугубляет артериальную гипотонию, характерную для передозировки седативных и снотворных средств. Тяжелые отравления иногда сопровождаются желудочковыми и наджелудочковыми аритмиями.

в. **Лечение** сводится к мерам по поддержанию жизни. Пострадавшему дают активированный уголь. При тяжелом отравлении благоприятное действие может оказать гемосорбция. Госпитализация показана во всех случаях, так как все четыре перечисленные средства обладают длительным действием.

Н. **К психостимуляторам** относятся амфетамины и кокаин.

1. **Отравление** амфетамином проявляется двигательным возбуждением, раздражительностью, бредом, галлюцинациями, психозом, расширением зрачков, гипертермией, повышением АД, нарушениями ритма сердца, рвотой и диареей. Реже наблюдается острая почечная недостаточность, обусловленная рабдомиолизом, судорожные припадки, внутримозговое кровоизлияние, кома и шок. **Лечение** включает раннее назначение активированного угля и слабительного. **Провокация рвоты противопоказана,** так как может вызвать судорожный припадок. Эффективность гемодиализа не установлена. При возбуждении и психозе назначают галоперидол или хлорпромазин, которые кроме того эффективно снижают АД. Выраженная артериальная гипертония может потребовать применения нитропруссида или β-адреноблокаторов. При судорожных припадках средством выбора служит диазепам. При нарушениях ритма сердца эффективны пропранолол и лидокаин. При гипертермии могут потребоваться охлаждающие обертывания и миорелаксанты.

2. **Кокаин**

а. **Симптомы.** Кокаин вызывает повышение АД, кратковременную стимуляцию ЦНС и симпатической нервной системы, тахипноэ и расширение зрачков. Вскоре эти явления сменяются угнетением высших нервных центров вплоть до смертельного исхода. Смерть может наступить также от вызванного кокаином судорожного припадка, субарахноидального кровоизлияния, инсульта и непосредственного действия кокаина на сердце (спазм коронарных артерий, повреждение миокарда и аритмии) (*N. Engl. J. Med.* 315:1495, 1986). **Инфаркт миокарда** может развиться

даже в отсутствие коронарного атеросклероза. Нередко наблюдается рабдомиолиз. **Отек легких** может внезапно развиться после курения сигарет, содержащих алкалоиды кокаина (крэк). После курения крэка возможен пневмомедиастинум, который может привести к пневмотораксу. К другим легочным осложнениям относятся обструктивный бронхиолит, альвеолярные геморрагии, аллергический пневмонит и бронхиальная астма (*Am. J. Med.* 87:664, 1989).

б. Лечение состоит в обеспечении проходимости дыхательных путей и поддержании дыхания и кровообращения. Лечение инфаркта миокарда описано в гл. 5; при спазме коронарных артерий эффективны антагонисты кальция и нитраты. Бета-адреноблокаторы противопоказаны, так как на их фоне развивается α-адренергический спазм сосудов. По показаниям проводят экстренную коронарную ангиографию и тромболитическую терапию. Бензодиазепины уменьшают стимулирующее действие кокаина; их следует назначать при судорожных припадках. Для борьбы с некоронарными проявлениями адренергической стимуляции применяют лабеталол; при выраженном и устойчивом повышении АД показан нитропруссид. При рабдомиолизе и артериальной гипотонии лечение направлено на поддержание жизни. В случаях гипертермии применяют охлаждающие обертывания, седативные средства и миорелаксанты. Выраженная интоксикация служит показанием для госпитализации. В подозрительных случаях проводят рентгенологическое исследование, позволяющее выявить в кишечнике презервативы, наполненные кокаином (*Gastrointest. Radiol.* 11:351, 1986). В подобных случаях назначают легкое слабительное, древесный уголь и вазелиновое масло (*Ann. Intern. Med.* 100:73, 1984). В промывании кишечника и хирургическом лечении, как правило, нет необходимости, однако показано мониторное наблюдение в БИТ; летальность при правильном лечении ниже 1% (*Am. J. Med.* 88:325, 1990).

О. Циклические антидепрессанты. Из трициклических антидепрессантов широко применяются амитриптилин, имипрамин, дезипрамин, нортриптилин, доксепин и протриптилин. Их фармакологическое действие определяется центральной и периферической антихолинергической активностью, угнетением сократимости миокарда, замедлением атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости; центральное действие сходно с действием фенотиазинов. Новейшие трициклические антидепрессанты — амоксапин и локсапин — обладают меньшим токсическим действием на сердечно-сосудистой систему, но большей способностью вызывать судорожные припадки. Мапротилин имеет тетрациклическую структуру; по действию на сердечно-сосудистую систему и способности вызывать судорожные припадки сходен с обычными трициклическими антидепрессантами. Один из новых антидепрессантов — тразодон — имеет нециклическую структуру и оказывает минимальное токсическое действие на сердечно-сосудистую систему и ЦНС. В США отравления циклическими антидепрессантами — основная причина смертности, обусловленной приемом лекарственных средств. Прием этих препаратов в дозах ниже 20 мг/кг редко ведет к смерти; 35 мг/кг — средняя летальная доза; дозы выше 50 мг/кг смертельны.

1. Клинические проявления обусловлены холинергической блокадой (расширение зрачков, кишечная непроходимость, задержка мочи и

гипертермия). **Токсическое действие на сердечно-сосудистую систему** определяется антихолинергическим, катехоламиновым, хинидиноподобным и α-блокирующим эффектами; оно проявляется в виде наджелудочковых и желудочковых аритмий, нарушений проводимости, артериальной гипотонии, гипоперфузии и отека легких. **Симптомы поражения ЦНС** варьируют от легкого возбуждения до спутанности сознания, ступора и комы. Нередко возникают судорожные припадки, которые могут привести к метаболическому ацидозу; ацидоз усиливает токсическое действие антидепрессантов на сердце.

2. **Лабораторные данные.** Уровень лекарственного вещества в плазме слабо коррелирует с тяжестью клинической картины, но если он превышает 1000 нг/мл, вероятность токсического поражения сердца очень высока. Исследование ГАК помогает обеспечить адекватный газообмен и ощелачивание крови. При расширении комплекса QRS до 100 мс в стандартных отведениях высока вероятность судорожных припадков и токсического поражения сердца; еще более чувствительный признак — отклонение электрической оси конечной части (40 мс) комплекса QRS более чем на 120° (*N. Engl. J. Med.* 313:474, 1985; *Ann. Emerg. Med.* 18:348, 1989).
3. **Лечение** включает меры по поддержанию жизни и удалению содержимого желудка. Применять ипекакуану не рекомендуется, так как начальное возбуждение может быстро пройти, а последующее угнетение ЦНС способствует аспирации рвотных масс. **Промывание желудка** показано вне зависимости от времени, прошедшего после отравления, поскольку циклические антидепрессанты задерживают переход содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку. Полезен многократный прием активированного угля или введение его через желудочный зонд каждые 2—4 ч (разовая доза — 50 г). Однократно дают слабительное. Если активированный уголь давать ежечасно, время полувыведения циклических антидепрессантов может уменьшиться с 36 до 4 ч. Отсасывание содержимого желудка в промежутках между приемами угля еще больше ускоряет выведение токсических веществ. Форсированный диурез и гемодиализ не показаны. **Гемосорбция с использованием ионообменных смол или активированного угля** позволяет удалить менее 1—3% токсического вещества из организма, но даже это ведет к уменьшению угрожающих жизни поражений сердца и ЦНС.
   а. **Токсическое действие на сердце.** Непрерывный мониторинг сердечной деятельности обязателен. Циклические антидепрессанты связываются белками в щелочной среде и проявляют токсичность в кислой. Поэтому их токсическое действие на сердце и ЦНС возрастает при метаболическом и респираторном ацидозе. Лечение следует начать заранее, так как уже возникшие осложнения часто не поддаются терапии. **Ощелачивание крови** с помощью в/в инфузии бикарбоната натрия (1—2 мэкв/кг), направленное на поддержание pH артериальной крови в пределах 7,45—7,55, эффективно в предупреждении и лечении артериальной гипотонии, желудочковых и наджелудочковых аритмий и нарушений проводимости. При ИВЛ эффективным методом ощелачивания служит гипервентиляция, направленная на поддержание $pCO_2 \geq 25$ мм рт. ст., а pH артериальной крови на уровне 7,45—7,55. Этот метод позволяет избежать введения большого количества ионов натрия (в виде бикарбоната). Для борьбы

с аритмиями практически никогда не используют физостигмин в связи с узким диапазоном терапевтического действия. При устойчивых желудочковых аритмиях применяют лидокаин и фенитоин. **Антиаритмические средства класса Ia** (прокаинамид, хинидин и дизопирамид) **противопоказаны,** так как усиливают токсическое действие антидепрессантов. Мнение о том, что фенитоин улучшает внутрисердечную проводимость, основывается на отдельных сообщениях и не находит подтверждения в клинических испытаниях (*Ann. Emerg. Med.* 15:876, 1986). При полной атриовентрикулярной блокаде проводят временную электрокардиостимуляцию. Для борьбы с артериальной гипотонией, устойчивой к ощелачиванию крови и инфузии жидкости, используют норадреналин.

б. Поражение ЦНС. Ощелачивание крови не устраняет поражения ЦНС. Физостигмин, 2 мг в/в за 1 мин, быстро устраняет угнетение ЦНС, если отравление вызвано только циклическими антидепрессантами. Однако в связи с тем, что физостигмин приходится вводить повторно, и он может вызвать судороги, это средство, как правило, не применяют. При коме обычно достаточно поддерживающего лечения. Для лечения судорожных припадков используют диазепам и фенитоин; бороться с эпилептическим статусом (особенно часто возникающим при передозировке амоксапина) следует особенно энергично, назначая барбитураты в высоких дозах, миорелаксанты и проводя наркоз, что позволяет предупредить стойкие неврологические повреждения (*J.A.M.A.* 250:1069, 1983).

в. Угнетение дыхания возникает часто и требует ИВЛ. Нередко наблюдается также отек легких и аспирация содержимого желудка (*Clin. Toxicol.* 25:443, 1987), в том числе аспирация активированного угля (*Chest* 96:852, 1989).

4. **Наблюдение.** Пониженный уровень сознания, артериальная гипотония, нарушения сердечного ритма и проводимости (в том числе с расширением комплексов QRS > 100 мс) и судорожные припадки требуют госпитализации в БИТ. Если отравление не сопровождается клиническими нарушениями и нет изменений ЭКГ, в приемном отделении удаляют содержимое желудка и повторно дают активированный уголь. Наблюдение, включая мониторинг ЭКГ, проводят в течение 6 ч. Если после этого симптомы отравления отсутствуют, ЭКГ остается нормальной и перистальтика кишечника не изменена, решение о выписке или переводе в специализированный стационар принимает психиатр (*J.A.M.A.* 257:521, 1987; *J. Emerg. Med.* 6:121, 1988). При появлении каких-либо признаков отравления показан перевод в БИТ. Такая предосторожность обязательна: в 25% случаев смертельного исходов пострадавшие в момент первого врачебного осмотра находятся в полном сознании, причем у 75% из них регистрируется нормальный синусовый ритм. Критериями выписки из БИТ служат исчезновение всех симптомов отравления, нормальный психический статус и отсутствие изменений на ЭКГ (в том числе синусовой тахикардии) в течение 24 ч. Когда эти условия соблюдены, угрожающие нарушения ритма сердца в дальнейшем развиваются очень редко.

Вдыхание токсических веществ

К вдыхаемым токсическим веществам относится большое число газов и распыленных в воздухе частиц, способных вызывать местное раздражение, асфиксию или отравление. Для лечения важно установить причину отравления и связаться с региональным центром по борьбе с отравлениями, где можно получить квалифицированные рекомендации.

I. **Раздражающие газы** вызывают ожоги кожи, раздражение слизистых, ларинготрахеит, бронхит, пневмонит, бронхоспазм и отек легких (который может развиться даже через 24 ч после вдыхания газа). Большинство водорастворимых газов (хлор, аммиак, формальдегид, двуокись серы, озон) вызывают в первую очередь воспаление слизистых глаз, глотки и верхних дыхательных путей, тогда как газы, хуже растворимые в воде (фосген, двуокись азота), поражают преимущественно бронхиолы и альвеолы. Бытовые отравления связаны с вдыханием хлора или хлорамина, выделяющихся при случайном смешивании отбеливателей (содержащих гипохлорит натрия) со средствами для чистки сантехники (содержащими серную кислоту) или аммиаком.

   А. **Лечение.** Важно обеспечить проходимость дыхательных путей и ингаляцию кислорода. Бронхоспазм устраняют бронходилататорами. При некардиогенном отеке легких дают кислород, проводят ИВЛ в режиме ПДКВ (см. гл. 9). При ожогах кожи обильно промывают пораженные участки, снимают пропитанную одежду, по показаниям проводят профилактику столбняка (см. прилож. Д). При поражении глаз их обильно промывают водой или физиологическим раствором. При ожогах глаз едкими веществами нужна консультация офтальмолога.

   Б. **Наблюдение.** Все пострадавшие должны находится под наблюдением в течение 6 ч, так как отек легких может развиться и в отсутствие симптомов отравления, рентгенологических изменений в легких и при нормальных показателях ГАК. При поражении верхних дыхательных путей и легких госпитализация обязательна.

II. **Удушающие газы** (ацетилен, аргон, этан, гелий, водород, азот, метан, бутан, неон, двуокись углерода, природный газ и пропан) приводят к гипоксии, замещая кислород во вдыхаемом воздухе. Осложнения и летальность зависят от тяжести и продолжительности гипоксии. **Лечение** сводится к ингаляции кислорода и мерам по поддержанию жизни.

III. **Токсические газы системного действия.** К ним относятся газы, способные вызывать выраженную системную интоксикацию, в том числе сероводород, метилбромид, фосфорорганические соединения (см. разд. «Передозировка лекарственных веществ и отравления», п. **VI.Ж**), окись углерода и синильная кислота. Проводят мероприятия по поддержанию жизни и лечение поражения, вызванного конкретным веществом.

   А. **Окись углерода** (угарный газ) вытесняет кислород из гемоглобина, вызывает сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево и нарушает клеточное дыхание, угнетая систему цитохромоксидаз. Прямое связывание окиси углерода с миоглобином угнетает сократимость миокарда. Проявления интоксикации обусловлены гипоксией тканей. Отравление обычно происходит в плохо вентилируемых помещениях, где в результате горения, работы двигателей внутреннего сгорания или плохой тяги в отопительных системах накапливается угарный газ. Парциальное давление кислорода в артериальной крови обычно нор-

мальное; поэтому **диагностика отравления угарным газом требует большого внимания и основывается на прямом измерении насыщения артериальной крови кислородом или содержания окиси углерода (карбоксигемоглобина) в крови.**

1. **Симптомы** в целом коррелируют с уровнем окиси углерода в крови. При уровне 20–40% отмечаются головокружение, головная боль, слабость, нарушение логического мышления, тошнота, рвота и снижение остроты зрения. Исследование глазного дна обнаруживает кровоизлияния в сетчатку. При уровне 40–60% отмечаются тахипноэ, тахикардия, атаксия, обмороки и судорожные припадки. На ЭКГ иногда выявляют смещение сегмента ST, нарушения проводимости, желудочковые и наджелудочковые аритмии. Уровень, превышающий 60%, влечет за собой кому и смерть. Вишнево-красная окраска губ и кожи встречается сравнительно редко, на поздних стадиях отравления. К поздним осложнениям относится ишемический инсульт в области базальных ганглиев и паркинсонизм; иногда возникают менее тяжелые психоневрологические нарушения.
2. **Лечение** сводится к мерам по поддержанию жизни и применению **100% кислорода** с помощью плотно прилегающей лицевой маски или эндотрахеальной трубки, что обеспечивает освобождение кислорода в тканях и уменьшает период полувыведения карбоксигемоглобина с 4 ч до 90 мин. Уровень карбоксигемоглобина в крови следует определять каждые 2–4 ч и продолжать лечение кислородом, пока уровень карбоксигемоглобина не снизится до 10%. **Гипербарическую оксигенацию** (3 атм) настоятельно рекомендуют при неврологических нарушениях, изменениях ЭКГ, свидетельствующих об ишемии миокарда, тяжелом метаболическом ацидозе, отеке легких, шоке, а также при уровне карбоксигемоглобина, превышающем 25–30%, хотя мнения о последней рекомендации неоднозначны. Больного помещают в камеру для гипербарической оксигенации только после стабилизации состояния. При судорогах назначают диазепам и фенитоин.

Б. Синильная кислота содержится в некоторых промышленных дезинфицирующих средствах, инсектицидах и образуется при сгорании синтетических материалов и пластмасс в домашних каминах. Газ обладает характерным запахом горького миндаля; многие не чувствуют этот запах. Токсические дозы быстро всасываются через слизистую оболочку бронхов и альвеол, и первые симптомы появляются уже через несколько секунд после вдыхания яда. Концентрация синильной кислоты в воздухе, равная 0,2–0,3 мг/л, вызывает почти немедленную смерть. Цианистый калий может попасть в организм со средствами для дератизации, инсектицидами, средствами для полировки серебра, жидкостями для снятия лака с ногтей (ацетонитрил), проявителями кинопленки, лабораторными реактивами и амигдалином (*N. Engl. J. Med.* 300:238, 1979).

1. **Токсические проявления** обусловлены угнетением цитохромоксидазы. Отмечаются сердцебиение, одышка, угнетение сознания, которые быстро влекут за собой кому и смерть. Изменения ЭКГ включают мерцательную аритмию, желудочковую экстрасистолию и нарушение реполяризации. Развивается тяжелый лактацидоз, а содержание кислорода в венозной и артериальной крови становится почти одинаковым. Измерение уровня цианидов крови задерживает начало лечения по меньшей мере на 2 ч.

2. **Лечение.** Существуют наборы специальных антидотов цианидов. **Амилнитрит** (1 гранула без оболочки, вдыхать носом в течение 15–30 с каждую минуту) приводит к повышению уровня метгемоглобина крови примерно до 5%. Далее вводят **нитрит натрия,** 300 мг (10 мл 3% раствора) в/в за 3–5 мин. Оба препарата переводят гемоглобин в метгемоглобин. Метгемоглобин связывает ион цианида, сохраняя тем самым жизненно важный окислительный фермент. При недостаточной эффективности введение нитрита натрия повторяют через 30 мин в половинной дозе. Цель лечения – довести уровень метгемоглобина до 30%. Вводить метиленовый синий не следует. **Тиосульфат натрия** (50 мл 25% раствора в/в) превращает цианид в тиоцианат. Если после первого введения ожидаемый эффект не получен, через 30 мин вводят половинную дозу. Ингаляцию **кислорода (100%)** необходимо проводить непрерывно в течение всего лечения; это обеспечивает адекватное поступление кислорода в ткани, несмотря на метгемоглобинемию. Непрерывный мониторинг ЭКГ обязателен. Интубация трахеи позволяет поддержать проходимость дыхательных путей; кроме того, может возникнуть необходимость в ИВЛ. Если все описанные меры предприняты, но сохраняется тяжелый ацидоз (pH < 7,2), вводят **бикарбонат натрия, 1 мэкв/кг.** Для борьбы с судорогами назначают диазепам и фенитоин. При попадании отравляющего вещества через желудочно-кишечный тракт сначала проводят лечение, описанное выше, а затем удаляют содержимое желудка и дают активированный уголь. Сведения об эффективности **гипербарической оксигенации** противоречивы, однако, по мнению тех, кто ее применял, она менее эффективна, чем описанные выше средства. **Гидроксикобаламин** связывает цианид, но в США это средство пока не применяется.

В. Сероводород – бесцветный газ с характерным запахом тухлых яиц, образующийся в шахтах и канализационных коллекторах, а также на нефтехимических, сельскохозяйственных и дубильных производствах. Сероводород, так же как и синильная кислота, ингибирует цитохромоксидазу.

1. **Симптомы.** Воздействие низких концентраций ведет к раздражению глаз и нарушениям зрения в виде снижения его остроты и скотом. Более высокие концентрации вызывают цианоз, спутанность сознания, отек легких, кому и судороги. В 6% случаев быстро наступает смерть.
2. **Лечение** – как при отравлении синильной кислотой. Применяют 100% кислород и нитриты; тиосульфат натрия не показан. Сведения об эффективности нитритов противоречивы.

IV. Вдыхание дыма. Дым – это взвесь мелких частиц в горячей газовой смеси. Гибель при пожарах более чем в 50% случаев вызвана вдыханием дыма. Термические повреждения обычно ограничены верхними дыхательными путями благодаря быстрому охлаждению в них вдыхаемого дыма. В состав токсических газов, образующихся при горении, входят углекислый газ, угарный газ, соляная кислота, фосген, хлор, бензол, изоционат, синильная кислота, альдегиды, окиси серы и азота, соединения аммиака и многочисленные органические кислоты. 80% случаев смерти в первые 12 ч обусловлено отравлением угарным газом. Другие токсические вещества повреждают эпителий дыхательных путей, вызывая отек слизистой, повышение капиллярной проницаемости и механическую обструкцию отслоившимся эпителием и жидким отделяемым. К

факторам риска легочных осложнений относятся: высокое содержание дыма в закрытом пространстве, длительное вдыхание дыма, вдыхание дыма в смеси с паром, пребывание в зоне взрыва, нахождение в очаге пожара при гибели или тяжелых поражениях других людей, ожоги лица и опаленные волосы в носу; осложнения могут быть поздними и возникают в течение 3 сут. Пострадавшие, входящие в группу риска, нуждаются в эндоскопии верхних дыхательных путей, чтобы немедленно исключить угрожающие жизни повреждения. Бронхоскопия и сцинтиграфия легких с ксеноном позволяют уточнить диагноз. Положительные результаты сцинтиграфии свидетельствуют о высокой вероятности смертельного исхода. Уровень карбоксигемоглобина, превышающий 15%, указывает на тяжелое отравление.

А. Клинические проявления. Характерными клиническими признаками вдыхания дыма служат асфиксия, отхаркивание мокроты, содержащей частицы сажи, охриплость голоса, одышка, обусловленная отеком верхних дыхательных путей, стридор, бронхоспазм и некардиогенный отек легких. Осмотр иногда выявляет ожоги верхних дыхательных путей. К поздним осложнениям относятся бактериальная пневмония и эмболия легочной артерии.

Б. Лечение. Крайне важно заботиться о проходимости верхних дыхательных путей, по необходимости отсасывая их содержимое. При выраженном отеке верхних дыхательных путей необходима интубация трахеи. Чтобы удалить из трахеи детрит, нередко приходится прибегать к бронхоскопии. Всем пострадавшим назначают **ингаляцию увлажненного кислорода.** При бронхоспазме показаны бронходилататоры. При респираторном дистресс-синдроме взрослых проводят ИВЛ в режиме ПДКВ. Профилактическое назначение антибиотиков и глюкокортикоидов не показано. При отравлении конкретными ядовитыми веществами (цианиды, угарный газ) лечение проводят в соответствии с описанными выше принципами (см. п. III).

В. Наблюдение. При вдыхании минимальных количеств дыма, отсутствии факторов риска проводят наблюдение в течение 4–6 ч. Если за это время не возникают симптомы поражения, пострадавшего можно без опасений выписать. Пострадавших, у которых при отсутствии симптомов отравления отмечено воздействие хотя бы одного из факторов риска, следует госпитализировать по меньшей мере на 24 ч. Если же выявлены симптомы отравления, значительные изменения лабораторных показателей или нарушена альвеоло-артериальная разница парциального давления кислорода, показана госпитализация в БИТ.

A

Лабораторные показатели

Р. Хокетт
Е. Грин

В таблице приведены нормальные значения широко используемых лабораторных показателей. Значения даны в единицах, применяемых в клинике Барнса г. Сент-Луиса, и в единицах СИ, которыми пользуются во многих странах мира. Отдельные величины могут варьировать в зависимости от исследуемой популяции и метода определения. Сноски и сокращения — в конце таблицы.

Показатель	Значения в обычно используемых единицах	Коэффициент пересчета[а]	Значения в единицах СИ
Биохимические показатели крови			
Азот мочевины	8—25 мг%	0,357	2,9—8,9 ммоль/л
Альбумин	3,6—5 г%	10	36—50 г/л
Аммиак плазмы	19—43 мкмоль/л	1	19—43 мкмоль/л
Белок, общий	6,5—8,5 г%	10	65—85 г/л
Билирубин			
Общий[б]	0,2—1,3 мг%	17,1	3,4—22,2 мкмоль/л
Прямой	0—0,2 мг%	17,1	0—3,4 мкмоль/л
Витамин B_{12}	200—800 пг/мл	0,738	148—590 пмоль/л
Газы артериальной крови			
pH	7,35—7,45	1	7,35—7,45
pO_2	80—105 мм рт. ст.	0,133	10,6—14,0 кПа
pCO_2	35—45 мм рт. ст.	0,133	4,7—6,0 кПа
Гаптоглобин	44—303 мг%	0,01	0,44—3,03 г/л
Глюкоза плазмы натощак	65—110 мг%	0,055	3,58—6,05 ммоль/л
Гликозилированный гемоглобин	4,4—6,3%	0,01	0,044—0,063
Железо			
Общее	50—175 мкг%	0,179	9,0—31,3 мкмоль/л
Железо-связывающая способность	250—450 мкг%	0,179	44,8—80,6 мкмоль/л
Насыщение трансферрина	20—50%	0,01	0,20—0,50
Калий плазмы	3,3—4,9 ммоль/л	1	3,3—4,9 ммоль/л
Кальций			
Общий	8,9—10,3 мг%	0,25	2,23—2,57 ммоль/л
Свободный	4,6—5,1 мг%	0,25	1,15—1,27 ммоль/л
Креатинин[б]	0,5—1,7 мг%	88,4	44—150 мкмоль/л
Лактат плазмы	0,3—1,3 ммоль/л	1	0,3—1,3 ммоль/л

Показатель	Значения в обычно используемых единицах	Коэффициент пересчета[а]	Значения в единицах СИ
Биохимические показатели крови (продолжение)			
Магний	1,3–2,2 мэкв/л	0,5	0,65–1,1 ммоль/л
Медь (общая)	70–155 мкг%	0,157	11,0–24,3 мкмоль/л
Мочевая кислота[б]	3,0–8,0 мг%	59,5	179–476 мкмоль/л
Натрий	135–145 ммоль/л	1	135–145 ммоль/л
Осмоляльность	270–290 мосм/кг	1	270–290 ммоль/кг
Триглицериды натощак[в]	< 250 мг%	0,113	< 2,83 ммоль/л
Ферритин			
Мужчины	36–262 нг/мл	2,25	81–590 пмоль/л
Женщины	10–155 нг/мл	2,25	23–349 пмоль/л
Фолиевая кислота			
Плазма	1,7–12,6 нг/мл	2,27	3,9–28,6 нмоль/л
Эритроциты	153–602 нг/мл	2,27	347–1367 нмоль/л
Фосфат	2,5–4,5 мг%	0,323	0,81–1,45 ммоль/л
Хлориды	97–110 ммоль/л	1	97–110 ммоль/л
Холестерин[в]			
Нормальный	< 200 мг%	0,0259	< 5,18 ммоль/л
Пограничный	200–239 мг%	0,0259	5,18–6,19 ммоль/л
Высокий	≥ 240 мг%	0,0259	≥ 6,22 ммоль/л
ХЛПВП[б]	27–98 мг%	0,0259	0,70–2,54 ммоль/л
Церулоплазмин	21–53 мг%	0,063	1,3–3,3 ммоль/л
CO_2 плазмы	22–31 ммоль/л	1	22–31 ммоль/л
Ферменты сыворотки			
Амилаза	35–118 МЕ/л	0,01667	0,58–1,97 мккат/л
Аминотрансферазы			
АлАТ	7–53 МЕ/л	0,01667	0,12–0,88 мккат/л
АсАТ	11–47 МЕ/л	0,01667	0,18–0,78 мккат/л
γ-ГТ			
Мужчины	20–76 МЕ/л	0,01667	0,33–1,27 мккат/л
Женщины	12–54 МЕ/л	0,01667	0,2–0,9 мккат/л
Кислая фосфатаза	0–0,7 МЕ/л	16,67	0–11,6 нкат/л
КФК			
Мужчины	30–220 МЕ/л	0,01667	0,5–3,67 мккат/л
Женщины	20–170 МЕ/л	0,01667	0,33–2,83 мккат/л
МВ-фракция КФК	0–12 МЕ/л	0,01667	0–0,20 мккат/л

Показатель	Значения в обычно используемых единицах	Коэффициент пересчета[а]	Значения в единицах СИ
Ферменты сыворотки (продолжение)			
ЛДГ[б]	90–280 МЕ/л	0,01667	1,50–4,67 мккат/л
Липаза	2,3–20 МЕ%	0,1667	0,38–3,33 мккат/л
Щелочная фосфатаза[г]	38–126 МЕ/л	0,01667	0,63–2,10 мккат/л
5′-Нуклеотидаза	2–16 МЕ/л	0,01667	0,03–0,27 мккат/л
Гормоны сыворотки[д]			
АКТГ (натощак, в 8 ч утра, в положении лежа)	< 60 пг/мл	0,22	< 13,2 пмоль/л
Альдостерон[е]	10–160 нг/л	2,77	28–443 ммоль/л
Витамин D			
1,25-дигидроксихолекальциферол	20–76 пг/мл	2,40	48–182 пмоль/л
25-гидроксихолекальциферол	15–30 нг/мл	2,49	37–75 нмоль/л
Гастрин натощак	0–130 пг/мл	1	0–130 нг/л
Инсулин натощак	5–25 мМЕ/л	7,18	36–180 пмоль/л
Кортизол (в плазме, утром)	8–25 мкг%	0,0277	0,22–0,68 мкмоль/л
Лютеинизирующий гормон			
Мужчины	0–8,9 МЕ/л	1	0–8,9 МЕ/л
Женщины			
Фолликулиновая фаза	1,4–11,5 МЕ/л	1	1,4–11,5 МЕ/л
Лютеиновая фаза	0,1–16,1 МЕ/л	1	0,1–16,1 МЕ/л
Середина цикла	20,1–73,9 МЕ/л	1	20,1–73,9 МЕ/л
Постменопауза	8,4–46,5 МЕ/л	1	8,4–46,5 МЕ/л
Паратиреоидный гормон	4–9 мкэкв/мл		
Прогестерон			
Мужчины	< 0,5 нг/мл	3,18	< 1,6 нмоль/л
Женщины			
Фолликулиновая фаза	0,1–1,5 нг/мл	3,18	0,32–4,8 нмоль/л
Лютеиновая фаза	2,5–28 нг/мл	3,18	8–89 нмоль/л
Первый триместр беременности	9–47 нг/мл	3,18	29–149 нмоль/л
Последний триместр беременности	55–255 нг/мл	3,18	175–811 нмоль/л
Постменопауза	< 0,5 нг/мл	3,18	< 1,6 нмоль/л

Показатель	Значения в обычно используемых единицах	Коэффициент пересчета[a]	Значения в единицах СИ
Гормоны сыворотки (продолжение)			
Пролактин			
Мужчины	2–12 нг/мл	1	2–12 мкг/л
Женщины	2–20 нг/мл	1	2–20 мкг/л
Ренин, активность в плазме[ж]	0,9–3,3 нг/мл/ч	0,278	0,25–0,91 нг/л/с
СТГ (натощак)	< 8 нг/мл	1	< 8 мкг/л
Тестостерон, общий			
Мужчины	300–1200 нг%	0,0346	10,4–41,5 нмоль/л
Женщины	30–120 нг%	0,0346	1–4 нмоль/л
Тестостерон, свободный			
Мужчины	52–280 пг/мл	3,46	180–970 пмоль/л
Женщины	1,1–6,3 пг/мл	3,46	4,0–22 пмоль/л
Тироксин, общий (T_4)	3–12 мкг%	12,9	39–155 нмоль/л
Тироксин, свободный	1,0–2,3 нг%	12,9	13–30 пмоль/л
Т, поглощение смолой[з]	20–40%	0,01	0,2–0,4
Трийодтиронин (T_3)	80–200 нг%	0,0154	1,2–3,1 нмоль/л
T_4-индекс[и]	0,85–3,5	1	0,85–3,5
Тиреотропный гормон	0,45–6,2 мкМЕ/мл	1	0,45–6,20 мМЕ/л
Фолликулостимулирующий гормон			
Мужчины	2,4–19,9 МЕ/л	1	2,4–19,9 МЕ/л
Женщины			
Фолликулиновая фаза	3,1–19,7 МЕ/л	1	3,1–19,7 МЕ/л
Лютеиновая фаза	10,4–23,1 МЕ/л	1	10,4–23,1 МЕ/л
Середина цикла	1,7–11,2 МЕ/л	1	1,7–11,2 МЕ/л
Постменопауза	18–126 МЕ/л	1	18–126 МЕ/л
17-Гидроксипрогестерон			
Препубертатный период	3–90 нг%	0,03	0,1–2,7 нмоль/л
Мужчины	27–199 нг%	0,03	0,8–6,0 нмоль/л
Женщины			
Фолликулиновая фаза	15–70 нг%	0,03	0,5–2,1 нмоль/л
Лютеиновая фаза	35–290 нг%	0,03	1,1–8,8 нмоль/л
Биохимические показатели мочи			
Амилаза	0,04–0,30 МЕ/мин	6,67	0,67–5,00 нкат/мин
Белок	0–150 мг/сут	0,001	0–0,150 г/сут
Гидроксипролин общий	25–77 мг/сут	7,63	191–588 мкмоль/сут

Показатель	Значения в обычно используемых единицах	Коэффициент пересчета[а]	Значения в единицах СИ
Биохимические показатели мочи (продолжение)			
δ-Аминолевулиновая кислота	1,3–7,0 мг/сут	7,6	9,9–53 мкмоль/сут
Кальций	0–250 мг/сут	0,025	0–6,25 ммоль/сут
Катехоламины	< 540 мкг/сут		
Адреналин	0–13 мкг/сут	5,5	0–71 нмоль/сут
ВМК	2–10 мг/сут	5,05	10–51 мкмоль/сут
Дофамин	< 85 мкг/сут		
Метанефрин	0–1,0 мг/сут	5,46	0–5,46 мкмоль/сут
Норадреналин	11–86 мкг/сут	5,9	65–507 нмоль/сут
Кортизол, свободный	20–90 мкг/сут	2,76	55–248 нмоль/сут
Креатинин			
Мужчины	1,0–2,0 г/сут	8,84	8,8–17,7 ммоль/сут
Женщины	0,6–1,5 г/сут	8,84	5,3–13,3 ммоль/сут
Медь	15–50 мкг/сут	0,0157	0,24–0,78 мкмоль/сут
Оксалаты	10–40 мг/сут	11,4	114–456 мкмоль/сут
Порфирины			
Копропорфирин	0–72 мкг/сут	1,53	0–110 нмоль/сут
Уропорфирин	0–27 мкг/сут	1,2	0–32 нмоль/сут
5-гидроксиндолуксусная кислота	0,2–5,7 мг/сут	5,23	1,0–30 мкмоль/сут
Система свертывания крови			
АЧТВ	25–36 с	1	25–36 с
Время кровотечения[к]	2,5–9,5 мин	60	150–570 с
Продукты деградации фибрина	< 8 мг/мл		
Протромбиновое время	11,0–14,0 с	1	11,0–14,0 с
Тромбиновое время	11,3–18,5 с	1	11,3–18,5 с
Фибриноген[л]	150–360 мг%	0,01	1,5–3,6 г/л
Общий анализ крови			
Гематокрит			
Мужчины	40,7–50,3%	0,01	0,407–0,503
Женщины	36,1–44,3%	0,01	0,361–0,443
Гемоглобин			
Мужчины	13,8–17,2 г%	0,620[м]	8,56–10,7 ммоль/л
Женщины	12,1–15,1 г%	0,620	7,50–9,36 ммоль/л
Концентрация гемоглобина в 1 эритроците	32,7–35,5 г%	0,620	20,3–22,0 ммоль/л

Показатель	Значения в обычно используемых единицах	Коэффициент пересчета[a]	Значения в единицах СИ
Общий анализ крови (продолжение)			
Содержание гемоглобина в 1 эритроците	26,7–33,7 пг	0,062	1,66–2,09 фмоль
Лейкоцитарная формула			
Общее число лейкоцитов	3,8–9,8 × 10^3/мкл	1	3,8–9,8 × 10^9/л
Лимфоциты	1,2–3,3 × 10^3/мкл	1	1,2–3,3 × 10^9/л
Моноциты	0,2–0,7 × 10^3/мкл	1	0,2–0,7 × 10^9/л
Гранулоциты	1,8–6,6 × 10^3/мкл	1	1,8–6,6 × 10^9/л
Разброс размеров эритроцитов	11,8–14,6%	0,01	0,118–0,146
Ретикулоциты	0,5–1,5%	0,01	0,005–0,015
СОЭ	0–30 мм/ч		
СЭО	80,0–97,6 мкм	1	80,0–97,6 фл
Тромбоциты	190–405 × 10^3/мкл	1	190–405 × 10^9/л
Эритроциты			
Мужчины	4,5–5,7 × 10^6/мкл	1	4,5–5,7 × 10^{12}/л
Женщины	3,9–5,0 × 10^6/мкл	1	3,9–5,0 × 10^{12}/л
Иммунологические показатели			
Иммуноглобулины			
IgA	91–518 мг%	0,01	0,91–5,18 г/л
IgM	61–355 мг%	0,01	0,61–3,55 г/л
IgG	805–1830 мг%	0,01	8,05–18,3 г/л
Комплемент (общий гемолитический)	118–226 CH_{50} МЕ/мл		
C3	77–156 мг%	0,01	0,71–1,56 г/л
C4	15–39 мг%	0,01	0,15–0,39 г/л
Терапевтический уровень антимикробных средств			
Амикацин			
Поддерживающий	5–10 мг/л	1,71	8,6–17 мкмоль/л
Максимальный	20–30 мг/л	1,71	34–51 мкмоль/л
Ванкомицин			
Поддерживающий	5–10 мг/л		
Максимальный	20–35 мг/л		
Гентамицин			
Поддерживающий	< 2 мг/л	2,09	< 4,2 мкмоль/л
Максимальный	4–8 мг/л	2,09	8,4–16,7 мкмоль/л

Показатель	Значения в обычно используемых единицах	Коэффициент пересчета[a]	Значения в единицах СИ
Терапевтический уровень антимикробных средств (продолжение)			
Кетоконазол			
Поддерживающий	≤ 1 мг/л		
Максимальный	1—4 мг/л		
Сульфаметоксазол			
Поддерживающий	75—120 мг/л		
Максимальный	100—150 мг/л		
Тобрамицин			
Поддерживающий	< 2 мг/л	2,14	< 4,3 мкмоль/л
Максимальный	4—8 мг/л	2,14	8,6—17 мкмоль/л
Триметоприм			
Поддерживающий	2—8 мг/л		
Максимальный	5—15 мг/л		
5-Фторцитозин			
Поддерживающий	20—60 мг/л		
Максимальный	50—100 мг/л		
Терапевтический уровень других лекарственных средств			
Амитриптилин (+ Нортриптилин)	100—250 мкг/л		
Вальпроевая кислота	50—100 мг/л	6,93	346—693 мкмоль/л
Дигоксин	0,5—2,0 мкг/л	1,28	0,6—2,6 нмоль/л
Дизопирамид	2—5 мг/мл	2,95	6—15 мкмоль/л
Имипрамин			
Имипрамин	150—300 мкг/л	3,57	536—1071 нмоль/л
Дезипрамин	100—300 мкг/л	3,75	375—1125 нмоль/л
Карбамазепин	4—10 мг/л	4,23	17—42 мкмоль/л
Клоназепам	10—80 нг/мл	3,17	32—254 нмоль/л
Литий	0,6—1,2 ммоль/л	1	0,6—1,2 ммоль/л
Нортриптилин	50—175 мкг/л	3,80	190—665 нмоль/л
Примидон			
Примидон	5—15 мг/л	4,58	23—69 мкмоль/л
Фенобарбитал	10—40 мг/л	4,30	43—172 мкмоль/л
Прокаинамид	4—8 мг/л	4,23	17—34 мкмоль/л
+ N-ацетилпрокаинамид	5—30 мг/л		
Салицилаты[o]	20—290 мг/л	0,0072	0,14—2,1 ммоль/л
Теофиллин	10—20 мг/л	5,5	55—110 мкмоль/л
Фенитоин	10—20 мг/л	3,96	40—79 мкмоль/л
Фенобарбитал	10—40 мг/л	4,30	43—172 мкмоль/л

Показатель	Значения в обычно используемых единицах	Коэффициент пересчета[а]	Значения в единицах СИ
Терапевтический уровень других лекарственных средств (продолжение)			
Хинидин	1,7–6,1 мг/л	3,08	5,2–18,8 мкмоль/л
Циклоспорин (в цельной крови)	125–300 нг/мл		
Этосуксимид	40–100 мг/мл	7,08	283–708 мкмоль/л

[а] Подробный перечень переводных коэффициентов – см. *Ann. Intern. Med.* 106:104, 1987 и *The SI for the Health Professions*, World Health Organization, 1977.
[б] Показатели зависят от возраста и пола. Приведенный диапазон нормы относится к лицам обоего пола старше 5 лет.
[в] Guidelines of the Adult Treatment Panel of the National Cholesterol Education Program (*Arch. Intern. Med.* 148:36, 1988).
[г] Более высокий показатель (до 250 мМЕ/л) может быть нормой для лиц моложе 20 лет.
[д] Вследствие того, что содержание гормонов определяется иммуннными методами, и молекулярный вес гормона может изменяться (например у гастрина), большинство показателей выражены в единицах массы/литр. Результаты сильно зависят от методики.
[е] В положении лежа на фоне нормального потребления поваренной соли. В вертикальном положении норма – 40–310 нг/л.
[ж] При повышенном содержании натрия в рационе, натриевые добавки до 3 г/сут.
[з] Вытесняет T_3 на колонке со смолой.
[и] T_4 × (Т-связывание).
[к] По Айви.
[л] По методу Клаусса (см. гл. 17).
[м] Коэффициент соответствует молекулярному весу 16 000; при молекулярном весе 64 500 он равен 0,155.
[н] CH_{50} – разведение сыворотки, достаточное для лизиса 50% эритроцитов барана.
[о] Терапевтическая концентрация для лечения ревматоидного артрита (см. гл. 24).

кат – катал (моль/с)
кПа – килопаскаль
мккат – микрокатал
мкМЕ – микроединиц
мМЕ – миллиединиц
нг – нанограмм
нкат – нанокатал
нмоль – наномоль
пг – пикограмм
пмоль – пикомоль
фл – фемтолитр
фмоль – фемтомоль

АКТГ – адренокортикотропный гормон
АлАТ – аланинаминотрансфераза
АсАТ – аспартатаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбомопластиновое время
ВМК – ванилилминдальная кислота
γ-ГТ – γ-глутамилтранспептидаза
КФК – креатинфосфокиназа
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
СТГ – соматотропный гормон
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СЭО – средний эритроцитарный объем
ХЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

Б

Взаимодействие лекарственных средств

Э. Питтмен

Препарат	Повышает уровень (усиливает действие)	Снижает уровень (ослабляет действие)	Усиливает побочное действие
Аллопуринол	азатиоприна варфарина циклофосфамида 6-меркаптопурина		
Аминогликозиды	блокаторов нервно-мышечного проведения		этакриновой кислоты
Амиодарон	варфарина дигоксина хинидина		
Антацидные средства	хинидина	изониазида препаратов железа салицилатов тетрациклина циметидина	
Ацетазоламид	хинидина		фенитоина
Барбитураты	средств, угнетающих ЦНС	β-адреноблокаторов варфарина гризеофульвина пероральных контрацептивов тетрациклина хинидина хлорамфеникола	
Бензодиазепины	средств, угнетающих ЦНС		
β-адреноблокаторы	хлорпромазина		
Верапамил	дигоксина		
Гризеофульвин		барбитуратов варфарина	
Дигоксин	амиодарона		
Дисульфирам	бензодиазепинов варфарина фенитоина		
Изониазид	карбамазепина фенитоина		
Ингибиторы МАО	пероральных гипогликемизирующих препаратов симпатомиметиков средств, угнетающих ЦНС		

Препарат	Повышает уровень (усиливает действие)	Снижает уровень (ослабляет действие)	Усиливает побочное действие
Индометацин /ибупрофен	лития метотрексата	каптоприла фуросемида	триамтерена
Каптоприл	препаратов калия		
Карбамазепин	лития метаболитов изониазида	варфарина теофиллина	
Кетоконазол	варфарина циклоспорина		терфенадина
Клонидин			β-адреноблокаторов
Клофибрат	варфарина пероральных гипогликемизирующих препаратов		
Лидокаин	циметидина	фенитоина	
Метилдофа	ингибиторов МАО лития		
Метотрексат	сульфаниламидов		
Метронидазол	варфарина дисульфирама		
Миорелаксанты	блокаторов нервно-мышечного проведения средств, угнетающих ЦНС		
Пероральные контрацептивы	бензодиазепинов		
Пероральные гипогликемизирующие препараты	варфарина ингибиторов МАО клофибрата		
Пробеницид	метотрексата	салицилатов	
Пропоксифен	карбамазепина		
Рифампин		бензодиазепинов β-адреноблокаторов варфарина дигоксина дизопирамида пероральных гипогликемизирующих препаратов хинидина	
Салицилаты	варфарина метотрексата пероральных гипогликемизирующих препаратов		

Препарат	Повышает уровень (усиливает действие)	Снижает уровень (ослабляет действие)	Усиливает побочное действие
Средства, угнетающие ЦНС	барбитуратов бензодиазепинов β-адреноблокаторов ингибиторов МАО наркотических анальгетиков противосудорожных средств фенотиазинов циметидина этанола		лития миорелаксантов
Сульфаниламиды	барбитуратов варфарина пероральных гипогликемизирующих препаратов фенитоина		
Теофиллин		лития	
Тиазидные средства	дигоксина лития		
Тразодон	дигоксина фенитоина	клонидина	
Триамтерен	индометацина калия		
Трициклические антидепрессанты		клонидина	
Фенитоин	хлорамфеникола	варфарина теофиллина хинидина	
Фуросемид	дигоксина		
Хинидин	варфарина дигоксина миорелаксантов		
Хлоралгидрат	варфарина этанола		
Хлорамфеникол	барбитуратов варфарина пероральных гипогликемизирующих препаратов фенитоина		
Хлорпромазин	β–адреноблокаторов		
Циклофосфамид	аллопуринола		

Препарат	Повышает уровень (усиливает действие)	Снижает уровень (ослабляет действие)	Усиливает побочное действие
Циметидин	бензодиазепинов β–адреноблокаторов варфарина прокаинамида средств, угнетающих ЦНС теофиллина трициклических антидепрессантов хинидина	антацидных средств	
Ципрофлоксацин	теофиллина		
Эритромицин	варфарина карбамазепина теофиллина		терфенадина
Этакриновая кислота	аминогликозидов варфарина глюкокортикоидов дигоксина		

B

Растворы для внутривенного введения

Дж. Оньюфер
Р. Шейф

Аминофиллин
Растворитель: 5% глюкоза, физиологический раствор
Концентрация: 1 г/500 мл = 2 мг/мл
Начальная доза: насыщающая доза — 6 мг/кг за 20 минут
Скорость инфузии:
взрослые некурящие: 0,4 мг/кг/ч (28 мг или 14 мл/ч при весе 70 кг)
взрослые курильщики: 0,7 мг/кг/ч (49 мг или 25 мл/ч при весе 70 кг)
при застойной сердечной недостаточности: 0,2 мг/кг/ч (14 мг или 7 мл/ч при весе 70 кг)

Бретилий
Растворитель: физиологический раствор, 5% глюкоза
Концентрация: 2 г/500 мл = 4 мг/мл
Скорость инфузии:
1 мг/мин = 15 мл/ч
2 мг/мин = 30 мл/ч
3 мг/мин = 45 мл/ч
4 мг/мин = 60 мл/ч

Добутамин
Растворитель: физиологический раствор, 5% глюкоза
Концентрация: 500 мг/500 мл = 1000 мкг/мл
Скорость инфузии: обычно начинают с 3 мкг/кг/мин
(пример: для больного весом 70 кг доза 3 мкг/кг/мин соответствует скорости инфузии 13 мл/ч)

Дофамин
Растворитель: физиологический раствор, 5% глюкоза
Концентрация: 800 мг/500 мл = 1600 мкг/мл (перемешать)
Скорость инфузии: обычно начинают с 3 мкг/кг/мин
(пример: для больного весом 70 кг доза 3 мкг/кг/мин соответствует скорости инфузии 8 мл/ч)

Изопротеренол
Растворитель: физиологический раствор, 5% глюкоза
1 ампула = 1 мг
Концентрация: 2 мг/500 мл = 4 мкг/мл
Скорость инфузии:
1 мкг/мин = 15 мл/ч
2 мкг/мин = 30 мл/ч

Лидокаин
Растворитель: физиологический раствор, 5% глюкоза
Концентрация: 2 г/500 мл = 4 мг/мл (перемешать)
Скорость инфузии:
1 мг/мин = 15 мл/ч
2 мг/мин = 30 мл/ч
3 мг/мин = 45 мл/ч

Нитроглицерин
Растворитель: физиологический раствор, 5% глюкоза (только в стеклянных бутылках, пользуются специальными инфузионными системами)
1 флакон = 50 мг
Концентрация: 50 мг/250 мл = 200 мкг/мл
Скорость инфузии:
10 мкг/мин = 3 мл/ч
20 мкг/мин = 6 мл/ч
30 мкг/мин = 9 мл/ч
40 мкг/мин = 12 мл/ч

Нитропруссид натрия
Растворитель: только 5% глюкоза
1 ампула = 50 мг
Концентрация: 50 мг/250 мл = 200 мкг/мл
Скорость инфузии:
10 мкг/мин = 3 мл/ч
20 мкг/мин = 6 мл/ч
30 мкг/мин = 9 мл/ч

Норадреналин
Растворитель: только 5% глюкоза
1 ампула = 4 мг
Концентрация: 8 мг/500 мл = 16 мкг/мл
Скорость инфузии:
2 мкг/мин = 8 мл/ч (обычная начальная доза)
3 мкг/мин = 11 мл/ч
4 мкг/мин = 15 мл/ч

Прокаинамид
Растворитель: физиологический раствор, 5% глюкоза
Концентрация: 2 г/500 мл = 4 мл
Скорость инфузии:
1 мг/мин = 15 мл/ч
2 мг/мин = 30 мл/ч
3 мг/мин = 45 мл/ч

Фенилэфрин
Растворитель: физиологический раствор, 5% глюкоза
Концентрация: 10 мг/250 мл = 0,04 мг/мл
Скорость инфузии:
0,04 мг/мин = 60 мл/ч
0,06 мг/мин = 90 мл/ч
0,08 мг/мин = 120 мл/ч

Расчет скорости инфузии:

Концентрация раствора (мкг/мл) × Скорость инфузии (мл/мин) =
= Количество препарата (мкг/мин)

$$\text{Скорость инфузии (мл/мин)} = \frac{\text{Количество препарата (мкг/кг/мин)} \times \text{Вес больного (кг)}}{\text{Концентрация раствора (мкг/мл)}}$$

Г

Лекарственные средства при почечной недостаточности

С. Миллер

Препарат	Путь выведения	Скорректированные интервалы между введением (ч) и дозы (в % от обычной) при СКФ (мл/мин):			Необходимость восполнения после диализа
		> 50	10–50	<10	
Аминогликозиды					
Амикацин[a]	Поч	12	12–18	> 24	ГД, ПД
Гентамицин[a]	Поч	8–12	12	> 24	ГД, ПД
Нетилмицин[a]	Поч	8–12	12	> 24	ГД, ПД
Тобрамицин[a]	Поч	8–12	12	> 24	ГД, ПД
Пенициллины					
Ампициллин	Поч, Печ	6	6–12	12–16	ГД
Диклоксациллин	Поч, Печ	Н	Н	Н	Н
Карбенициллин	Поч, Печ	8–12	12–24	24–48	ГД, ПД
Мезлоциллин	Поч, Печ	4–6	6–8	8–12	ГД
Оксациллин	Поч, Печ	Н	Н	Н	Н
Пенициллин G	Поч, Печ	Н	75%	25–50%	ГД
Пиперациллин	Поч, Печ	4–6	6–8	8	ГД
Тикарциллин	Поч	8	8–12	24	ГД
Хинолоны					
Норфлоксацин	Поч	Н	12–24	И	Н
Офлоксацин	Поч	Н	12–24	24	Н
Ципрофлоксацин	Поч	Н	12–24	24	Н
Цефалоспорины					
Цефазолин	Поч	8	12	24–48	ГД
Цефалексин	Поч	6	6	8–12	ГД, ПД
Цефалотин	Поч	6	6–8	12	ГД, ПД
Цефамандол	Поч	6	6–8	8–12	ГД
Цефиксим	Поч	12–24	75%	50%	Н
Цефокситин	Поч	8	8–12	24–48	ГД
Цефоперазон	Печ	Н	Н	Н	Н
Цефотаксим	Поч, Печ	6–8	8–12	24	ГД
Цефотетан	Поч	12	24	24	ГД, ПД
Цефтазидим	Поч	8–12	24–48	48–72	ГД
Цефтизоксим	Поч	8–12	36–48	48–72	ГД
Цефтриаксон	Поч, Печ	Н	Н	24	Н
Цефуроксим	Поч	Н	12	24	ГД
Противовирусные препараты					
Амантадин	Поч	12–24	24–72	72–168	Н

Препарат	Путь выведения	Скорректированные интервалы между введением (ч) и дозы (в % от обычной) при СКФ (мл/мин):			Необходимость восполнения после диализа
		> 50	10–50	<10	
Противовирусные препараты (продолжение)					
Ацикловир (в/в)	Поч	8	24	48	ГД
Ацикловир (внутрь)	Поч	Н	12–24	24	ГД
Ганцикловир	Поч	12	24	24	ГД
Зидовудин	Печ	Н	Н	Н	ГД
Противогрибковые средства					
Амфотерицин В	–	24	24	24–36	Н
Кетоконазол	Печ	Н	Н	Н	Н
Миконазол	Печ	Н	Н	Н	Н
Флуконазол	Поч, Печ	Н	50%	25%	ГД
Фторцитозин	Поч	6	24	24–48	ГД, ПД
Противотуберкулезные средства					
Изониазид	Печ, Поч	Н	Н	Н	ГД, ПД
Пиразинамид	Печ, Поч	Н	Н	50%	ГД, ПД
Рифампин	Печ	Н	Н	Н	Н
Этамбутол	Поч	24	24–36	48	ГД, ПД
Другие антимикробные препараты					
Азтреонам	Поч	Н	50–75%	25%	ГД, ПД
Ванкомицин[a] (в/в)	Поч	24–72	72–240	240	Н
Доксициклин	Поч, Печ	12	12–18	18–24	Н
Имипинем	Поч	Н	50%	25%	ГД
Клиндамицин	Печ	Н	Н	Н	Н
Метронидазол	Поч, Печ	Н	Н	50%	ГД
Миноциклин	Печ	Н	Н	Н	Н
Пентамидин	?	Н	Н	24–48	Н
Сульфаметоксазол	Поч, Печ	12	18	24	ГД
Сульфизоксазол	Поч	6	8–12	12–24	ГД, ПД
Тетрациклин	Поч, Печ	12	12–18	18–24	Н
Триметоприм	Поч, Печ	12	18	24	ГД
Хлорамфеникол	Поч, Печ	Н	Н	Н	Н
Эритромицин	Печ	Н	Н	Н	Н
Антагонисты кальция					
Верапамил	Печ	Н	Н	50–70%	Н
Дилтиазем	Печ	Н	Н	Н	Н
Исрадипин	Печ	Н	Н	Н	Н
Никардипин	Печ	Н	Н	Н	Н
Нифедипин	Печ	Н	Н	Н	Н
Антиаритмические средства					
Амиодарон	Печ	Н	Н	Н	Н

Препарат	Путь выведения	Скорректированные интервалы между введением (ч) и дозы (в % от обычной) при СКФ (мл/мин):			Необходимость восполнения после диализа
		> 50	10–50	<10	
Антиаритмические средства (продолжение)					
Бретилий	Поч, Печ	Н	25–50%	И	?
Дигоксин[a]	Поч	24	36	48	Н
Дизопирамид[a]	Поч, Печ	75%	25–50%	10–25%	ГД
Лидокаин	Печ, Поч	Н	Н	Н	Н
Мексилетин[a]	Печ, Поч	Н	Н	50–75%	ГД
Морицизин	Печ	Н	Н	50–75%	Н
Прокаинамид[a]	Поч, Печ	4	6–12	12–24	ГД
Пропафенон	Печ	Н	Н	50–75%	Н
Токаинид[a]	Поч, Печ	Н	Н	50%	ГД
Флекаинид[a]	Поч, Печ	Н	50%	50%	Н
Хинидин[a]	Печ, Поч	Н	Н	Н	ГД, ПД
Антикоагулянты					
Варфарин	Печ	Н	Н	Н	Н
Гепарин	Печ	Н	Н	Н	Н
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента					
Каптоприл	Поч, Печ	Н	Н	50%	ГД
Лизиноприл	Поч	Н	50%	25%	ГД
Рамиприл	Поч, Печ	Н	50%	50%	ГД
Фозиноприл	Поч, Печ	Н	Н	Н	Н
Эналаприл	Печ	Н	Н	50%	ГД
Бета-адреноблокаторы					
Атенолол	Поч	Н	50%	25%	ГД
Ацебутолол	Поч, Печ	Н	50%	25%	Н
Бетаксолол	Печ, Поч	Н	Н	50%	Н
Лабеталол	Печ	Н	Н	Н	Н
Метопролол	Печ	Н	Н	Н	ГД
Надолол	Поч	Н	50%	25%	ГД
Пиндолол	Печ, Поч	Н	Н	Н	?
Пропранолол	Печ	Н	Н	Н	Н
Тимолол	Печ	Н	Н	Н	Н
Гипогликемизирующие препараты					
Ацетогексамид	Печ	12–24	И	И	Н
Глибурид	Печ	Н	Н	Н	Н
Глипизид	Печ	Н	Н	Н	Н
Инсулин	Печ	Н	75%	50%	Н
Толазамид	Печ	Н	Н	Н	Н
Толбутамид	Печ	Н	Н	Н	Н
Хлорпропамид	?	24–36	И	И	Н

Препарат	Путь выведения	Скорректированные интервалы между введением (ч) и дозы (в % от обычной) при СКФ (мл/мин): > 50	10–50	<10	Необходимость восполнения после диализа
Гипотензивные средства (см. также «антагонисты кальция», «бета-адреноблокаторы», «блокаторы ангиотензин-превращающего фермента» и «диуретики»)					
Гидралазин (внутрь)	Печ	8	8	8–16	Н
Гуанфацин	Печ	Н	Н	Н	Н
Доксазозин	Печ	Н	Н	Н	Н
Клонидин	Поч	Н	Н	Н	Н
Метилдофа	Поч, Печ	8	8–12	12–24	ГД, ПД
Миноксидил	Печ	Н	Н	Н	ГД
Нитропруссид	–	Н	Н	Н	Н
Празозин	Печ, Поч	Н	Н	Н	Н
Диуретики					
Ацетазоламид	Поч	6	12	И	
Буметанид	Поч, Печ	Н	Н	Н	
Индапамид	Печ	Н	Н	Н	
Метолазон	Поч	Н	Н	Н	
Спиронолактон	Поч	6–12	12–24	И	
Тиазидные	Поч	Н	Н	И	
Фуросемид	Поч	Н	Н	Н	
Желудочно-кишечные средства					
Метоклопрамид	Поч, Печ	Н	75%	50%	Н
Мизопростол	Поч	Н	Н	Н	Н
Низатидин	Печ	Н	24	48	Н
Омепразол	Печ	Н	Н	Н	?
Ранитидин	Поч	Н	18–24	24	ГД
Сукральфат	–	Н	Н	Н	Н
Фамотидин	Поч, Печ	Н	Н	50%	Н
Циметидин	Поч	6	8	12	Н
Наркотические анальгетики					
Кодеин	Печ	Н	75%	50%	Н
Меперидин	Печ	Н	75%	50%	Н
Морфин	Печ	Н	75%	50%	Н
Нестероидные противовоспалительные средства					
Аспирин	Печ, Поч	4	4–6	И	ГД
Ацетаминофен	Печ	4	6	8	ГД
Ибупрофен	Печ	Н	Н	Н	Н
Индометацин	Печ, Поч	Н	Н	Н	Н
Кеторолак (в/м)	Печ, Поч	Н	Н	50%	Н
Напроксен	Печ	Н	Н	Н	Н

Препарат	Путь выведения	Скорректированные интервалы между введением (ч) и дозы (в % от обычной) при СКФ (мл/мин):			Необходимость восполнения после диализа
		> 50	10–50	<10	
Нестероидные противовоспалительные средства (продолжение)					
Пироксикам	Печ	Н	Н	Н	Н
Сулиндак	Печ, Поч	Н	Н	50%	Н
Антидепрессанты					
Амитриптилин	Печ	Н	Н	Н	Н
Доксепин	Печ	Н	Н	Н	Н
Имипрамин	Печ	Н	Н	Н	Н
Нортриптилин	Печ	Н	Н	Н	Н
Тразодон	Печ	Н	Н	Н	Н
Флуоксетин	Печ	Н	Н	Н	Н
Седативные средства					
Альпразолам	Печ	Н	Н	Н	Н
Диазепам	Печ	Н	Н	Н	Н
Лоразепам	Печ	Н	Н	Н	Н
Мидазолам	Печ	Н	Н	50%	Н
Темазепам	Печ	Н	Н	Н	Н
Флуразепам	Печ	Н	Н	Н	Н
Хлордиазепоксид	Печ	Н	Н	50%	Н
Другие психотропные препараты					
Буспирон	Печ, Поч	Н	Н	25–50%	ГД
Галоперидол	Печ	Н	Н	Н	Н
Литий[a]	Поч	Н	50–70%	25–50%	ГД, ПД
Хлорпромазин	Печ	Н	Н	Н	Н
Противосудорожные препараты					
Вальпроевая кислота[a]	Печ	Н	Н	75%	Н
Карбамазепин[a]	Печ, Поч	Н	Н	75%	Н
Примидон[a]	Печ, Поч	8	8–12	12–24	ГД
Фенитоин[a]	Печ	Н	Н	Н	Н
Фенобарбитал[a]	Печ, Поч	Н	Н	12–16	ГД, ПД
Этосуксимид[a]	Печ, Поч	Н	Н	75%	ГД
Средства для лечения гиперлипопротеидемии					
Гемфиброзил	Поч, Печ	Н	50%	25%	Н
Клофибрат	Печ	6–12	12–24	24–48	Н
Ловастатин	Печ	Н	Н	Н	Н
Пробукол	?	Н	Н	Н	Н
Прочие лекарственные средства					
Аллопуринол	Поч	Н	50%	10–25%	ГД
Глюкокортикоиды	Печ	Н	Н	Н	?

Препарат	Путь выведения	Скорректированные интервалы между введением (ч) и дозы (в % от обычной) при СКФ (мл/мин): > 50	10—50	<10	Необходимость восполнения после диализа
Прочие лекарственные средства (продолжение)					
Дипиридамол	Печ	Н	Н	Н	Н
Колхицин (внутрь)	Поч, Печ	Н	Н	50%	Н
Нитраты	Печ	Н	Н	Н	Н
Теофиллин	Печ	Н	Н	Н	ГД, ПД
Тербуталин	Печ, Поч	Н	50%	И	?

[а] Для точного подбора дозы определяют уровень препарата в крови.
ГД — требуется восполнение дозы после гемодиализа
И — избегать назначения данного препарата
Н — изменений схемы лечения не требуется
ПД — требуется восполнение дозы после перитонеального диализа
Печ — печень
Поч — почки
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
По: G. K. McEvoy (ed.) *American Hospital Formulary Serirce Drug Information.* Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1991; W. H. Bennett. Guide to drug dosing in renal failure. *Clin. Pharmacokinet.* 15:3226, 1988; R. W. Schrier and J. G. Gambertoglio (eds). *Handbook of Drug Therapy in Liver and Kidney Disease.* Boston: Little, Brown, 1991.

[а] Инструкции по профилактике столбняка при ранениях даны в таблице Д-2.
[б] Группа риска тяжелого течения гриппа: больные с приобретенными или врожденными заболеваниями сердца, хроническими болезнями легких, почек, нефротическим синдромом, серповидноклеточной анемией, сахарным диабетом и нарушениями иммунитета.
[в] Группа риска пневмококковой пневмонии и ее осложненного течения: больные с сахарным диабетом, хроническими заболеваниями легких, сердца, почек и печени, после спленэктомии, с врожденным и функциональным аспленизмом или ликвореей.
[г] Группа риска гепатита В: инъекционные наркоманы; люди, имеющие половые контакты с большим числом партнеров; гомосексуалисты и бисексуальные мужчины; больные на диализе, а также половые партнеры и члены семьи носителей вируса гепатита В.
[д] Больным с нарушениями иммунитета или находящимся на диализе показано введение двойной дозы вакцины, получаемой из плазмы.
[е] Выпускают в виде моновалентной (противокоревая) или поливалентных вакцин (против кори и краснухи; против кори, эпидемического паротита и краснухи).

Д

Иммунизация

В. Фрейзер

Таблица Д-1. Применение вакцин у взрослых

Показания	Дозы	Побочное действие	Противопоказания
Противостолбнячно-противодифтерийная[а]. Адсорбированный столбнячно-дифтерийный анатоксин			
Всем	Неиммунизированным: 2 дозы по 0,5 мл в/м с интервалом в 1–2 мес, далее 1 доза через 6–12 мес; повторные вакцинации каждые 10 лет	Локальная болезненность и воспаление; редко — реакции гиперчувствительности	Реакции гиперчувствительности и неврологические нарушения после предыдущей вакцинации
Противогриппозная. Инактивированные вирусы (и их субъединицы), выращенные на культуре клеток куриных эмбрионов			
При высоком риске[б], медикам и всем старше 65 лет	1 доза (0,5 мл) в/м ежегодно осенью	Лихорадка, озноб, миалгия, недомогание	Анафилактические реакции на яичный белок
Пневмококковая. Капсульные полисахариды 23 типов			
При высоком риске[в] и всем старше 65 лет	1 доза 0,5 мл в/м	Локальная болезненность	Пневмококковая вакцинация в прошлом
Против гепатита В. Рекомбинантный, плазменный инактивированный HBsAg			
При высоком риске[г] и медикам	3 дозы по 1 мл в дельтовидную мышцу; после первой инъекции повторно вводят через 1 и 6 мес; при нарушениях иммунитета и на диализе дозы увеличивают[д]	Локальная болезненность	Нет
Противокоревая[е]. Аттенуированный живой вирус			
Неиммунизированным лицам, родившимся после 1956 г; в прошлом иммунизированным; абитуриентам; медикам и выезжающим за границу	2 дозы по 0,5 мл п/к с интервалом не менее 1 мес	Субфебрилитет	Беременность; анафилактические реакции на яичный белок, неомицин; выраженная иммуносупрессия (кроме ВИЧ-инфекции)
Против краснухи[е]. Аттенуированный живой вирус			
Неиммунизированным медикам и женщинам детородного возраста	1 доза 0,5 мл п/к	Субфебрилитет, сыпь, артралгии и артриты до 40% среди неиммунизированных взрослых	Беременность, выраженная иммуносупрессия (кроме ВИЧ-инфекции), гиперчувствительность к неомицину

Таблица Д-2. Инструкции по профилактике столбняка при ранениях

Вакцинация против столбняка в прошлом	Чистые небольшие раны		Прочие раны	
	Вакцина[а]	Иммуноглобулин[б]	Вакцина[а]	Иммуноглобулин[б]
Неизвестно или < 3 доз	Показана	Не показан	Показана	Показан
3 дозы или более	Не показана, если прошло < 10 лет после последней вакцинации	Не показан	Не показана, если прошло < 5 лет после последней вакцинации	Не показан

[а] Адсорбированный столбнячно-дифтерийный анатоксин.
[б] Противостолбнячный иммуноглобулин, назначаемый в сочетании с вакциной, вводится в другую мышцу в дозе 250 МЕ.

Таблица Д-3. Пассивная иммунизация

Заболевание	Препарат, дозы, показания
Дифтерия	Противодифтерийный антитоксин лошади, 20 000–120 000 МЕ в/в, для лечения дифтерии
Гепатит В	Иммуноглобулин против гепатита В, 0,06 мл/кг в/м, как можно скорее после контакта, вторая доза вводится через 1 мес после первой, если не проведена вакцинация
Корь	Иммуноглобулин, 0,25 мл/кг в/м (максимальная доза 15 мл), вводится при противопоказаниях к иммунизации живой вакциной, или когда после тесного контакта прошло не более 6 сут, особенно при нарушениях иммунитета
Бешенство	Антирабический иммуноглобулин, 20 МЕ/кг (половина дозы вводится в/м, другая половина – в место укуса)
Столбняк	Противостолбнячный иммуноглобулин человека, 3000–6000 МЕ в/м, часть препарата вводится п/к вокруг раны. При отсутствии противостолбнячного иммуноглобулина человека: противостолбнячный антитоксин лошади, 50 000–100 000 МЕ (20 000 в/в, остальная часть – в/м)

Таблица Д-4. Вторичная профилактика бешенства[а]

Виды животных	Состояние животного в момент нападения	Вакцинация
Домашние кошки и собаки	Животное здорово, и возможно наблюдение за ним в течение 10 сут	Не проводится, если животное не заболевает бешенством[б]
	Инфицированные или вероятно инфицированные бешенством	Антирабический иммуноглобулин и антирабическая вакцина[в]
	Неизвестно	Сообщить в административные органы
Скунсы, летучие мыши, лисы, койоты, еноты и другие плотоядные животные	Считаются инфицированными, если лабораторными тестами не доказано обратное	Антирабический иммуноглобулин и антирабическая вакцина

[а] Эти инструкции должны быть соотнесены со сведениями о виде животного, обстоятельствах укуса, проведении вакцинаций у животного и наличии бешенства в данном регионе.
[б] При первых признаках бешенства у животного, находящегося под наблюдением, начать введение антирабического иммуноглобулина и антирабической вакцины.
[в] Прервать вакцинацию, если флуоресцентный тест определения антител указывает на отсутствие бешенства у животного.

Таблица Д-5. Применение антирабической вакцины (инактивированные вирусы, выращенные на культуре диплоидных клеток человека)

Показания	Дозы	Побочное действие
С профилактической целью: ветеринары, хозяева домашних животных, лица, находящиеся более 1 мес в эндемических по бешенству районах	3 дозы вакцины (0,1 мл внутрикожно или 1 мл в/м); после первого введения повторяют на 7 и 28 сут; вакцинацию проводят каждые 2 года	Редко — анафилаксия и анафилактоидные реакции
После укуса: комбинированная пассивная (антирабический иммуноглобулин) и активная иммунизация (вакцина) при лечении людей, укушенных инфицированными или вероятно инфицированными животными (см. табл. Д-4)	Антирабический иммуноглобулин, 20 МЕ/кг (половину дозы — в/м, половину — в место укуса)	
	5 доз по 1 мл вакцины в/м, первую дозу одновременно с антирабическим иммуноглобулином в разные мышцы, затем на 3, 7, 14 и 28 сут	
	Если ранее проводилась иммунизация, вакцина вводится дважды: сразу и на 3 сут	

Борьба с распространением инфекций

М. Джонс
В. Фрейзер

I. Принцип **изоляции биологических жидкостей** должен применяться при работе с **каждым больным.** Все биологические жидкости следует считать потенциально инфицированными. **Для предупреждения контакта с биологическими жидкостями используют защитные средства (перчатки, маски, очки)** — это способствуют предотвращению распространения большинства внутрибольничных инфекций и защите медицинского персонала от заражения (*Am. J. Infect. Control* 18:1, 1990). Особые меры изоляции следует соблюдать при инфекциях, передающихся воздушно-капельным путем.

А. Пользуйтесь перчатками, если возможен контакт с биологическими жидкостями (гноем, мокротой, мочой, калом, кровью).

Б. Надевайте халат, если биологические жидкости могут попасть на одежду.

В. Пользуйтесь маской и защитными очками, если жидкости могут попасть на лицо.

II. **Меры предупреждения воздушно-капельной передачи.** О каждом случае следует информировать санитарно-эпидемиологическую станцию; больного необходимо поместить в отдельный бокс; ношение маски обязательно.

Заболевание	Длительность соблюдения мер предупреждения воздушно-капельной передачи
Сибирская язва	Весь период болезни
Ветряная оспа[a]	До образования корочек на всех высыпаниях
Дифтерия	До получения отрицательного результата посева (не менее 24 ч после отмены антибиотиков)
Геморрагическая лихорадка	Весь период болезни
Опоясывающий лишай[a]	До образования корочек на всех высыпаниях (при распространенной инфекции, а у больных с иммунодефицитом — и при локализованном заболевании)
Корь[a]	До 4 сут после появления сыпи (больные с иммунодефицитом могут оставаться контагиозными на протяжении всего периода болезни)
Менингит (если предполагается, что возбудитель — *Haemophilus influenzae* или *Neisseria meningitidis*)	До 24 ч эффективной антибиотикотерапии
Менингококковые пневмония и сепсис	До 24 ч эффективной антибиотикотерапии
Эпидемический паротит[a]	До 9 сут болезни
Коклюш	До 7 сут эффективной антибиотикотерапии
Краснуха[a]	До 7 сут после появления сыпи
Туберкулез легких (подтвержденный или предполагаемый)	До 2–3 нед после начала терапии; в зависимости от эффективности лечения и уменьшения числа кислотоустойчивых палочек в мазке мокроты

[a] Лица, не иммунизированные против данных заболеваний, не должны заходить в бокс

Ж

Лекарственные средства при беременности

Э. Питтмен

Безвредны[а]	Малоизучены, относительно безвредны[б]	Применение сопряжено с некоторым риском[в]	Не назначать[г]
Анальгетики			
ацетаминофен	гидроморфон[д] кодеин[д] меперидин[д] морфин[д] оксикодон с аспирином[д]	ибупрофен индометацин салицилаты	
Антибиотики			
ампициллин карбенциллин пенициллин эритромицин	азтреонам амикацин амоксициллин с клавулановой кислотой ампициллин с сублактамом амфотерицин В гентамицин клиндамицин метициллин миконазол нитрофурантоин оксациллин тикарциллин тобрамицин цефалоспорины	изониазид канамицин метронидазол рифампин стрептомицин сульфаниламиды триметоприм хлорамфеникол	норфлоксацин тетрациклины хлорохин ципрофлоксацин
Антигистаминные средства			
трипеленамин		астемизол бромфенирамин дифенгидрамин терфенадин	гидроксизин
Антикоагулянты			
	гепарин дипиридамол		варфарин
Гипогликемизирующие препараты[е]			
инсулин			глибурид толбутамид хлорпропамид

Безвредны[а]	Малоизучены, относительно безвредны[б]	Применение сопряжено с некоторым риском[в]	Не назначать[г]
Гипотензивные средства			
	гидралазин	атенолол	каптоприл
	клонидин	диазоксид	лизиноприл
	метилдофа	лабеталол	резерпин
	метопролол	надолол	эналаприл
	празозин	нитропруссид	
		пропранолол	
		тимолол	
Диуретики[ж]			
	фуросемид	ацетазоламид	
		буметанид	
		гидрохлортиазид	
		этакриновая кислота	
Препараты для лечения бронхиальной астмы			
	аминофиллин	альбутерол	
	беклометазон	изопротеренол	
	ипратропиум	метапротеренол	
	кромолин		
	тербуталин		
Противокашлевые средства			
	гуаифенезин		
	терпингидрат		
Противорвотные			
	меклизин	прохлорперазин	
	метоклопрамид	тиэтилперазин	
	триметобензамид		
Противосудорожные средства			
	этосуксимид	вальпроевая кислота	
		клоназепам	
		примидон	
		фенитоин	
		фенобарбитал	
Седативные средства			
			барбитураты
			бензодиазепины
Сердечно-сосудистые средства			
дигоксин	атропин	дилтиазем	
	верапамил	нифедипин	
	дизопирамид		
	лидокаин		
	прокаинамид		
	хинидин		
Слабительные			
магнезия	докузат		
псиллиум			

Безвредны[а]	Малоизучены, относительно безвредны[б]	Применение сопряжено с некоторым риском[в]	Не назначать[г]
Тиреоидные препараты			
тироксин		метимазол пропилтиоурацил йод	
Прочие препараты			
антацидные средства железа сульфат каопектат пробенецид	аллопуринол блокаторы H_2-рецепторов вакцины (против гриппа, полиомиелита, бешенства, столбняка) клофибрат	амфетамины галоперидол глюкокортикоиды пеницилламин средства для наркоза фенотиазины ЭДТА	бромокриптин вакцины (против кори, краснухи, паротита, натуральной оспы) литий дисульфирам диэтилстильбэстрол изотретиноин мизопростол трициклические антидепрессанты хинин цитостатики эстрогены

[а] Нет полной уверенности в том, что данные препараты безвредны при беременности, однако в клинике Барнса г. Сент-Луиса их применение считают безопасным.

[б] Действие ряда препаратов, приведенных в этой графе, изучено недостаточно, но при их применении у беременных не зарегистрировано явных побочных эффектов.

[в] Назначение данных препаратов беременным сопряжено с некоторым риском. Поэтому вероятную пользу следует соотнести с возможными побочными эффектами.

[г] Доказано неблагоприятное воздействие этих препаратов на плод, поэтому при беременности они противопоказаны.

[д] Длительное применение ведет к появлению у плода лекарственной зависимости с последующим синдромом отмены. Назначение данного препарата в интранатальном периоде может повлечь за собой угнетение жизнедеятельности новорожденного.

[е] Пероральные гипогликемизирующие препараты у беременных не используют, поскольку они вызывают длительную гипогликемию у новорожденных. Диабет при беременности лечат инсулином и диетотерапией.

[ж] Прием диуретиков при беременности вызывает снижение объема циркулирующей крови и, в редких случаях, тромбоцитопению у новорожденного. При артериальной гипертонии у беременных в качестве средств первого ряда диуретики не применяют.

3 Бланк заказа парентерального питания

Дата _____ Емкость N_____
Общая суточная калорийность _____
Продолжительность инфузии _____

Отметить препарат	Составы для введения в центральную вену[a]	Отношение УВ/АК/Ж по калорийности, %	УВ/АК/Ж на 1000 ккал, г	Объем на 1000 ккал, мл
■	Со средним содержанием азота			
	Стандартное содержание УВ	60/16/24	176/40/24	771
	Среднее содержание УВ	49/16/35	144/40/35	780
	Мало УВ, без Ж	42/16/42	123/40/42,5	787
	Стандартное содержание УВ, без Ж	84/16/—	247/40/—	752
■	С высоким содержанием азота			
	Стандартное содержание УВ, много азота	60/20/20	176/50/20	850
	Среднее содержание УВ	50/20/30	147/50/30	860
	Много азота, без Ж	80/20/—	235/50/—	836
	Очень много азота	56/24/20	165/60/20	935
■	С низким содержанием азота			
	Стандартное содержание УВ, мало азота	65/12/23	191/30/23	688
	Среднее содержание УВ	55/12/33	162/30/33	698
	Мало азота, много Ж	50/10/40	147/25/40	660
	Для инфузии в периферическую вену	32/16/52	94/40/52	1429
	Дополнительные требования: глюкоза/АК	10% АК_____мл 70% глюкозы_____мл/сут		
	Дополнительная инфузия липидов	100 мл, 250 мл, 350 мл, 500 мл, 20% эмульсия (нужное обвести) скорость инфузии_____мл/ч		

Электролиты	Суточная норма (мэкв)	Заказано (мэкв)	Другие добавки	Рекомендуемые дозы	Заказано
Na	60–80		Поливитамины[б] MVI-12	10 мл/сут	мл
K[б]	30–60		Микроэлементы[б]	1 мл/сут	мл
Cl[в]	80–100		Инсулин	Только простой человеческий	МЕ
Ацетат[в]	(см. ниже)	для баланса	Витамин K_1	10 мг по понедельникам	мг
Ca	4,6–9,2 мэкв				
Mg[б]	8,1–20 мэкв				
PO_4[б]	12–24 ммоль				

[а] Дополнительные АК назначают после консультации диетолога.
[б] При почечной недостаточности – меньшие дозы.
[в] Суммарное количество натрия и калия должно быть сбалансировано эквивалентными количествами анионов (хлора и ацетата). При нормальном уровне электролитов в сыворотке ионы хлора должны составлять две трети от суммарного количества анионов. Низкое содержание ионов хлора создает избыток ацетата, что ведет к метаболическому алкалозу.
АК – аминокислоты, Ж – жиры, УВ – углеводы
По: Barnes Hospital Parenteral Nutrition Order Form.

Основной обмен

Основной обмен — это энергетические потребности организма в состоянии покоя; он коррелирует с площадью поверхности тела. Суточные затраты энергии, соответствующие основному обмену, вычисляют по уравнению Гарриса–Бенедикта:

Для женщин = 655 + [9,6 × Вес (кг)] + [1,8 × Рост (см)] — [4,7 × Возраст (годы)]

Для мужчин = 66 + [13,7 × Вес (кг)] + [5 × Рост (см)] — [6,8 × Возраст (годы)]

К

Лекарственные средства: международные названия, группы, синонимы

Сокращения:
АПФ антиотензин-превращающий фермент
МАО моноаминоксидаза
НПВС нестероидное противовоспалительное средство

Приложение подготовлено издательством «Практика» и включено в настоящий справочник с разрешения издательства «Little, Brown, and Co.». При составлении перечня синонимов использована компьютерная система *Клифар* (автор - А. С. Румянцев), справочники *Лекарственные средства* (М. Д. Машковский, М. «Медицина», 1993), *Лекарственные препараты зарубежных фирм в России* (М. «Астрафармсервис», 1993), *Лекарственные средства и их синонимы* (М., АО «Фармимекс», 1994), *Physicians' desk reference* (Medical Economics Data Production Co., 1994) и *Quick look drug book* (ed. L. L. Lance, C. Lacy, M. P. Goldman. Williams & Wilkins, Baltimore, 1994). Группы лекарственных средств и международные названия препаратов указаны в соответствии с последними двумя источниками. В список не вошли некоторые комбинированные средства, солевые растворы, препараты для парентерального питания, препараты инсулина, диагностические средства. Вслед за названием каждого препарата в том виде, как он упомянут в книге, приведены его международное название (по-английски), группа и синонимы (торговые наименования, отличающиеся от международных), если таковые имеются. Во многих случаях торговые наименования совпадают с международными и в этих случаях в списке не повторяются. В список включены торговые названия препаратов, разрешенных к применению в нашей стране, и некоторые препараты зарубежных фирм, еще ожидающие такого разрешения.

Аденозин, adenosine; антиаритмический препарат. Аденокард

Адреналин, epinephrine; адреностимулятор. Эпинефрин

Азатиоприн, azathioprine; иммуносупрессор. Имуран

Азитромицин, azithromycin dihydrate; антибиотик, азалид. Зитромакс

Азлоциллин, azlocillin; антибиотик, пенициллин. Секуропен

Азтреонам, aztreonam; антибиотик. Азактам

Аллопуринол, allopurinol; гипоурикемический, урикозурический препарат. Аллозим, Зилорик, Пуринол, Урозин

Алтеплаза, alteplase, recombinant; тромболитик. Активаза, t-PA (активатор плазминогена тканевого типа)

Альбутерол, albuterol; β_2-адреностимулятор, бронходилататор. Алопрол, Асмадил, Асталин, Бронховалеас, Вентодиск, Вентолин, Волмакс, Провентил, Саламол, Сальбувент, Сальбупарт, Сальбутамол, Сальбутол, Спреор, Стеринеб

Альпразолам, alprazolam; анксиолитик, производное бензодиазепина. Алзолам, Золдак, Кассадан, Ксанакс

Алюминия гидроокись, aluminium hydroxide; антацидный препарат. Амфогель, Базалгель

Алюминия гидроокись/окись магния, aluminium hydroxide/magnesium hydroxide; антацидный препарат. Алмагель, Гелузил, Маалокс, Миланта, Риопан

Алюминия карбонат, aluminium carbonate; антацидный препарат

Амантадин, amantadine hydrochloride; антипаркинсоническое, противовирусное средство. Виregит-К, Глудантан, Мидантан, Симметрель

Амдиноциллин, amdinocillin; антибиотик, пенициллин. Мециллинам

Амикацин, amikacin sulfate; антибиотик, аминогликозид. Амикин, Амикозит, Ивимицин, Ликацин, Микацин, Селемицин, Фарциклин

Амилнитрит, amyl nitrite; антидот цианидов

Амилорид, amiloride hydrochloride; калийсберегающий диуретик. Мидамор, Пуритрид

ε-Аминокапроновая кислота, aminocaproic acid; гемостатическое средство. Амикар

Аминофиллин, aminophylline; антиастматическое средство, бронходилататор, производное теофиллина. Диафиллин, Теофилламин, Эуфиллин

Амиодарон, amiodarone hydrochloride; антиаритмический препарат класса III. Альдарон, Кордарон, Седакорон

Амитриптилин, amitriptyline hydrochloride; трициклический антидепрессант. Адепрен, Амизол, Амитриптилин, Дамилена малеинат, Лимбитрол, Терпон, Триавил, Триптизол, Элавил, Эндеп, Этрафон

Амобарбитал, amobarbital; снотворное, седативное средство, барбитурат. Эстимал

Амоксапин, amoxapine; трициклический антидепрессант. Азендин

Амоксициллин, amoxicillin trihydrate; антибиотик, пенициллин. Амоксиллат, Гоноформ, Данемокс, Оспамокс, Флемоксин, Хиконцил, Э-мокс

Амоксициллин/клавулановая кислота, amoxicillin/clavulanic acid; антибиотик, пенициллин. Амоксиклав, Аугментин

Ампициллин, ampicillin; антибиотик, пенициллин. Амцизид, SOL, Амплитал, Апо-ампи, Кампициллин, Месициллин, Омнипен, Пенбритин, Пентарцин, Пентрексил, Росциллин, Стандациллин, Эпикоциллин

Амринон, amrinone lactate; ингибитор фосфодиэстеразы, вазодилататор, средство с положительным инотропным действием. Инокар

Амфетамин, amphetamine sulfate; амфетамин, стимулятор ЦНС. Обетрол

Амфотерицин В, amphotericin B; противогрибковое средство. Фунгизон

Анистреплаза, anistreplase; тромболитик. APSAC, Эминаза

Антидигоксин, digoxin immune fab; антидот дигоксина. Дигибинд

L-аспарагиназа, asparaginase; противоопухолевый препарат. Л-аспарагиназа, Лейназа, Онкаспар, Эльспар

Аспирин, aspirin; ненаркотический анальгетик, НПВС, антиагрегант, салицилат. Апо-аса, Аспиватрин, Аспомай, Аспро 500, Ацесал, Ацетилин, Ацетилсалициловая кислота, Ацилпирин, Джасприн, Колфарит, Майлайт Аспирин, Микристин, Новандол, Ронал, Уолш-асалгин

Астемизол, astemizole; антигистаминное средство. Астелонг, Астемисан, Гисманал, Гистазол, Гисталонг, Мибирон, Стемиз

Атенолол, atenolol; β-адреноблокатор, кардиоселективный. Азектол, Апо-атенол, Атенобене, Атенова, Аткардил, Бетакард, Вазкотен, Катенол, Куксанорм, Ормидол, Принорм, Тенолол, Тенормин, Унилок, Фалитонзин, Хайпотен, Хипрес

Атропин, atropine sulfate; антихолинергическое средство

Ауранофин, auranofin; средство для лечения артрита, препарат золота. Актил, Ауропан, Ридаура

Ауротиоглюкоза, aurothioglucose; средство для лечения артрита, препарат золота. Солганол

Ацебутолол, acebutolol hydrochloride; β-адреноблокатор, кардиоселективный. Сектраль

Ацетазоламид, acetazolamide; диуретик, ингибитор карбоангидразы, противосудорожное средство. Диакарб, Диамокс

Ацетаминофен, acetaminophen; ненаркотический анальгетик. Акамол, Ацетомай, Вольпан, Дафалган, Деминофен, Доломол, Ифимол, Калпол, Мексален, Ново-джесик, Опрадол, Панадол, Парамол, Парацет, Парацетамол, Пасемол, Пиларен, Сифенол, Тайленол, Фебрицет, Эффералган

Ацетилцистеин, acetylcysteine; антидот ацетаминофена, муколитическое средство. АЦЦ, Мукобене, Мукомист, Мукосольвин, Флюимуцил

Ацетогексамид, acetohexamide; пероральный гипогликемизирующий препарат. Димелор

Ацикловир, acyclovir; противовирусное средство. Виролекс, Зовиракс, Цикловир

Барбитал, barbital; снотворное, седативное средство, барбитурат. Веронал, Мединал

Бацитрацин, bacitracin; антибактериальное средство, для наружного применения, офтальмологический препарат

Беклометазон, beclomethasone dipropionate; глюкокортикоид, для ингаляционного применения. Альдецин, Арумет, Беклазон, Беклат, Беклокорт, Бекломет, Бекодиск, Беконаза, Бекотид, Ванценаза, Ванцерил, Гнадион

Белладонна, belladonna; антихолинергическое, желудочно-кишечное средство, спазмолитик. Красавка

Бендрофлуметиазид, bendroflumethiazide; тиазидный диуретик

Бензатинпенициллин G, penicillin G benzathine; антибиотик, пенициллин. Бициллин, Ретарпен, Экстенцилин

Бензоилпероксид, benzoyl peroxide; средство для лечения акне, для наружного применения. Бензакне

Бензокаин, benzocaine; местный анестетик. Анестезин

Бензтиазид, benzthiazide; тиазидный диуретик

Бензтропин, benztropine mesylate; антихолинергическое, антипаркинсоническое средство. Когентин

Бетаксолол, betaxolol hydrochloride; β-адреноблокатор, офтальмологический препарат. Бетоптик

Бетаметазон, betamethasone; глюкокортикоид. Белодерм, Бетноват, Дипрофос, Целестодерм В, Целестон

Бисакодил, bisacodyl; слабительное. Бисадил, Дульколакс, Лаксакодил, Лаксбене

Блеомицин, bleomycin sulfate; противоопухолевый антибиотик. Бленоксан, Блеоцин

Бретилий, bretylium tosilate; антиаритмический препарат класса III. Бретинол, Орнид

Бромокриптин, bromocriptine mesylate; антипаркинсоническое средство, алкалоид спорыньи. Бромэргон, Парлодел

Бромфенирамин, brompheniramine maleate; антигистаминное средство

Буметанид, bumetanide; петлевой диуретик. Бумекс, Буринекс, Буфенокс, Юринекс

Буспирон, buspirone hydrochloride; анксиолитик. Буспар

Бусульфан, busulfan; противоопухолевый препарат, алкилирующее средство. Миелосан, Милеран

Буталбитал, butalbital compound; барбитурат

Буторфанол, butorphanol tartrate; наркотический анальгетик. Бефорал, Морадол

Вазопрессин, vasopressin; аналог антидиуретического гормона, гормон задней доли гипофиза. Адиуректин

Вальпроевая кислота, valproic acid; противосудорожное средство. Апилепсин, Ацедипрол, Депакин, Депамид, Конвулекс, Конвульсофин, Энкорат

Ванкомицин, vancomycin hydrochloride; антибиотик. Ванкоцин

Варфарин, warfarin sodium; антикоагулянт. Кумадин

Векуроний, vecuronium; недеполяризующий блокатор нервно-мышечного проведения, миорелаксант. Норкурон

Верапамил, verapamil hydrochloride; антагонист кальция, антиаритмический препарат класса IV. Вепамил, Верамил, Изоптин, Лекоптин, Финоптин

Винбластин, vinblastine sulfate; противоопухолевый препарат, растительный алкалоид. Велбе, Розевин

Винкристин, vincristine sulfate; противоопухолевый препарат, растительный алкалоид. Онкокристин, Цитокристин, Цитомид

Галлия нитрат, gallium nitrate; средство для лечения гиперкальциемии. Ганит

Галоперидол, haloperidol; нейролептик. Галопер, Сенорм

Галопрогин, haloprogin; противогрибковое средство, для наружного применения

Галотан, halothane; средство для наркоза. Наркотан, Фторотан

Гальцинонид, halcinonide; глюкокортикоид, для наружного применения. Галог

Ганцикловир, ganciclovir; противовирусное средство. Цимевен, Цитовен

Гемфиброзил, gemfibrozil; гиполипидемический препарат. Гевилон, Иполипид, Лопид, Нормолип

Гентамицин, gentamicin sulfate; антибиотик, аминогликозид. Гарамицин, Гентацикол, Септопал

Гепарин, heparin; антикоагулянт. Гепарибене, Лиотон

Гетастарч, hetastarch; плазмозаменитель. Геспан

Гидралазин, hydralazine hydrochloride; вазодилататор. Апрессин, Апресолин

Гидрокортизон, hydrocortisone; глюкокортикоид. Анузол, Гидрокорт, Гидрокортон, Латикорт, Локоид, Солу Кортеф, Сополькорт Н, Эфкорлин

Гидроксизин, hydroxyzin; анксиолитик, противорвотное, антигистаминное, седативное средство. Атаракс, Вистарил

Гидроксимочевина, hydroxyurea; противоопухолевый препарат. Биосупрессин, Гидреа, Гидроксиурея

Гидроксихлорохин, hydroxychloroquine sulfate; противомалярийное средство. Плаквенил

Гидроморфон, hydromorphone hydrochloride; наркотический анальгетик. Дилаудид

Гидрофлуметиазид, hydroflumethiazide; тиазидный диуретик. Диукардин, Салурон

Гидрохлортиазид, hydrochlorothiazid; тиазидный диуретик. Апо-гидро, Гидродиурил, Гипотиазид, Дихлотиазид, Эсидрикс

Гиосциамин, hyoscyamine sulfate; антихолинергическое, желудочно-кишечное средство, спазмолитик. Анаспаз, Левзин

Глибурид, glyburide; пероральный гипогликемизирующий препарат. Гилемал, Глибенкламид, Глиназа, Даонил, ДиаБета, Манинил, Микроназа, Эуглюкон

Глипизид, glipizide; пероральный гипогликемизирующий препарат. Глибенез, Минидиаб

Глюкагон, glucagon; антигипогликемический препарат

Глютетимид, aminoglutethimide; противоопухолевый препарат, ингибитор биосинтеза гормонов надпочечника. Мамомит, Ориметен

Гонадолиберин, gonadoreline acetate; гонадотропный гормон. Лютерелеф

Госерелин, goserelin acetate; противоопухолевый препарат, аналог гонадолиберина. Золадекс

Гризеофульвин, griseofulvin; противогрибковое средство. Фулвицин

Гуайфенезин, guaifenesin; отхаркивающее средство

Гуанабенз, guanabenz acetate; α-адреностимулятор центрального действия. Витензин

Гуанадрел, guanadrel sulfate; адреноблокатор периферического действия. Гилорел

Гуанетидин, guanethidine monosulfate; адреноблокатор периферического действия. Изобарин, Исмелин, Октадин

Гуанфацин, guanfacine hydrochloride; α-адреностимулятор. Эстулик

Дакарбазин, dacarbazine; противоопухолевый препарат, алкилирующее средство. Детицен

Дактиномицин, dactinomycin; противоопухолевый антибиотик. Космеген

Даназол, danazol; гормональный препарат, андроген. Дановал, Даноген, Данокрин, Данол

Дантролен, dantrolene sodium; средство для лечения злокачественной гипертермии, миорелаксант. Дантриум

Дапсон, dapsone; противолепрозное средство. Диафенилсульфон

Даунорубицин, daunorubicin hydrochloride; противоопухолевый антибиотик. Рубомицин

Дезипрамин, desipramine hydrochloride; трициклический антидепрессант. Десметилимипрамин, Петилил

Дезоксиметазон, desoximetasone; глюкокортикоид, для наружного применения. Топикорт

Дексаметазон, dexamethasone; глюкокортикоид. Гексадрол, Даксин, Декардон, Дексабене, Дексазон, Дексафар, Дексона, Максидекс, Офтан дексаметазон

Декстран, dextran; плазмозаменитель. Полиглюкин, Реополиглюкин, Рондекс

Декстроамфетамин, dextroamphetamine sulfate; амфетамин, анорексант, стимулятор ЦНС. Декседрин

Демеклоциклин, demeclocycline hydrochloride; антибиотик, тетрациклин. Декломицин

Десмопрессин, desmopressin acetate; гемостатическое средство, синтетический аналог вазопрессина. Адиуретин СД, DDAVP

Десонид, desonide; глюкокортикоид, для наружного применения

Дефероксамин, deferoxamine mesylate; антидот алюминия и железа. Десферaль

Диазепам, diazepam; анксиолитик, противосудорожное, седативное средство, производное бензодиазепина. Апаурин, Валиум, Реланиум, Седуксен, Сибазон

Диазоксид, diazoxide; гипотензивный, антигипогликемический препарат. Гиперстат

Дигидроэрготамин, dihydroergotamine mesylate; алкалоид спорыньи. Дитамин, Клавигренин

Дигоксин, digoxin; сердечный гликозид, антиаритмический препарат. Диланацин, Ланикор, Ланоксин

Дидезоксицитидин, zalcitabine; противовирусное средство. Гивид

Дизопирамид, disopyramide phosphate; антиаритмический препарат класса Ia. Корапейс, Норпейс, Пальпитин, Ритмилен, Ритмодан

Диклоксациллин, dicloxacillin sodium; антибиотик, пенициллин

Диклофенак, diclofenac; ненаркотический анальгетик, НПВС. Аллворан, Алмирал, Апо-дикло, Бетарен, Блесин, Вернак, Вольтарен, Вотрекс, Диклобене, Дикложесик, Дикломакс, Диклонак, Диклонат П, Диклоран, Диклофен кремогель, Берлин Хеми, Ксенид, Наклофен, Ортофен, Ревмавек, Реводина, Ультрафен, Фелоран, Форгенак

Дилтиазем, diltiazem hydrochloride; антагонист кальция. Алдизем, Ангизем, Апо-дилтиаз, Гербессер, Диазем, Дилакор, Дилзем, Дилкардия, Дильрен, Кардил

Димеркапрол, dimercaprol; антидот мышьяка, золота, свинца, ртути. BAL

Диметилсульфоксид, dimethyl sulfoxide; противовоспалительный препарат. Димексид

Дипивефрин, dipivefrin hydrochloride; адреностимулятор, вазоконстриктор, офтальмологический препарат. Д-эпифрин, Дипивалат адреналина, Дипивалат эпинефрина

Дипиридамол, dipyridamole; антиагрегант, коронарный вазодилататор. Курантил, Пенселин, Персадил, Персантин, Тромбонил

Дисульфирам, disulfiram; средство для лечения алкоголизма. Антабус, Радотер, Тетурам, Эспераль

Дифенгидрамин, diphenhydramine hydrochloride; антигистаминное, седативное средство. Бенадрил, Димедрол

Дифеноксилат/атропин, diphenoxylate/atropine; антидиарейное средство. Ломотил

Дифлунизал, diflunisal; ненаркотический анальгетик, НПВС. Долобид

Дицикломин, dicyclomine hydrochloride; спазмолитик, желудочно-кишечное средство

Диэтилстильбэстрол, diethylstilbestrol; эстрогенный препарат. Димэстрол, Фосфэстрол, Хонван

Добутамин, dobutamine hydrochloride; адреностимулятор. Добужект, Добутрекс

Доксазозин, doxazosin mesylate; α-адреноблокатор. Кардура

Доксепин, doxepin hydrochloride; трициклический антидепрессант. Синекван, Спектра

Доксициклин, doxycycline; антибиотик, тетрациклин. Вибрамицин, Доксидар 100, Дорикс, Медомицин, Этидоксин, Юнидокс

Доксорубицин, doxorubicin hydrochloride; противоопухолевый антибиотик. Адрибластин, Бластоцин, Доксолем, Растоцин, Рубекс

Докузат, docusate; слабительное

Домперидон, domperidone; противорвотное средство. Домперон, Мотилиум

Дофамин, dopamine hydrochloride; адреностимулятор. Допмин, Дофамин

Дроперидол, droperidol; нейролептик, противорвотное средство. Инапсин

Зидовудин, zidovudine; противовирусное средство. AZT, Азидотимидин, Ретровир, Тимазид

Ибупрофен, ibuprofen; ненаркотический анальгетик, НПВС. Бруфен, Бурана, Долгит, Ибутад, Ипрен, Мотрин, Нуприн, Реумафен

Изокарбоксазид, isocarboxazid; антидепрессант, ингибитор МАО. Марплан

Изометептен, isometheptene mucate; средство для лечения мигрени

Изониазид, isoniazid; противотуберкулезное средство. ГИНК, Тубазид

Изопротеренол, isoproterenol; адреностимулятор, бронходилататор. Изадрин, Изопреналин, Новодрин, Эусиран

Изосорбида динитрат, isosorbide dinitrate; нитрат, коронарный вазодилататор. Динит, Динитросорбилонг, Дитрат, Изомак, Изодинит, Изокард, Изокет, Кардикет, Кардикэп, Кардиогард СР, Кардонит, Нитросорбид, Седокард-ретард, Этидиниз

Изотретиноин, isotretinoin; препарат группы витамина А. Аккутан, Роаккутан

Изофлурофат, isoflurophate; холиномиметик, офтальмологический препарат. Фтороприл

Имипенем/циластатин, imipenem/cilastatin; антибиотик. Примаксин, Тиенам

Имипрамин, imipramine; трициклический антидепрессант. Депсонил, Имизин, Мелипрамин

Индапамид, indapamide; диуретик. Арифон, Лозол, Лорвас

Индометацин, indomethacin; ненаркотический анальгетик, НПВС. Индобене, Индомин, Индоцин, Интебан, Метиндол, Эльметацин

α-Интерферон, interferon alfa-2a, -2b, -n3; противоопухолевый препарат. Интрон А, Реаферон, Роферон А, Эгиферон

Ипекакуана, ipecac syrup; рвотное средство

Ипратропиум, ipratropium bromide; антихолинергическое средство, бронходилататор. Атровент

Исрадипин, isradipine; антагонист кальция. Ломир

Итраконазол, itraconazole; противогрибковое средство. Споранокс

Ифосфамид, ifosfamide; противоопухолевый препарат, алкилирующее средство. Ифекс

Йод-повидон, povidone-iodine; антибактериальное средство, для наружного применения. Бетадин, Йодовидон

Йодохинол, iodoquinol; противоамебное средство. Йодоксин

Кальцитонин, calcitonin; средство для лечения гиперкальциемии. Кальцимар, Кальцитрин, Миакальцик, Миакальцин, Цибакальцин

Кальцитриол, calcitriol; аналог витамина D. Рокальтрол

Кальцифедиол, calcifediol; аналог витамина D. Кальдерол

Кальция карбонат, calcium carbonate; антацидный препарат, средство для лечения гиперфосфатемии

Канамицин, kanamycin sulfate; антибиотик, аминогликозид

Каопектат, attapulgite; антидиарейное средство. Капект, Неоинтестопан, Неостопан, Реабан

Каптоприл, captopril; ингибитор АПФ. Алкадил, Ангиоприл, Ацетен, Капокард, Капотен, Каприл, Катопил, Рилкаптон, Тензиомин

Карбамазепин, carbamazepine; противосудорожное средство. Зептол, Карбадак, Карбапин, Карбатол, Мазепин, Стазепин, Тегретол, Тимонил, Финлепсин

Карбенициллин, carbenicillin; антибиотик, пенициллин. Геопен, Пиопен

Карбоплатин, carboplatin; противоопухолевый препарат. Параплатин, Циклоплатин

Кармустин, carmustine; противоопухолевый препарат, алкилирующее средство. BCNU, BiCNU

Кетоконазол, ketoconazole; противогрибковое средство. Низорал, Ороназол

Кетопрофен, ketoprofen; ненаркотический анальгетик, НПВС. Кнавон, Остофен, Профенид

Кеторолак, ketorolac tromethamine; ненаркотический анальгетик, НПВС. Долак, Кетанов, Кеторол, Нато, Торадол

Клавулановая кислота, clavulanic acid; антибиотик, ингибитор β-лактамаз

Кларитромицин, clarithromycin; антибиотик, макролид. Биаксин

Клиндамицин, clindamycin; антибиотик, макролид. Далацин, Далацин Ц, Клеоцин, Климицин, Клиндацин, Клиноксин

Клобетазол, clobetasol dipropionate; глюкокортикоид, для наружного применения. Деклобан, Дермовейт, Клодерм

Клозапин, clozapine; нейролептик. Азалептин, Алемоксан, Клозарил, Лепонекс

Клоксациллин, cloxacillin sodium; антибиотик, пенициллин

Клоназепам, clonazepam; противосудорожное средство, производное бензодиазепина. Антелепсин, Клонопин, Ривотрил

Клонидин, clonidine; α_2-адреностимулятор центрального действия. Барклид, Гемитон, Катапрес, Катапресан, Клофелин, Хлофазолин

Клоразепат, clorazepate dipotassium; противосудорожное, седативное средство, производное бензодиазепина. Транекс, Транксен

Клотримазол, clotrimazole; противогрибковое средство. Имидил, Йенамазол, Кандибене, Кандид, Канестен, Фактодин, Фунгизид-Ратиофарм

Клофазимин, clofazimine palmitate; противолепрозное средство. Лампрен

Клофибрат, clofibrate; гиполипидемический препарат. Атромид-С, Мисклерон

Кодеин, codeine; наркотический анальгетик, противокашлевое средство

Колестипол, colestipol hydrochloride; гиполипидемический препарат. Холестид

Колистин, colistin sulfate; антибиотик. Белкомицин, Колимицин

Колхицин, colchicine; противовоспалительное, урикозурическое средство. Колхикум-дисперт

Кортизон, cortisone acetate; глюкокортикоид. Кортон

Кромолин, cromolyn sodium; антигистаминное средство, для ингаляционного применения. Бикромат, Интал, Ифирал, Кромоглин, Кромоглицин-Ратиофарм, Кузикром, Ломузол, Налхром, Оптикром, Талеум, Френасма

Кротамитон, crotamiton; средство против зуда, для наружного применения. Эуракс

Лабеталол, labetalol hydrochloride; α- и β-адреноблокатор. Альбетол, Нормодин

Лактаза, lactase enzyme; ферментный препарат. Лактаид, Лактраза

Лактулоза, lactulose; слабительное. Ливо-лак, Нормазе

Левамизол, levamisole hydrochloride; иммуномодулятор. Эргамизол

Левобунолол, levobunolol hydrochloride; β-адреноблокатор, офтальмологический препарат. Вистаган

Леводопа, levodopa; антипаркинсоническое средство. Допафлекс, Калдопа, Л-допа, Лародопа

Лейковорин, leucovorin calcium; антидот метотрексата, производное фолиевой кислоты. Фолинат кальция

Леупролид-ацетат, leuprolide acetate; противоопухолевый гормональный препарат, аналог гонадолиберина. Люпрон

Лидокаин, lidocaine hydrochloride; антиаритмический препарат класса Ib, местный анестетик. Ксикаин, Ксилестезин, Ксилокаин

Лизиноприл, lisinopril; ингибитор АПФ. Даприл, Принивил, Синоприл

Линдан, lindane; противопаразитарное средство, для лечения педикулеза и чесотки, для наружного применения

Литий, lithium; тимолептик. Квилонум ретард, Контемнол, Литобид, Литосан-СР, Микалит

Ловастатин, lovastatin; гиполипидемический препарат. Мевакор

Локсапин, loxapine; нейролептик. Локситан

Ломустин, lomustine; противоопухолевый препарат, алкилирующее средство. Белустин

Лоперамид, loperamide hydrochloride; антидиарейное средство. Имодиум, Лопедиум, Нео-энтеросептол, Суперилоп, Энтеробене

Лоразепам, lorazepam; анксиолитик, снотворное, седативное средство, производное бензодиазепина. Калмезе, Мерлит, Трапекс, У-пан

Магния гидроокись, magnesium hydroxide; слабительное

Магния сульфат, magnesium sulfate; противосудорожное средство, слабительное

Магния цитрат, magnesium citrate, слабительное

Маннитол, mannitol; осмотический диуретик. Маннит

Мапротилин, maprotiline hydrochloride; тетрациклический антидепрессант. Ладиомил, Лудиомил

Мегэстрол-ацетат, megestrol acetate, противоопухолевый гормональный препарат, прогестин. Мегейс

Медроксипрогестерон, medroxyprogesterone acetate; пероральный контрацептив, прогестин. МПА, Провера, Фарлутал

Мезлоциллин, mezlocillin sodium; антибиотик, пенициллин. Мезлин

Меклизин, meclizine hydrochloride; противорвотное, антигистаминное средство

Меклофенамат, meclofenamate sodium; ненаркотический анальгетик, НПВС. Мекломен

Мексилетин, mexiletine hydrochloride; антиаритмический препарат класса Ib. Мекситил

Мелфалан, melphalan; противоопухолевый препарат, алкилирующее средство. Алкеран

Менадиол, menadiol sodium diphosphate; витамин K_4

Меперидин, meperidine hydrochloride; наркотический анальгетик. Демерол

6-Меркаптопурин, mercaptopurine; противоопухолевый препарат, антиметаболит. Пури-нетол, Тиоинозие

Месаламин, mesalamine; ненаркотический анальгетик. 5-аминосалициловая кислота, Асакол

Метадон, methadone hydrochloride; наркотический анальгетик. Долофин

Метазоламид, methazolamide; диуретик, ингибитор карбоангидразы. Нептазан

Метаквалон, methaqualone; снотворное средство. Дормиген, Дормотил, Мотолон, Ортонал

Метапротеренол, metaproterenol sulfate; β_2-адреностимулятор, бронходилататор. Алупент, Метапрел

Метиклотиазид, methyclothiazide; тиазидный диуретик. Эндурон

Метилдофа, methyldopa; α-адреностимулятор центрального действия. Альдоклор, Альдомет, Допанол, Допегит, Экибар

Метиленовый синий, methylene blue; антидот цианидов и препаратов, вызывающих метгемоглобинемию

Метилпреднизолон, methylprednisolone; глюкокортикоид. Медрол, Метипред, Урбазон

Метилфенидат, methylphenidate hydrochloride; стимулятор ЦНС неамфетаминового ряда. Риталин

Метилцеллюлоза, methylcellulose; офтальмологический препарат

Метимазол, methimazole; антитиреоидное средство. Мерказолил, Метизол, Тиамазол

Метисергид, methysergide maleate; алкалоид спорыньи. Дезерил

Метициллин, methicillin sodium; антибиотик, пенициллин

Метогекситал, methohexital sodium; барбитурат, средство для наркоза. Бревитал

Метоклопрамид, metoclopramide; противорвотное средство. Апо-метоклоп, Гастросил, Метпамид, Перинорм, Реглан, Церукал

Метоксифлуран, methoxyflurane; средство для наркоза. Ингалан, Пентран

Метолазон, metolazone; диуретик. Зароксолин

Метопролол, metoprolol; β-адреноблокатор, кардиоселективный. Беталок, Вазокардин, Корвитол, Лопресор, Метолол, Метопресс, Спесикор

Метотрексат, methotrexate; противоопухолевый препарат, антиметаболит. Мексат, Ревматрекс, Трексат

Метронидазол, metronidazol; антипротозойное, амебецидное средство. Зоацид, Камезол, Клион, Метрогил, Нидазол, Трихопол, Флагил, Эфлоран

Мехлоретамин, mechlorethamine hydrochloride; противоопухолевый препарат, алкилирующее средство. Мустарген

Мидазолам, midazolam hydrochloride; снотворное, седативное средство, производное бензодиазепина. Дормикум, Флормидал

Мизопростол, misoprostol; аналог простагландина Е. Сайтотек, Цитотек

Миконазол, miconazole; противогрибковое средство. Гино-дактарин, Дактарин, Монистат

Миноксидил, minoxidil; вазодилататор. Лонитен, Рогейн

Миноциклин, minocycline hydrochloride; антибиотик, тетрациклин. Миноцин

Митоксантрон, mitoxantrone hydrochloride; противоопухолевый антибиотик. Новантрон

Митомицин С, mitomycin; противоопухолевый антибиотик. Мутамицин

Молиндон, molindone hydrochloride; нейролептик. Мобан

Морицизин, moricizine hydrochloride; антиаритмический препарат класса I. Этмозин

Морфин, morphine sulfate; наркотический анальгетик

Надолол, nadolol; β-адреноблокатор. Коргард

Налидиксовая кислота, nalidixic acid; антимикробный препарат, хинолон. Невиграмон, Неграм

Налоксон, naloxone hydrochloride; антидот наркотических анальгетиков. Наркан, Нарканти

Нальбуфин, nalbuphine hydrochloride; наркотический анальгетик. Нубаин

Напроксен, naproxen; ненаркотический анальгетик, НПВС. Анапрокс, Апрол, Дапрокс энтеро, Инапрол, Наксен, Наликсан, Наприос, Напробене, Напросин, Норитис, Пронаксен

Нафазолин, naphazoline hydrochloride; адреностимулятор, деконгестант, вазоконстриктор, для интраназального и офтальмологического применения. Нафтизин, Санорин

Нафциллин, nafcillin sodium; антибиотик, пенициллин. Юнипен

Неомицин, neomycin sulfate; антибиотик, аминогликозид. Банеоцин

Неосинефрин, oxymetazoline hydrochloride; адреностимулятор, деконгестант, вазоконстриктор, для интраназального и офтальмологического применения

Неостигмин, neostigmine; холиномиметик, антидот блокаторов нервно-мышечного проведения. Прозерин

Нетилмицин, netilmicin sulfate; антибиотик, аминогликозид. Гуардоцин, Нетромицин

Ниацин, niacin; гиполипидемический препарат, витамин B_3. Витамин B_3, Никотиновая кислота

Низатидин, nizatidine; блокатор H_2-рецепторов. Аксид

Никардипин, nicardipine hydrochloride; антагонист кальция. Баризин, Карден, Нердипин, Пердипин

Нимодипин, nimodipine; антагонист кальция. Нимотоп

Нистатин, nystatin; противогрибковое средство. Нилстат

Нитроглицерин, nitroglycerin; нитрат, коронарный и периферический вазодилататор, антиангинальное средство. Гилустенон, Депонит, Лентонитрат, Миовин, Нирмин, Нит-рет, Нитрадиск, Нитрангин, Нитро, Нитро мак, Нитрогранулонг, Нитродерм, Нитроминт, Нитронг, Нитропек ретард, Нитростат, Перлинганит, Сустабукал, Сустак, Сустонит, Тринитролонг

Нитропруссид натрия, nitroprusside sodium; вазодилататор. Нанипрус, Ниприд

Нитрофурантоин, nitrofurantoin; антимикробный препарат, производное нитрофурана. Макродантин, Фурадонин

Нифедипин, nifedipine; антагонист кальция. Адалат, Анифед, Депин-Е, Кальцигард, Кордафен, Кордипин, Коринфар, Миогард, Никардия, Нифадил, Нифегексал, Нифекард, Нифелат, Нифесан, Ново-нифедин, Прокадрия, Фенамон, Фенигидин

Норадреналин, norepinephrine bitartrate; α-адреностимулятор. Левофед, Норэпинефрин

Норгестрел, norgestrel; пероральный контрацептив, прогестин. Овретт

Нортриптилин, nortriptyline hydrochloride; трициклический антидепрессант. Памелор

Норфлоксацин, norfloxacin; антимикробный препарат, хинолон. Анквин, Негафлокс, Нолицин, Норбактин, Норилет, Нороксин, Норфлокс, Норфлоксацин, Софазин, Ютибид

Оксазепам, oxazepam; анксиолитик, противосудорожное средство, производное бензодиазепина. Тазепам

Оксациллин, oxacillin sodium; антибиотик, пенициллин

Оксикодон, oxycodone hydrochloride; наркотический анальгетик

Оксиморфон, oxymorphone hydrochloride; наркотический анальгетик. Нуморфан

Окспренолол, oxprenolol; β-адреноблокатор. Тразикор

Октреотид, octreotide acetate; гормональный препарат, аналог соматостатина. Сандостатин

Олсалазин, olsalazine sodium, противовоспалительное средство, производное 5-аминосалициловой кислоты. Дипентум

Омепразол, omeprazole; блокатор секреции кислоты в желудке, противоязвенный препарат. Зероцид, Лосек, Омез, Омепрол, Омизак, Органол, Оцид, Прилосек

Ондансетрон, ondansetron hydrochloride; противорвотное средство. Зофран

Офлоксацин, ofloxacin; антимикробный препарат, хинолон. Заноцин, Менефлокс, Таривид

Памидронат, pamidronate disodium; средство для лечения гиперкальциемии. Аредиа

Панкрелипаза, pancrelipase; ферментный препарат. Виоказа, Зимаза, Котазим, Ку-зим, Панкреаза

Панкуроний, pancuronium bromide; недеполяризующий блокатор нервно-мышечного проведения, миорелаксант. Мускурон, Павулон

Парааминосалицилат натрия, para-aminosalicylate sodium; ненаркотический анальгетик, салицилат

Параметазон, paramethasone; глюкокортикоид

Паregорик, paregoric; наркотический анальгетик, антидиарейное средство

Пеницилламин, penicillamine; антидот меди, свинца, хелирующее средство. Артамин, Купренил, Купримин, Гроловол

Пенициллин G, калиевая соль, penicillin G potassium; антибиотик, пенициллин

Пенициллин V, phenoxymethylpenicillin; антибиотик, пенициллин. Вегациллин, Вепикомбин, Оспен, Пен-ос, Пенициллин-Фау, Фау-циллин, Феноксиметилпенициллин

Пенициллин VK, penicillin V potassium; антибиотик, пенициллин. Ледерциллин VK

Пентазоцин, pentazocine; наркотический анальгетик. Лексир, Фортрал

Пентамидин, pentamidine isethionate; антипротозойное средство. Пентакаринат

Пентобарбитал, pentobarbital; седативное средство, барбитурат. Нембутал

Пентоксифиллин, pentoxifylline; средство, снижающее вязкость крови. Агапурин, Арбифлекс, Ацупентат-400, Дартелин, Кинетал-400, Окспентифиллин, Пентилин, Пентомер, Ралофект, Трентал, Флекситал

Пентостатин, pentostatin; противоопухолевый препарат, антиметаболит. Нипент

Перидекс, chlorhexidine gluconate; антибактериальное средство для полоскания рта, для наружного применения. Хлоргексидин

Перфеназин, perphenazine; противорвотное средство, нейролептик, производное бензодиазепина. Трилафон, Этаперазин

Пилокарпин, pilocarpine; холиномиметик, офтальмологический препарат. Офтан пилокарпин, Пилогель, Пилосертс

Пиндолол, pindolol; β-адреноблокатор. Вискен

Пиперациллин, piperacillin sodium; антибиотик, пенициллин. Исипен, Пипрацил

Пиразинамид, pyrazinamide; противотуберкулезное средство. Кавизид, Пизина, Тизамид

Пиридоксин, pyridoxine hydrochloride; антидот изониазида, гидралазина и циклосерина, витамин B_6

Пиридостигмин, pyridostigmine bromide; холиномиметик, антидот блокаторов нервно-мышечного проведения. Калимин форте, Местинон

Пириметамин, pyrimethamine; противомалярийное средство. Дараприм, Тиндурин, Хлоридин

Пироксикам, piroxicam; ненаркотический анальгетик, НПВС. Калмопирол, Пирикам, Пирокам, Пирокс, Пирореум, Ремоксикам, Роксикам, Толдин, Фелден, Эразон, Юникам

Пликамицин, plicamycin; средство для лечения гиперкальциемии, противоопухолевый антибиотик. Митрамицин, Митрацин

Подофиллин, podophyllin; кератолитическое средство

Полимиксин, polymyxin b sulfate; антибиотик

Полистиролсульфонат натрия, sodium polystyrene sulfonate; средство для лечения гиперкалиемии

Политиазид, polythiazide; тиазидный диуретик

Полиэтиленгликоль, polyethylene glycol; слабительное

Правастатин, pravastatin sodium; гиполипидемический препарат. Правахол

Празепам, prazepam; анксиолитик, противосудорожное средство, производное бензодиазепина. Деметрин, Центракс

Празозин, prazosin hydrochloride; α-адреноблокатор. Адверзутен, Минипресс, Пратсиол

Пралидоксим, pralidoxime chloride; антидот антихолинестеразных, фосфорорганических веществ. Протопам

Преднизолон, prednisolone; глюкокортикоид. Декортин, Инфланефран, Преднигексал, Преднол, Преднол-Л, Солю-Декортин, Шеризолон

Преднизон, prednisone; глюкокортикоид. Делтазон

Примахин, primaquine phosphate; противомалярийное средство

Примидон, primidon; противосудорожное средство, барбитурат. Гексамидин, Мисолин

Пробенецид, probenecid; средство, замедляющее выведение пенициллинов, гипоурекемическое средство. Бенемид

Пробукол, probucol; гиполипидемический препарат. Липомал, Лурселл

Прокаин, procaine hydrochloride; местный анестетик. Маркаин, Новокаин

Прокаинамид, procainamide hydrochloride; антиаритмический препарат класса Ia. Новокаинамид, Прокан

Прокаинпенициллин G, penicillin G procaine; антибиотик, пенициллин. Бензилпенициллина новокаиновая соль, Новоцин

Прокарбазин, procarbazine hydrochloride; противоопухолевый препарат. Натулан, Матулан

Прометазин, promethazine hydrochloride; противорвотное, антигистаминное, седативное средство, производное фенотиазина. Дипразин, Пипольфен

Пропантелин, propantheline bromide; спазмолитик, желудочно-кишечное средство. Про-бантин

Пропафенон, propafenone hydrochloride; антиаритмический препарат класса Ic. Пролекофен, Ритмол, Ритмонорм

Пропилтиоурацил, propylthiouracil; антитиреоидное средство

Пропоксифен, propoxyphene; наркотический анальгетик. Дарвон

Пропранолол, propranolol; β-адреноблокатор. Анаприлин, Бетакеп ТР, Индерал, Индикардин, Ново-пранол, Обзидан, Пролол, Пропра-Ратиофарм

Протамина сульфат, protamine sulfate; антидот гепарина

Протриптилин, protriptyline hydrochloride; трициклический антидепрессант. Вивактил

Прохлорперазин, prochlorperazine; противорвотное средство, нейролептик, производное бензодиазепина. Метаразин

Псиллиум, psyllium; слабительное. Метамуцил, Миланта

Рамиприл, ramipril; ингибитор АПФ. Алтейс, Тритаце

Ранитидин, ranitidine hydrochloride; блокатор H_2-рецепторов. Ацилок-Е, Гистак, Зантак, Зоран, Неосептин-Р, Пепторан, Ранигаст, Ранисан, Ранитаб, Рантак, Улкодин, Улькуран

Резерпин, reserpine; алкалоид раувольфии

Рибофлавин, riboflavin. Витамин B_2

Рифампин, rifampin; антибиотик, противотуберкулезное средство. Бенемицин, Р-цин, Римактан, Рифадин, Рифамор, Рифампицин, Рифодекс, Тубоцин

Салсалат, salsalate; ненаркотический анальгетик, НПВС, салицилат

Секобарбитал, secobarbital sodium; снотворное, седативное средство, барбитурат. Секонал

Симвастатин, simvastatin; гиполипидемический препарат. Зокор

Скополамин, scopolamine; антихолинергическое средство. Скополдерм ТТС, Трансдерм Скоп

Соматотропин, human growth hormone; гормон роста. Генотропин, Крескормон, Сайзен, Стиламин, Хуматроп

Сорбитол, sorbitol; осмотическое средство, диуретик, слабительное. Д-сорбит, Д-сорбитол, Сорбит

Спектиномицин, spectinomycin hydrochloride; антибактериальное средство. Тробицин

Спиронолактон, spironolactone; калийсберегающий диуретик. Альдактон, Верошпирон, Практон, Спирикс, Спиро

Стрептозоцин, streptozocin; противоопухолевый препарат, алкилирующее средство. Занозар

Стрептокиназа, streptokinase; тромболитик. Авелизин, Кабикиназа, Стрептаза

Стрептомицин, streptomycin sulfate; антибиотик, аминогликозид, противотуберкулезное средство. Стрептосалюзид

Сукральфат, sucralfat; противоязвенный препарат. Алсукрал, Андапсин, Вентер, Сукрас, Сукрафил

Сукцимер, succimer; антидот свинца. Цемет

Сукцинилхолин, succinylcholine chloride; деполяризующий блокатор нервно-мышечного проведения, миорелаксант. Дитилин, Листенон, Сукцаметоний, Хлорсукциллин

Сулиндак, sulindac; ненаркотический анальгетик, НПВС. Клинорил

Сульбактам, sulbactam; антибиотик, ингибитор β-лактамаз

Сульфадиазин, sulfadiazine; сульфаниламидный препарат. Сульфазин, Фламазин

Сульфаметоксазол, sulfamethoxazole; сульфаниламидный препарат. Гантанол

Сульфасалазин, sulfasalazine; противовоспалительное средство, производное 5-аминосалициловой кислоты. Азульфидин, Салазосульфапиридин

Сульфацетамид, sodium sulfacetamide; сульфаниламидный препарат. Сульфацил-натрий, Сульфациловая мазь

Сульфизоксазол, sulfisoxazole; сульфаниламидный препарат. Гантризин

Сульфинпиразон, sulfinpyrazone; гипоурикемический препарат. Антуран

Суматриптан, sumatriptan succinate; средство для лечения мигрени. Имигран

Тамоксифен, tamoxifen citrate; противоопухолевый гормональный препарат, антиэстроген. Зитазониум, Нолвадекс, Тамифен, Тамофен, Цемид

Темазепам, temazepam; анксиолитик, производное бензодиазепина. Сигнопам, Ресторил

Теофиллин, theophyllin; бронходилататор, антиастматическое средство. Дурофиллин, Ретафил, Тео, Теобиолонг, Теоплюс, Теопэк, Теостат, Теотард, Этифиллин, Эуфилонг

Теразозин, terazosin; α-адреноблокатор. Хайтрин

Тербуталин, terbutaline sulfate; β_2-адреностимулятор, бронходилататор. Арубендол, Бриканил

Терпингидрат, terpin hydrate; муколитическое средство

Терфенадин, terfenadine; антигистаминное средство. Бронал, Рапидал, Ритер, Тамагон, Телдан, Терфед, Тофрин, Трексил

Тестостерон-пропионат, testosterone; андроген

Тетрагидрозолин, tetrahydrozoline hydrochloride; адреностимулятор, деконгестант, вазоконстриктор, для интраназального и офтальмологического применения. Визин, Тизин

Тетрациклин, tetracycline; антибиотик, тетрациклин. Ахромицин, Имекс

Тиамин, thiamine hydrochloride; витамин B_1. Витамин B_1, Неуро-Ратиофарм, Тиабене

Тикарциллин, ticarcillin disodium; антибиотик, пенициллин. Тикар

Тиклопидин, ticlopidine hydrochloride; антиагрегант. Тиклид

Тимолол, timolol maleate; β-адреноблокатор, офтальмологический препарат. Апо-тимол, Блокарден, Глукомол, Кузимолол, Окумол, Окупрес-Е, Оптимол, Офтенсин, Тимогексал, Тимоптик

Тиогуанин, thioguanine; противоопухолевый препарат, антиметаболит. Ланвис

Тиоридазин, thioridazine; нейролептик, производное фенотиазина. Мелларил, Ридазин, Сонапакс, Тиорил

Тиосульфат натрия, sodium thiosulfate; антидот цианидов, противогрибковое средство для наружного применения

Тиотиксен, thiothixene; нейролептик, производное фенотиазина. Наван

ТиоТЭФ, thiotepa; противоопухолевый препарат, алкилирующее средство. Тиофосфамид

L-тироксин, levothyroxine sodium; тиреоидный препарат. Лево-Т, Эутирокс, Эферокс

Тиэтилперазин, thiethylperazine; противорвотное средство. Торекан

Тобрамицин, tobramycin; антибиотик, аминогликозид. Бруламицин, Небцин, Обрацин

Токаинид, tocainide hydrochloride; антиаритмический препарат класса Ib. Тонокард

Толазамид, tolazamide; пероральный гипогликемизирующий препарат. Толиназе

Толбутамид, tolbutamide; пероральный гипогликемизирующий препарат. Бутамид, Орабет, Ориназа

Толметин, tolmetin sodium; ненаркотический анальгетик, НПВС. Толектин

Толнафтат, tolnaftate; противогрибковое средство, для наружного применения. Хинофунгин

Тразодон, trazodone hydrochloride; антидепрессант. Азона, Триттико

Транилципромин, tranylcypromine sulfate; антидепрессант, ингибитор МАО

Третиноин, tretinoin; средство для лечения акне, производное ретиноевой кислоты, витамин, для наружного применения. Аирол, Ретин-А

Триазолам, triazolam; снотворное, седативное средство, производное бензодиазепина. Сомнетон, Хальцион

Триамтерен, triamterene; калийсберегающий диуретик. Птерофен

Триамцинолон, triamcinolone; глюкокортикоид. Азмакорт, Берликорт, Делфикорт, Кенакорт, Кеналог, Насакорт, Полькортолон, Триакорт, Трикорт, Фторокорт

Тригексифенидил, trihexyphenidyl hydrochloride; антихолинергическое, антипаркинсоническое средство. Паркопан, Трифен, Циклодол

Триентин, trientine hydrochloride; антидот меди, хелирующее средство. Сиприн

Триметафан, trimethaphan camsylate; адреноблокатор, антихолинергическое средство, ганглиоблокатор. Арфонад

Триметобензамид, trimethobenzamide hydrochloride; противорвотное средство. Тиган

Триметоприм, trimethoprim; антибактериальное средство. Тримопан, Тримпекс

Триметоприм/сульфаметоксазол, co-trimoxazole; антимикробный препарат, комбинированный. Апо-сульфатрим, Бактекод, Бакторедукт, Бактрим, Берлоцид, Бисептол, Гросептол, Котримоксазол, Ново-тримел, Орибакт, Ориприм, Септрин, Синерсул, Сульфатрим, Суметролим, Тримосул, Циплин

Трипеленамин, tripelennamine; антигистаминное средство. PBZ

Трифторперазин, trifluoperazine hydrochloride; анксиолитик, нейролептик, производное фенотиазина. Стелазин, Тразин, Трифтазин

Трихлорметиазид, trichlormethiazide; тиазидный диуретик

Тропикамид, tropicamide; офтальмологический препарат. Мидриацил, Мидрум

Уголь активированный, charcoal; адсорбент, средство для лечения диареи, метеоризма

Урокиназа, urokinase; тромболитик. Аббокиназа, Укидан

Урсодезоксихолевая кислота, ursodiol; холелитолитическое средство. Урсодиол, Урсофальк

Фактор свертывания VIII, antihemophilic factor VIII; средство для лечения гемофилии, препарат крови. Актиф VIII, Криостат СД-2, Моноклат II, Уман Край, Хематэ П

Фамотидин, famotidine; блокатор H_2-рецепторов. Гастрозидин, Лецедил, Невофам, Пепсид, Топцид, Ульфамид, Ульцеран, Фамогард, Фамодар, Фамосан, Фамоцид

Фанзидар, sulfadoxin/pyrimethamine; противомалярийное средство

Феназопиридин, phenazopyridine hydrochloride; анальгетик, при заболеваниях мочевых путей. Пиридий

Фенелзин, phenelzine sulfate; антидепрессант, ингибитор МАО. Нардил

Фенилбутазон, phenylbutazone; ненаркотический анальгетик, противовоспалительное средство. Бутадион

Фенилэфрин, phenylephrine hydrochloride; α-адреностимулятор. Мезатон

Фенитоин, phenytoin; антиаритмический препарат класса Ib, противосудорожное средство. Дилантин, Дифантоин, Дифенилгидантоин, Дифенин

Фенобарбитал, phenobarbital; снотворное, седативное, противосудорожное средство, барбитурат. Люминал

Феноксибензамин, phenoxybenzamine hydrochloride; α-адреноблокатор, гипотензивный препарат. Дибензилин

Фенопрофен, fenoprofen calcium; ненаркотический анальгетик, НПВС

Фентоламин, phentolamine mesylate; α-адреноблокатор. Регитин

Физостигмин, physostigmine; антидот антихолинергических средств, холиномиметик, офтальмологический препарат. Эзерин

Фитонадион, phytonadione. Витамин K_1, Мефитон, Фитоменадион

Флекаинид, flecainide acetate; антиаритмический препарат класса Ic. Тамбокор

Флудрокортизон, fludrocortisone acetate; минералокортикоид. Кортинефф, Флоринеф

Флуконазол, fluconazole; противогрибковое средство. Дифлюкан, Медофлюкон

Флумазенил, flumazenil; антидот производных бензодиазепина. Ромазикон

Флунизолид, flunisolide; глюкокортикоид, для ингаляционного применения. Ингакорт, Насалид, Синтарис

Флуоксетин, fluoxetine hydrochloride; антидепрессант, антагонист серотонина. Продеп, Прозак, Флюдак

Флуоцинолон, fluocinolone acetonide; глюкокортикоид, для наружного применения. Синалар, Синафлан, Флуцинар

Флуоцинонид, fluocinonide; глюкокортикоид, для наружного применения. Лидекс

Флуразепам, flurazepam hydrochloride; снотворное, седативное средство, производное бензодиазепина. Далман, Дальмадорм, Стауродорм

Флурандренолид, flurandrenolide; глюкокортикоид, для наружного применения. Кордран

Флурбипрофен, flurbiprofen sodium; ненаркотический анальгетик, НПВС. Ансаид

Фозиноприл, fosinopril; ингибитор АПФ. Моноприл

Фолиевая кислота, folic acid; витамин. Птероилглутаминовая кислота, Фолат, Фолацин, Фолвит

Фоскарнет, foscarnet; противовирусное средство. Фоскавир

Фторурацил, fluorouracil; противоопухолевый препарат, антиметаболит. Флуоро-Урацил, Эфудикс

Фторфеназин, fluphenazine; нейролептик, производное фенотиазина. Лиоген, Лиороднн, Мирении, Модекейт, Модитен, Модитен

Фторцитозин, flucytosine; противогрибковое средство. Анкобон

Фуразолидон, furazolidone; антимикробное средство

Фуросемид, furosemide; петлевой диуретик; Диусемид, Лазикс, Тасимайд, Урикс, Фрузикс, Фуроземикс, Фурон, Фурорезе

Хенодиол, chenodiol; средство для растворения желчных камней. Хенофальк

Хинакрин, quinacrine hydrochloride; антигельминтное, противомалярийное средство. Атабрин

Хинетазон, quinethazone; тиазидный диуретик. Гидромокс

Хинидин, quinidine; антиаритмический препарат класса Ia. Кинилентин, Кинитард, Хинипэк

Хинин, quinine sulfate; противомалярийное средство

Хлоралгидрат, chloral hydrate; снотворное, седативное средство

Хлорамбуцил, chlorambucil; противоопухолевый препарат, алкилирующее средство. Лейкеран, Хлорбутин

Хлорамфеникол, chloramphenicol; антибиотик. Левомицетин, Синтомицин, Хлоромицетин

Хлордиазепоксид, chlordiazepoxide; снотворное, седативное средство, производное бензодиазепина. Либриум, Напотон, Хлозепид, Элениум

Хлорохин, chloroquine phosphate; противомалярийное средство. Арален, Делагил, Резохин, Хингамин

Хлорпромазин, chlorpromazine hydrochloride; противорвотное средство, нейролептик, производное фенотиазина. Аминазин

Хлорпропамид, chlorpropamide; пероральный гипогликемизирующий препарат. Диабенезе

Хлорталидон, chlorthalidone; диуретик. Гигротон, Оксодолин, Урандил

Хлортиазид, chlorothiazide; тиазидный диуретик. Диуприл

Холестирамин, cholestyramine resin; гиполипидемический препарат. Квестран

Холин-салицилат, choline salicylate; ненаркотический анальгетик, НПВС, салицилат. Атилен, Отинум, Сахол

Холинтрисалицилат магния, choline magnesium trisalicylate; ненаркотический анальгетик, НПВС, салицилат

Цефадроксил, cefadroxil monohydrate; антибиотик, цефалоспорин первого поколения. Дроксил, Лайдроксил, Цефрадур

Цефазолин, cefazolin sodium; антибиотик, цефалоспорин первого поколения. Амзолин, Атралцеф, Ифизол, Кефзол, Лизолин, Оризолин, Рефлин, Сефазол, Тотацеф, Цезолин, Цефамезин

Цефаклор, cefaclor; антибиотик, цефалоспорин второго поколения. Альфацет, Верцеф, Тарацеф, Цеклор, Цефтор

Цефалексин, cephalexin monohydrate; антибиотик, цефалоспорин первого поколения. Кефексин, Кефлекс, Клорцеф, Ново-лексин, Орацеф, Оспексин, Палитрекс, Пиассан, Сепексин, Сеф, Солексин, Споридекс, Улекс, Цепорекс, Цефабене, Цефадар, Цефф

Цефалотин, cephalothin sodium; антибиотик, цефалоспорин первого поколения. Кефлин

Цефамандол, cefamandole nafate; антибиотик, цефалоспорин второго поколения. Мандол

Цефапирин, cephapirin sodium; антибиотик, цефалоспорин первого поколения

Цефиксим, cefixime; антибиотик, цефалоспорин третьего поколения. Супракс, Цефспан

Цефметазол, cefmetazole sodium; антибиотик, цефалоспорин второго поколения. Цефметазон

Цефокситин, cefoxitin sodium; антибиотик, цефалоспорин второго поколения. Атралкситин, Бонцефин, Мефоксин

Цефоницид, cefonicid sodium; антибиотик, цефалоспорин второго поколения. Моноцид

Цефоперазон, cefoperazone sodium; антибиотик, цефалоспорин третьего поколения. Дардум, Лоризон, Медоцеф, Цефапизон, Цефобид

Цефотаксим, cefotaxime sodium; антибиотик, цефалоспорин третьего поколения. Кефотекс, Клафоран, Оритаксим, Резибелакта, Сефаген, Спирозин, Таксим, Цефаджет, Цефантрал

Цефотетан, cefotetan disodium; антибиотик, цефалоспорин второго поколения. Цефотан

Цефрадин, cephradine; антибиотик, цефалоспорин первого поколения

Цефтазидим, ceftazidime; антибиотик, цефалоспорин третьего поколения. Кефадим, Мироцеф, Фортаз, Фортум, Цептаз

Цефтизоксим, ceftizoxime sodium; антибиотик, цефалоспорин третьего поколения. Эпоцелин

Цефтриаксон, ceftriaxone sodium; антибиотик, цефалоспорин третьего поколения. Бетаспорина, Ифицеф, Лендацин, Лонгацеф, Роцефин, Цефаксон

Цефуроксим, cefuroxime; антибиотик, цефалоспорин второго поколения. Зинацеф, Зиннат, Кетоцеф, Новоцеф, Уцефаксим, Цефоген, Цинацеф

Цианокобаламин, cyanocobalamin; витамин B_{12}

Цизаприд, cisapride; противорвотное средство, холиномиметик

Циклобензаприн, cyclobenzaprine hydrochloride; миорелаксант. Флексерил

Циклопентолат, cyclopentolate hydrochloride; антихолинергическое средство, офтальмологический препарат

Циклосерин, cycloserine; антибиотик, противотуберкулезное средство. Серомицин

Циклоспорин, cyclosporine; иммуносупрессор. Консупрен, Сандиммун

Циклотиазид, cyclothiazide; гипотензивный препарат, тиазидный диуретик

Циклофосфамид, cyclophosphamide; противоопухолевый препарат, алкилирующее средство. Циклофосфан, Цитоксан, Эндоксан

Циметидин, cimetidine; блокатор H_2-рецепторов. Беломет, Гастролит, Гистодил, Иенаметидин, Нейтронорм, Ново-циметин, Примамет, Тагамет, Цемидин, Цигамет, Цимегексаль, Цимедин, Циметигет, Цинамет

Ципрофлоксацин, ciprofloxacin; антимикробный препарат, хинолон. Арфлокс, Афеноксин, Ифиципро, Квинтор, Лайпроквин, Проксацин, Сифлокс, Цепрова, Циплокс, Ципринол, Ципробай, Ципробид, Ципродар, Ципроксин, Ципролет, Ципронат, Ципросан, Ципросол, Ципроцинал, Цифлозин, Цифран

Цисплатин, cisplatin; противоопухолевый препарат, алкилирующее средство. Бластолем, Онкоплатин, Платамин, Платидиам, Платимит, Платинол

Цитозин арабинозид, cytarabine hydrochloride; противоопухолевый препарат, антиметаболит. Алексан, Цитарабин, Цитозар

Эдрофоний, edrophonium chloride; антидот блокаторов нервно-мышечного проведения, холиномиметик. Реверсол, Тензилон, Энлон

ЭДТА, edate disodium; средство для лечения гиперкальциемии, хелирующее средство. EDTA, Тетацин-кальций

Эконазол, econazole nitrate; противогрибковое средство, для наружного применения. Певарил

Эналаприл, enalapil; ингибитор АПФ. Вазотек, Кальширен, Оливин, Ренитек, Энам, Энап, Энвас

Эналаприлат, enalaprilat; ингибитор АПФ. Вазотек

Энкаинид, encainide hydrochloride; антиаритмический препарат класса Ic

Эргоновин, ergonovine maleate; алкалоид спорыньи

Эрготамин, ergotamine; адреноблокатор, алкалоид спорыньи. Корнутамин, Эргостат

Эритромицин, erythromycin; антибиотик, макролид. Эмгель, Эрацин, Эридерм, Эрик, Эри-таб, Эритран, Эритропед, Эритроцин

Эритропоэтин, epoetin alfa; рекомбинантный человеческий эритропоэтин. Рекормон

Эсмолол, esmolol hydrochloride; антиаритмический препарат класса II, β-адреноблокатор. Бревиблок

Эстрадиол, estradiol; эстрогенный препарат. Прогинова, Эстрадерм

Эстрогены, конъюгированные, estrogens, conjugated; эстрогенный препарат. Премарин, Пресомен

Этакриновая кислота, ethacrynic acid; диуретик. Урегит, Эдекрин

Этамбутол, ethambutol hydrochloride; противотуберкулезное средство. Комбутол, Ли-бутол, Миамбутол, Микобутол, Темибутол

Этидронат, etidronate disodium; средство для лечения гиперкальциемии. Дидронел

Этинилэстрадиол, ethinyl estradiol; эстрогенный препарат. Микрофоллин

Этионамид, ethionamide; противотуберкулезное средство. Проницид

Этодолак, etodolac; ненаркотический анальгетик, НПВС. Лодин

Этопозид, etoposide; противоопухолевый препарат, растительный алкалоид. Вепезид, Ластет, Этозид

Этосуксимид, ethosuximide; противосудорожное средство. Асамид, Заронтин, Пикнолепсин, Ронтон, Суксилеп, Этомал

Этретинат, etretinate; антипсориатическое средство. Тегизон

Этхлорвинол, ethchlorvynol; снотворное, седативное средство. Плацидил

Эхотиофат, echothiophate iodide; офтальмологический препарат. Фосфолин

Предметный указатель

Абсцессы
  головного мозга 257–258
  кожи, при сахарном диабете 521
  легкого 290
  печени 438
  при перитоните 366
  поджелудочной железы 422
АВ блокада – см. Атриовентрикулярная блокада
Автономная нейропатия, при сахарном диабете 542
АГ – см. Артериальная гипертония
АДГ – см. Антидиуретический гормон
Аддисона болезнь 566–569
  адреналовый криз 184, 568–569
Аденозин 228–229
  при наджелудочковой тахикардии 194, 247
Аденомы
  гипофиза 558
    и гиперпролактинемия 560–561
    лечение 561–562
  щитовидной железы, токсические 550
Адреналин
  при анафилаксии 669
  при брадикардии 188
  при бронхиальной астме 276
  при отеке голосовых складок, после экстубации 269
  при сердечно-легочной реанимации 243
  уровень в моче 711
Адренергические средства – см. Альфа-адреностимуляторы; Бета-адреностимуляторы
Адренокортикотропный гормон 558
  секреция опухолью 569
  стимуляционные пробы 567
  уровень в сыворотке 709
Адреномиметические средства – см. Альфа-адреностимуляторы; Бета-адреностимуляторы
Адреностимуляторы – см. Альфа-адреностимуляторы; Бета-адреностимуляторы
Азалиды 332–333
Азатиоприн
  при болезни Крона 418
  при гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютининами 479
  при миастении 661
  при неспецифическом язвенном колите 417
  при ревматоидном артрите 622
  при системной красной волчанке 628
Азитромицин 333
Азлоциллин 328
Азолы, при грибковых инфекциях 345
Азот жидкий, при бородавках 40
Азот мочевины крови 707
  показания для диализа 307
  при полном парентеральном питании 72
Азотемия, преренальная 303
  экскретируемая фракция натрия 303
Азтреонам 331
  дозы при почечной недостаточности 722
АИ – см. Анионный интервал
Акатизия, при лечении нейролептиками 29
Акромегалия 558–559
АКТГ – см. Адренокортикотропный гормон
Активатор плазминогена, тканевой – см. Алтеплаза
Активированное частичное тромбопластиновое время 448, 711
Активированный уголь, при отравлениях 679, 682
Актиномикоз 379

Аланинаминотрансфераза,
активность в сыворотке 708
при болезнях печени 425
АлАТ – см. Аланинаминотрансфераза
Алкалоз – см. также Кислотно-основной баланс; pH
интерпретация показателей 90
метаболический 90, 91, 96–97
гипокалиемия 85–86
при искусственной вентиляции 266
компенсаторные механизмы 90
хлорид-резистентный 97
хлорид-чувствительный 96–97
респираторный 90, 92, 98
при искусственной вентиляции 266
компенсаторные механизмы 90
Алкилирующие средства 506–507. См. также отдельные препараты
дозы и побочное действие 504–505
при системной красной волчанке 628
Алкоголизм
и кетоацидоз 93–94
и пневмония 350
Алкоголь – см. Этиловый спирт
Алкогольная абстиненция 653–654
делирий 28, 653–654
судорожные припадки 654
Аллергические реакции – см. Гиперчувствительность
Аллергический васкулит 631
Аллопуринол
взаимодействие с другими препаратами 715
дозы при почечной недостаточности 725
побочное действие 611
при подагре 611
для профилактики мочекислой нефропатии 305
при синдроме распада опухоли 514
Алтеплаза 467. См. также Тромболитическая терапия
при инфаркте миокарда 141
при тромбоэмболии легочной артерии 285
Альбумин
инфузия при асците 441–442
уровень в сыворотке 707
при болезнях печени 427
и уровень кальция 582
Альбутерол
при анафилаксии 669
при бронхиальной астме
дозированные аэрозоли 276
ингаляционные растворы 276, 278
при гиперкалиемии 89
Альвеолярного газа уравнение 252
Альдостерон
дефицит, при гиперкалиемическом почечном канальцевом ацидозе 95
уровень в сыворотке 709
Альпразолам 22
дозы при почечной недостаточности 725
передозировка 698
Альфа-адреноблокаторы
при артериальной гипертонии 114, 117
при сердечной недостаточности 166–167
Альфа-адреностимуляторы
при инфаркте миокарда 151
при сердечной недостаточности 168
центрального действия, при артериальной гипертонии 114–116
при шоке 668
Альфа-интерферон
при вирусном гепатите 433
при злокачественных новообразованиях 511
Альфа$_1$-антитрипсин, дефицит
при болезнях печени 437
при хронических обструктивных заболеваниях легких 280
Алюминий и болезни костей, при хронической почечной недостаточности 314–315
Алюминия гидроокись 406
при гиперфосфатемии 592
при острой почечной недостаточности 305
Алюминия карбонат, при гиперфосфатемии 592
Амантадин 240–241
при гриппе 348
дозы при почечной недостаточности 721
Амдиноциллин 328
Амебиаз 366
абсцесс печени 438
диарея 401
лечение метронидазолом 366, 401

Аменорея 564–564
Амигдалин, отравление 681
Амикацин 335–336
  дозы при почечной недостаточности 721
  терапевтический уровень 712
Амилаза
  активность в моче 710
  активность в сыворотке 708
  в плевральном выпоте 297
Амилнитрит, при отравлении цианидами 685, 705
Амилорид
  при артериальной гипертонии 110, 111, 112
  при сердечной недостаточности 159, 160
Аминогликозиды 334–336. См. также отдельные препараты
  взаимодействие с другими препаратами 715
  дозы при почечной недостаточности 721
  побочное действие 304, 335–336
Аминокислоты, для парентерального питания 63–64, 734
  с глюкозой 65, 69
  при энцефалопатии 440
5-Аминосалициловая кислота – см. Месаламин
Аминотрансферазы, активность в сыворотке 708
  аланинаминотрансфераза 425
  аспартатаминотрансфераза 425
Аминофиллин – см. также Теофиллин
  при анафилаксии 669
  при бронхиальной астме 277, 278
  передозировка 681
  растворы для внутривенного введения и дозы 719
  при хронических обструктивных заболеваниях легких 281
Амиодарон 201, 223–225
  взаимодействие с другими препаратами 225, 715
  влияние на показатели функции щитовидной железы 556–557
  дозы при почечной недостаточности 722
  при желудочковой тахикардии 201
  и поражение печени 434
Амитриптилин 27, 30. См. также Трициклические антидепрессанты
  при диабетической нейропатии 541
  дозы при почечной недостаточности 725
  передозировка 700–702
  для профилактики головной боли 659
  терапевтический уровень 713
АМК – см. Азот мочевины крови
Аммиак
  поражение дыхательных путей 703
  уровень в плазме 707
    при болезнях печени 426
Амобарбитал 26
  передозировка 697–698
Амоксапин 27
  передозировка 700–702
Амоксициллин 327
  с клавулановой кислотой 332
Ампициллин 327
  дозы при почечной недостаточности 721
  при перитонеальном диализе 318, 320
  с сульбактамом 332
Амринон
  при инфаркте миокарда 144, 150
  при сердечной недостаточности 169
  при шоке 668
Амфетамины 31
  передозировка 681, 699
Амфотерицин В 343–344
  при беременности 731
  дозы при почечной недостаточности 722
  при пневмонии и нарушениях иммунитета 288
  побочное действие 344
  премедикация 344
Анаболические стероиды, гепатотоксическое действие 433
Анальгетики 19–24
  при головной боли 657, 658
  при злокачественных новообразованиях 490–491
  при инфаркте миокарда 138
  при инфекциях мочевыводящих путей 354
  наркотические 21–24
    меры предосторожности 23
    обезболивание, регулируемое больным 21
  при панкреатите 423
Анафилаксия 669–670
Анафилактоидные реакции 669–670

Ангиография
ангиопульмонография 284–285
брюшная, при желудочно-кишечном кровотечении 392, 398
коронарная 125
при инфаркте миокарда 141–142
сосудов головного мозга 647, 648, 650
Ангиодисплазия желудочно-кишечного тракта 397–398, 399
Ангионевротический отек – см. Квинке отек
Ангиопластика
коронарная 130–131
при инфаркте миокарда 141–142
при ишемической кардиомиопатии 179
при окклюзии периферических артерий 462
Ангиотензин-превращающий фермент, ингибиторы
при артериальной гипертонии 108–109
дозы при почечной недостаточности 723
при инфаркте миокарда 149
при сердечной недостаточности 164–166
при склеродермии 630
Андрогены, уровни при гирсутизме 562–564
Аневризма
аорты, расслаивающая, гипотензивная терапия 121–122
артерии, разрыв и субарахноидальное кровоизлияние 650
желудочка, при инфаркте миокарда 153–154
Анемии 468–484
апластическая 477
гемолитическая 478–480. См. также Гемолитическая анемия
железодефицитная 470–472
классификация 469
клинические проявления 468
лабораторные исследования 468–470
мегалобластная 472–473
при наследственных аномалиях белков эритроцитов 482–483
при острой почечной недостаточности 307
при пароксизмальной ночной гемоглобинурии 483
пернициозная 54, 473
с повышенным разрушением эритроцитов 478–484
пострезекционная 411
рефрактерная 476
серповидноклеточная 480–482
сидеробластная 476–477
со сниженной продукцией эритроцитов 470–477
при талассемии 474–476
при хронических заболеваниях 473–474
при хронической почечной недостаточности 314, 474
лечение эритропоэтином 474
Анионный интервал
при диабетическом кетоацидозе 532
при метаболическом ацидозе 92–95
мочевой, при метаболическом ацидозе 92
Анионообменные смолы 579
Анистреплаза, при инфаркте миокарда 141
Анкилозирующий спондилит 623–624
Аноректальная область, болезни 421
геморрой 421
при гонорее 372
парапроктит 419, 421
рак прямой кишки 493
трещины 421
Антагонисты кальция
при артериальной гипертонии 106–108
дозы при почечной недостаточности 722
при инфаркте миокарда 142–143
при сердечной недостаточности 167–168
при синдроме Рейно 630
при стенокардии 128–129
Антациды 406
взаимодействие с другими препаратами 715
при гиперфосфатемии 592
при острой почечной недостаточности 306
при рефлюкс-эзофагите 405
при стрессовой язве 266
при хронической почечной недостаточности 312–313

при язвенной болезни 409
Антиадренергические средства — см. Альфа-адреноблокаторы; Бета-адреноблокаторы
Антиаритмические средства 208—230. См. также Нарушения ритма сердца; отдельные препараты
аденозин 211, 228—229
дозы при почечной недостаточности 722—723
дозы препаратов класса I 202
дозы препаратов класса II, III и IV 211
препараты
класса Ia 209—214
класса Ib 214—218
класса Ic 218—221
класса II 221—223
класса III 223—227
класса IV 227—228
Антибиотики — см. Антимикробные средства
Антигистаминные средства, блокаторы H_1-рецепторов — см. также Блокаторы H_2-рецепторов
при анафилаксии 670
при зуде 33—34
при крапивнице 38
передозировка 680
седативное действие 27
Антидепрессанты 29—31
дозы при почечной недостаточности 725
ингибиторы моноаминоксидазы 31—32
побочное действие 29—31
препараты лития 32
психостимуляторы 31
тразодон 27, 31
трициклические 29—31. См. также Трициклические антидепрессанты
флуоксетин 27, 31
Антидиарейные препараты 402—403
при болезни Крона 418
при кишечных инфекциях 402—403
при неспецифическом язвенном колите 417
Антидигоксин, при интоксикации дигоксином 162—163, 684
Антидиуретический гормон — см. также Вазопрессин
синдром неадекватной продукции 81—82
при злокачественных новообразованиях 501
Антидот (Fab-фрагменты) при интоксикации дигоксином 162—163, 684
Антикоагулянтная терапия
при гипертрофической кардиомиопатии 180
при дилатационной кардиомиопатии 178
дозы при почечной недостаточности 723
при инфаркте миокарда 143
при кардиоверсии 231
при кардиогенной эмболии 647
при легочной гипертензии 295
при мерцательной аритмии 197
меры предосторожности 464
при митральной недостаточности 173
при митральном стенозе 170
при нестабильной стенокардии 132
в периоперационном периоде 44
противопоказания 462
для профилактики инсульта 648
при тромбозе глубоких вен 464
при тромбоэмболии легочной артерии 285
Антикоагулянты 464—467. См. также Гепарин; Варфарин
волчаночные 462
приобретенные 449, 460—461
методы определения 449
физиологические 445—446
Антиметаболиты 503
дозы и побочное действие 504
Антимикробные средства 323—345. См. также отдельные болезни и препараты
антибактериальные 325—338
антимикобактериальные 338—340
бактерицидный титр в сыворотке 324
бактерицидные и бактериостатические 324
при беременности и лактации 325, 731
взаимодействие с другими препаратами 325, 715—718
время начала лечения 324
выбор и дозы при болезнях печени почек 324—325

при глазных болезнях 48—49
дозы при почечной недостаточности 721—722
при инфекциях, на фоне химиотерапии 512—513
комбинированное применение 324
минимальная бактерицидная концентрация 324
минимальная подавляющая концентрация 324
определение чувствительности 323—324
побочное действие
псевдомембранозный энтероколит 365, 401
диарея 365, 400—403
почечный метаболизм и выведение 324—325
при перитонеальном диализе 318, 320
продолжительность лечения 325
противовирусные 340—343
противогрибковые 343—345
при септицемии 369
терапевтический уровень 712—713
при шоке 668
экстренное начало лечения 324
Антитиреоидные препараты 552—553
Антитромбин III 446
наследственный дефицит 461
Антихолинергические средства
антидоты 684
при бронхиальной астме 278
при неспецифическом язвенном колите 417
при синдроме раздраженной кишки 420
при хронических обструктивных заболеваниях легких 281, 282
Антихолинэстеразные средства — см. Ингибиторы холинэстеразы
Антрациклиновые антибиотики 507—508
Аорта, расслаивающая аневризма
гипотензивная терапия 121—122
Аортальный клапан
недостаточность 175—176
протезирование 172—173, 176
стеноз 171—173
Аорто-кишечный свищ 397
Апатитная болезнь 608, 613
Апластическая анемия 477
Апластический криз, при серповидноклеточной анемии 481—482
Аритмии — см. Нарушения ритма сердца
Артериальная гипертония 99—122. См. также Гипотензивные средства
при беременности 122
гипертоническая болезнь 99
гипертонический криз 118—122
при лечении ингибиторами моноаминоксидазы 31
гипертрофия левого желудочка 104
при диабетической нефропатии 104, 108, 543
злокачественная 99
при инфаркте миокарда 147—148
клиническое обследование 99—100
лабораторные исследования 100
лечение
антагонисты кальция 106—108
антиадренергические средства 112—117
вазодилататоры 119—120
диуретики 109—112
ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента 108—109
немедикаментозное 101—102
неотложное 118—122
парентеральное 118—120
экстренное 118—122
при лечении глюкокортикоидами 627—628
медикаментозное лечение 102—105
при беременности 732
влияние на уровни липидов 105
при гипертоническом кризе 118—121
дозы при почечной недостаточности 722, 723, 724
синдром отмены 104—105
у молодых 103
обучение больного 101—102
при ожирении 104
осложнения
ишемический инсульт 648—649
внутримозговое кровоизлияние 649—651
расслаивающая аневризма аорты 121—122
при острой почечной недостаточности 306
при отравлении

амфетамином 681, 699
кокаином 681, 699
фенциклидином 694—695
в периоперационном периоде 43
у пожилых 103
в послеоперационном периоде 41
симптоматическая 99
при синдроме Гийена—Барре 662
систолическая 99—100
при феохромоцитоме 570—571
при хронической почечной недостаточности 314
у чернокожих 104
Артериальная гипотония
при антиаритмической терапии 209, 212, 222, 228
при диализе 317
при желудочно-кишечном кровотечении 388
при инфаркте миокарда 150, 151
при лечении фенитоином 652
ортостатическая
при диабетической нейропатии 542
при желудочно-кишечном кровотечении 388
при лечении нейролептиками 28—29
при острой почечной недостаточности 306
при передозировке барбитуратов 698
при синдроме Гийена—Барре 662
при тепловом ударе 673
при шоке 182
Артериальная окклюзия, острая 462
Артериальное давление, измерение 99
Артериальной крови газы
при бронхиальной астме 275
при гипотермии 676
при дыхательной недостаточности 251—252
масс-спектрометрия и капнография 272—273
при нарушениях кислотно-основного баланса 91
нормальные значения 90, 707
пульс-оксиметрия 272
при тромбоэмболии легочной артерии 283—284
при хронических обструктивных заболеваниях легких 280
Артериит, височный 49, 632
Артериография — см. Ангиография
Артрит — см. также Ревматоидный артрит
при вирусной инфекции 607
при воспалительных заболеваниях кишечника 624
вызываемый кристаллами 608, 610—613
гипертрофическая остеоартропатия, при злокачественных новообразованиях 502
гонококковый 372—373, 607
инфекционный 606—608
при лаймской болезни 368, 608
остеоартроз 634
подагрический 608—611
псориатический 624—625
ревматоидный 613—623
при синдроме Рейтера 624
синовиальная жидкость 603
при системной красной волчанке 625
Артроцентез — см. Пункция сустава
АсАТ — см. Аспартатаминотрансфераза
Асистолия
при антиаритмической терапии 209
реанимационные мероприятия 245, 247
Аскорбиновая кислота 54
L-Аспарагиназа 509
дозы и побочное действие 505
Аспартатаминотрансфераза, активность в сыворотке 708
при болезнях печени 425
Аспирация
инородных тел 290
при искусственной вентиляции 266
пневмонит 290
пневмония 290, 350
содержимого желудка 290
содержимого ротоглотки 290
Аспирин 609
при головной боли 657
дозы при почечной недостаточности 724
жаропонижающее действие 18
при ишемической болезни сердца 129—130
при инфаркте миокарда 143
для вторичной профилактики 155
при нестабильной стенокардии 132

обезболивающее действие 19
с оксикодоном 20, 23
передозировка 695—697
для профилактики инсульта 648, 649
при ревматоидном артрите 614—615
и тромболитическая терапия 140
Асплениэм
сепсис 369
при серповидноклеточной анемии 480
Асфиксия — см. Дыхательные пути, обструкция
Асцит 440—441
при злокачественных новообразованиях 500
и перитонит 442
Ателектазы, при лечении кислородом 254
Атенолол
при алкогольной абстиненции 654
при артериальной гипертонии 113
дозы 128
при почечной недостаточности 723
при инфаркте миокарда 142
при стенокардии 127, 128
Атеросклероз коронарных артерий
влияние уровня липопротеинов 572—573, 576
и ишемическая болезнь сердца 123
Атидоты
при отравлениях 684—685
при подкожном попадании химиопрепаратов 512
Атриовентрикулярная блокада
при антиаритмической терапии 209
влияние препаратов
дигоксин 162
фенитоин 652
временная электрокардиостимуляция 233—234
при инфаркте миокарда 147
приступы Морганьи— Эдемса—Стокса 203—204
полная 147, 233, 234
типа Мобитц I 147, 233, 234
типа Мобитц II 147, 233, 234
Атриовентрикулярный узел, re-entry 191—192
при синдроме WPW 193
Атропин
при брадикардии 188, 189
при отравлении фосфорорганическими соединениями 693—694
передозировка 680
при сердечно-легочной реанимации 243
Ауранофин, при ревматоидном артрите 618—620
Ауротиоглюкоза, при ревматоидном артрите 618—620
Аутоиммунная тромбоцитопения 451—452
Аутоиммунные заболевания — см. также отдельные заболевания
гемолитическая анемия 478—479
диффузный токсический зоб 550
при лечении пеницилламином 620—621
недостаточность коры надпочечников 566
системная красная волчанка 625
тромбоцитопения 451—452
хронический активный гепатит 439
Афазия, при ишемии головного мозга 645
Ацебутолол
при артериальной гипертонии 113
при почечной недостаточности 723
при стенокардии 128
Ацетазоламид
взаимодействие с другими препаратами 715
при высотной болезни 678
при глаукоме 48
дозы при почечной недостаточности 724
при метаболическом ацидозе 95
для профилактики мочекислой нефропатии 305
Ацетаминофен 18, 19
антидоты 684
гепатотоксическое действие 683, 686
при головной боли 657
дозы при почечной недостаточности 724
с оксикодоном 20, 23
передозировка 683, 686
с пропоксифеном 20, 23
Ацетилхолин, передозировка 681
Ацетилцистеин, при отравлении ацетаминофеном 684
Ацетогексамид 523

Ацидоз — см. также Кислотно-основной баланс; pH
интерпретация показателей 90
кетоацидоз
алкогольный 93—94
диабетический 531—534
при беременности 539
диагностика 531
лечение 531—534
бикарбонат 532
глюкоза 533
жидкость 532
инсулин 533
калий 532—533
фосфат 533—534
осложнения 534
профилактика 534
лактацидоз 94
при диабетическом кетоацидозе 334
метаболический 92—96
анионный интервал 92, 93—96
гипокалиемия 85
компенсаторные механизмы 90
осмоляльный интервал 94—95
при острой почечной недостаточности 306—307
острый 92—93
при утоплении 671
хронический 93
почечный канальцевый 95—96
гиперкалиемический дистальный 95—96
гипокалиемический 95
респираторный 90, 91—92, 97—98
компенсаторные механизмы 90
при хронической почечной недостаточности 314
Ацикловир 341
дозы при почечной недостаточности 722
при герпесе половых органов 375
при поражении глаз вирусом varicella zoster 48—49
АЧТВ — см. Активированное частичное тромбопластиновое время

Бадда—Киари синдром 438
Бактериальные инфекции — см. также Инфекции, вызванные конкретными микроорганизмами
антибактериальные средства 325—338
диарея 401, 402
конъюнктивит 45—46
при СПИДе 384
Бактериемия
гонококковая 372—373
и септический шок 369—370
Бактерии, избыточный рост в тонкой кишке 414—415
Бактериоскопия мазка, окрашенного по Граму 323
синовиальной жидкости 606
спинномозговой жидкости 355—356
Бактериурия 352
Баллонная тампонада, при варикозе пищевода 395
Барбитураты 26—27
взаимодействие с другими препаратами 715
передозировка 697—698
побочное действие 26—27
Баротравма, при искусственной вентиляции 265
Беклометазон
при беременности 732
при бронхиальной астме 278
Белладонна
настойка
при диарее 403
при синдроме раздраженной кишки 420
передозировка 680
Белок
белковые препараты
для парентерального питания 63—64
для энтерального питания 56—57, 58
дефицит 54, 56
ограничение потребления
при нефротическом синдроме 311
при острой почечной недостаточности 306
при хронической почечной недостаточности 312
в плевральном выпоте 297
потери при перитонеальном диализе 318
потребление при сахарном диабете 519
в спинномозговой жидкости, при менингите 356
суточная потребность 54

уровень в моче 710
уровень в сыворотке 707
при энтеральном питании 56–59
Бензатинпенициллин G 326
Бензодиазепины 22, 24–26
при алкогольной абстиненции 653
взаимодействие с другими препаратами 715
при инфаркте миокарда 144
при кардиоверсии 25, 232
передозировка 698
побочное действие 25–26
синдром отмены 24, 26
и флумазенил 698
Бензтропин, при экстрапирамидных нарушениях 685
Беременность
и артериальная гипертония 122
и болезни щитовидной железы 557–558
и кетоацидоз 539
и лекарственные средства 33, 731–733
варфарин и гибель плода 466
и пролактиномы 562
и сахарный диабет 538–539
беременных 515–516, 539
и серповидноклеточная анемия 482
и системная красная волчанка 629
и сифилис 375
и тромбоцитопения 452
Бери-бери 54
Бессонница 24
Бета-адреноблокаторы — см. также отдельные препараты
при аритмиях 221–223
при артериальной гипертонии 112–114, 120
и инфаркте миокарда 148
и бессимптомная гипогликемия 545–546
взаимодействие с другими препаратами 715
при гипертрофической кардиомиопатии 180
при глаукоме, побочное действие 51
дозы 128
при почечной недостаточности 723
при инфаркте миокарда 142
и артериальной гипертонии 148
для вторичной профилактики 155
при наджелудочковой тахикардии 195
побочное действие и меры предосторожности 112–113, 221–222
применение 222
при расслаивающей аневризме аорты 121
при сердечной недостаточности 167
при стенокардии 127–128
и тромболитическая терапия 140
и уровень липидов 105, 113, 578
Бета-адреностимуляторы — см. также Бронходилататоры
при бронхиальной астме 276, 278
ингаляционные, при анафилаксии 669
при инфаркте миокарда 151
передозировка 681
при хронических обструктивных заболеваниях легких 281, 282
Бета-лактамаз ингибиторы 331–332
Бета-лактамные антибиотики 325–332
Бетаметазон 34, 617
Бешенство, иммунизация 728, 729
Бикарбонат
возмещение при потерях через желудочно-кишечный тракт 77
при гиперкалиемии 88
при гиперкалиемическом почечном канальцевом ацидозе 96
при диабетическом кетоацидозе 532
при метаболическом ацидозе 93
при острой почечной недостаточности и ацидозе 306–307
при отравлениях 682
при передозировке антидепрессантов 701
для профилактики мочекислой нефропатии 305
раствор для парентерального введения 74, 75
при сердечно-легочной реанимации 243
при шоке 668
Билирубин 426
при гемолитической анемии 478
непрямой 426
прямой 426
уровень в сыворотке 707
Биохимический анализ крови, основные показатели 707–709

Бисакодил, при запорах 404
Бисфосфонаты, при гиперкалиемии 585–586
Бластомикоз 379
Блеомицин 508
  дозы и побочное действие 505
Блефарит 46–47
Блокаторы H_1-рецепторов – см. Антигистаминные средства
Блокаторы H_2-рецепторов
  при анафилаксии 670
  при беременности 733
  при панкреатите 423
  при полном парентеральном питании 67
  при рефлюкс-эзофагите 405
  при язвенной болезни 394, 408–409
Блокаторы рецепторов гистамина – см. Антигистаминные средства; Блокаторы H_2-рецепторов
Боль
  при герпесе половых органов 375
  головная 655–659
  длительная 19
  при диабетической нейропатии 542
  у онкологических больных 490–491
  при панкреатите 423
  плевральная, при пневмонии 349
  при подагре 608
  почечная колика 321
  при серповидноклеточной анемии 480
  стенокардия 123–124
  устранение – см. Анальгетики
Бородавки 40
  остроконечные кондиломы 40
  подошвенные 40
Ботулизм 663
Брадикардия
  лекарственные средства 189
  остановка кровообращения 246, 247–248
  приступы Морганьи–Эдемса–Стокса 203–204
  реанимационные мероприятия 246
  синусовая 188–189
    при инфаркте миокарда 146
  электрокардиостимуляция 233–234
Бретилий
  при аритмиях, дозы 211
  взаимодействие с другими препаратами 226
  внутривенное введение 719
  дозы при почечной недостаточности 723
  при желудочковой тахикардии 200
  побочное действие и меры предосторожности 226
  применение 226
  при сердечно-легочной реанимации 239
  фармакокинетика 226
Бромокриптин 561–562
Бронхиальная астма 274–279
  лечение приступов 275–277
  постоянное лечение 277–279
Бронхит, хронический 279
Бронхоальвеолярный лаваж
  при интерстициальных заболеваниях легких 292
  при инфильтративных поражениях легких 287–288
  при СПИДе 288–289
Бронходилататоры – см. также Теофиллин; Бета-адреностимуляторы
  при бронхиальной астме 276–277, 278
  при хронических обструктивных заболеваниях легких 281, 282
Бронхоскопия
  при интерстициальных заболеваниях легких 291–292
  при инфильтративных поражениях легких 287–288
  при СПИДе 289
Бронхоспазм – см. Бронхиальная астма; Хронические обструктивные заболевания легких
Брюшной тиф 364
  бактерионосители 364
Буметанид
  при артериальной гипертонии 111
  дозы при почечной недостаточности 724
  при сердечной недостаточности 160
Бурсит 635
  септический 607–608
Буспирон 26
  дозы при почечной недостаточности 725
Бусульфан 507
  дозы и побочное действие 504
Буферы и кислотно-основной баланс 90

Вагинит 375–376
при сахарном диабете 521
Вагиноз бактериальный 376
Ваготомия при язвенной болезни, осложнения 411
Вагусная стимуляция, при наджелудочковой тахикардии 194
Вазодилататоры – см. также Гипотензивные средства; отдельные препараты
при аортальной недостаточности 176
при дилатационной кардиомиопатии 178
при инфаркте миокарда 150
при кардиогенном отеке легких 177
при легочной гипертензии 295
при митральной недостаточности 174
парентеральное введение 163–164
противопоказания
аортальный стеноз 172
гипертрофическая кардиомиопатия 180
прямого действия, при артериальной гипертонии 119
при сердечной недостаточности 163–167
прием внутрь 164–167
при стенокардии 126–127
Вазопрессин – см. также Антидиуретический гормон; Десмопрессин
при болезни фон Виллебранда 458
внутриартериальное введение, при язвенной болезни 393
внутривенное введение, при варикозе вен пищевода 394–395
при гемофилии 457
неадекватная продукция 81–82
при несахарном диабете 84
неэффективность при почечной недостаточности 84
при тромбоцитопатии 455
Вазопрессорные средства – см. также Альфа-адреностимуляторы
при ортостатической гипотонии 29
при шоке 668
Вазоспазм, коронарный 132–133
Вакор, отравление 680
Вакцина пневмококковая
при хронических обструктивных заболеваниях легких 283
Вакцинация – см. Иммунизация
Вальвулопластика, баллонная
аортальная 173
митральная 171
Вальпроевая кислота
при беременности 732
дозы при почечной недостаточности 725
терапевтический уровень 713
Ванкомицин 333
дозы при почечной недостаточности 722
при менингите 357
при перитонеальном диализе 318, 320
побочное действие 333
при псевдомембранозном энтероколите 365
терапевтический уровень 712
при устойчивости к метициллину *Staphylococcus aureus* 333
при эндокардите 360
профилактическое применение 361
Варикоз вен пищевода 394–397
баллонная тампонада 395–396
внутривенное введение вазопрессина 394–395
внутривенное введение октреотида 396–397
операции шунтирования 396
перевязка варикозных узлов 396
склерозирующая терапия 394
трансплантация печени 396
эндоваскулярное шунтирование 397
Варфарин 465–467
дозы при почечной недостаточности 723
при беременности 466, 731
передозировка и антидот 466, 684
побочное действие 466
применение
при дилатационной кардиомиопатии 178
при инфаркте миокарда 143
при митральной недостаточности 173
при митральном стенозе 170
для профилактики тромбоэмболии легочной артерии 285
при тромбозе глубоких вен 463
при тромбоэмболических заболеваниях 462
противопоказания и меры предосторожности 466

применение 466
Васкулит
некротический 631–632
ревматоидный 631
и гломерулонефрит 310
Вегенера гранулематоз 631
и гломерулонефрит 310
Венерические болезни 370–376. См. также отдельные болезни
вагинит 375–376
венерическая лимфогранулема 373–374
ВИЧ и СПИД 382–387
герпес половых органов 375
гонорея 371–373
мягкий шанкр 375
негонококковый уретрит 373
сифилис 374–375
Вено-окклюзивный синдром 438
Венография, при тромбозе глубоких вен 462
Венозные вазодилататоры – см. Нитраты; Нитроглицерин
Венозный тромбоз – см. Тромбоз
Вентиляционная недостаточность 253. См. также Дыхательная недостаточность
Вентиляционно-перфузионное сканирование легких,
при эмболии легочной артерии 283–284
Вентиляция легких, искусственная 259–270
при бронхиальной астме 275–276
гемодинамическое действие 264–265
дыхательный объем 262–263
с измененным соотношением вдоха и выдоха 262
интубация трахеи 254, 257–259
при коме 639
нарушение вентиляционно-перфузионного отношения 253
объем легких в конце выдоха 265
осложнения 258–259, 264–266
баротравма 265
высокое давление в дыхательных путях 264
нарушения дыхания 264
уменьшение дыхательного объема 264
отвыкание от респиратора 267
пиковое давление в дыхательных путях 273
питание 263–264
показания 259–260, 261
положительное давление в конце выдоха 263
применение миорелаксантов 263
применение седативных средств 263
режимы вентиляции
вспомогательная управляемая 260
высокочастотная 262
с измененным соотношением вдоха и выдоха 262
с перемежающимся положительным давлением 256
поддержки давления 261, 262, 268–269
прерывистая принудительная 260, 267
раздельная 262
при респираторном дистресс-синдроме взрослых 286
при сердечно-легочной реанимации 236–237, 241
при тепловом ударе 674
трахеостомия 257–258
при утоплении 671
при хронических обструктивных заболеваниях легких 281
частота дыхания 262–263
экстубация 269–270
Вентрикулография, изотопная
при инфаркте миокарда 137
при стенокардии 124–125
Вентури маска 280
Верапамил
при аритмиях 227–228
дозы 211
при артериальной гипертонии 106–107
взаимодействие с другими препаратами 228, 715
при гипертрофической кардиомиопатии 180
дозы при почечной недостаточности 722
при мерцательной аритмии 196
при митральном стенозе 170
при наджелудочковой тахикардии 194–195
побочное действие и меры предосторожности 227–228

при политопной предсердной тахикардии 199
препараты и дозы 228
применение 227
при сердечной недостаточности 167–168
при синдроме WPW 206
при стенокардии 129
при трепетании предсердий 198
фармакокинетика 227
Вертебробазилярная недостаточность 646
Верхняя полая вена, сдавление 500
Вес
взвешивание, для оценки задержки и потери жидкости 75
похудание при панкреатите 423
снижение
при артериальной гипертонии 101
при гиперлипидемии 578
при сердечной недостаточности 158
Ветряная оспа
лечение ацикловиром 341
меры защиты 730
фон Виллебранда болезнь 458
приобретенная 461
фон Виллебранда фактор, исследование 447
Вильсона болезнь 437
Винбластин 509
антидот 512
дозы и побочное действие 505
Винкристин 508–509
антидот 512
при аутоиммунной тромбоцитопении 451
дозы и побочное действие 505
при тромботической тромбоцитопенической пурпуре 453
Вирилизация и гирсутизм 562–564
Вирус иммунодефицита человека 382–387. См. также СПИД
СПИД-ассоциированный комплекс 382
тромбоцитопения 452
число CD4-лимфоцитов 382, 383
Вирусные инфекции – см. также Инфекции, вызванные конкретными микроорганизмами
артрит 607
гепатотропные вирусы 427–433
герпес – см. Герпес простой
диарея 401, 402
и иммунодефицит – см. Вирус иммунодефицита человека
конъюнктивит 45
противовирусные средства 340–343
дозы при почечной недостаточности 721–722
Височный артериит 632
Витамин A 54
при первичном билиарном циррозе 436
при синдроме нарушенного всасывания 414
суточная потребность 54
Витамин B_1 54. См. также Тиамин
Витамин B_2 54
Витамин B_3 54
Витамин B_5 54
Витамин B_6 54. См. также Пиридоксин
Витамин B_7 54
Витамин B_9 54. См. также Фолиевая кислота
Витамин B_{12} 54
дефицит 472–473
и мегалобластная анемия 472–473
и пострезекционная анемия 411
при синдроме нарушенного всасывания 414
применение 473
уровень в сыворотке 707
Витамин C 54
при талассемии 476
Витамин D 54, 582. См. также Кальцитриол
гипервитаминоз 591
лечение 589
дефицит
при нарушении всасывания 599, 600
и остеомаляция 599–600
после резекции желудка 411
применение
при гипокальциемии 591
при гипопаратиреозе 590–591
и гиперкальциемия 591
при синдроме нарушенного всасывания 414
при остеомаляции 600
при первичном билиарном циррозе 436
при почечной остеодистрофии 315
и уровень фосфора 592
Витамин E 54

Витамин K 54
дефицит 459
препараты 459–460
применение
при молниеносной печеночной недостаточности 432
при первичном билиарном циррозе 436
при передозировке варфарина 466, 684
при синдроме нарушенного всасывания 414
при хронических болезнях печени 442
Витамины – см. также отдельные витамины
при полном парентеральном питании 67
при синдроме нарушенного всасывания 414
ВИЧ-инфекция – см. Вирус иммунодефицита человека
Вклинение головного мозга 640
Внеклеточная жидкость 76
гипегидратация 78–79
при гиперкалиемическом почечном канальцевом ацидозе 96
дегидратация 76, 78
и уровень натрия в сыворотке 76–84
Внутренние органы, трансплантация – см. отдельные органы; Трансплантация
Внутриартериальная баллонная контрпульсация – см. Контрпульсация, внутриаортальная баллонная
Внутриартериальная инфузия вазопрессина 393
при химиотерапии 504
Внутрибольничные инфекции
при искусственной вентиляции 266
пневмония 350
септицемия 369
Внутривенное введение препаратов и дозы 74, 75, 719–720
при химиотерапии 504
Внутрисуставные инъекции 602–605
при ревматоидном артрите 616
Внутричерепное давление, повышение 640–641
Вода – см. также Внеклеточная жидкость; Жидкость
водная интоксикация 82
общая вода организма 76
ограничение при асците 440
потери через желудочно-кишечный тракт 76
скрытые потери 75–76
суточная потребность 75
Водная нагрузка 303
Волчаночные антикоагулянты 462
Вольфа–Паркинсона–Уайта синдром – см. WPW синдром
Воротной вены тромбоз 438
Воспалительные заболевания кишечника 415–419
и артрит 624
полное парентеральное питание 65
Восстановление коронарного кровотока при инфаркте миокарда 139–142
Время кровотечения 447, 711
Вульвовагинит при сахарном диабете 521
Выпот – см. Перикарда болезни; Плевральный выпот
Высокочастотная вентиляция 262
Высотная болезнь 677–678
WPW синдром 193, 205–207
лечение 206–207

Газы артериальной крови – см. Артериальной крови газы
Галлия нитрат 587
Галоперидол 28
при делирии и деменции 28
дозы при почечной недостаточности 725
при отравлении фенциклидином 694
передозировка 680, 695
Галотан, гепатотоксическое действие 434
Гальцинонид 34
Ганцикловир 341–342
дозы при почечной недостаточности 722
при цитомегаловирусной инфекции 383–384
Гаптоглобин, уровень в сыворотке 707
Гарриса–Бенедикта уравнение основного обмена 736
Гастроскопия
при желудочно-кишечном кровотечении 391–392

лечебная, при язвенной болезни 392
при отравлении щелочами 688
и склерозирующая терапия при варикозе вен пищевода 394
при язве желудка 407—408
Гастростомический зонд 60
Геймлиха прием 237, 666
Гейнца тельца, при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы 483
Гемартроз, при гемофилии 458
Гематокрит 468, 711
при желудочно-кишечном кровотечении 390
Гематома
субдуральная 642
эпидуральная 642
Гематурия
при гломерулонефропатиях 308
при почечнокаменной болезни 320
Гемоглобин 468
гликозилированный, при сахарном диабете 518, 531, 537
доставка кислорода к тканям 253—254
норма 711
при серповидноклеточной анемии 480
Гемоглобинопатии 474—476, 480—482
Гемоглобинурия, пароксизмальная ночная 483
холодовая 479
Гемодиализ 316—317
при отравлениях 683
метиловым спиртом 691
салицилатами 696
Гемодинамики мониторинг — см. также Легочная артерия, катетеризация
при желудочно-кишечном кровотечении 389—390
в периоперационном периоде 41
при преренальной азотемии 303
Гемолиз — см. также Гемолитическая анемия
внутрисосудистый 478
поражение почек 304
при трансфузионных реакциях 486, 487—488
внесосудистый 478
Гемолитико-уремический синдром 453
при лечении митомицином С 508
Гемолитическая анемия 478—480. См. также Гемолиз
аутоиммунная 478—479
лекарственная 479—480
метилдофа 115
с неполными тепловыми агглютининами 478—479
с полными холодовыми агглютининами 479
механическая 483—484
микроангиопатическая 484
при наследственной недостаточности эритроцитарных ферментов 483
наследственный микросфероцитоз 483
пароксизмальная ночная гемоглобинурия 483
Геморрагическая лихорадка, меры защиты 730
Геморрой 421
Гемосорбция, при отравлениях 683
антидепрессантами 701
барбитуратами 698
фосфорорганическими соединениями 694
Гемостаз, исследование 444—449. См. также Свертывание крови
Гемофилия 455—458
дефицит фактора VIII 455
дефицит фактора IX 455
кровотечения 457
лечение 455—457
Гемофильтрация, постоянная артерио-венозная 319
Гемохроматоз, поражение печени 437
Гемфиброзил 581
дозы при почечной недостаточности 725
Гендерсона—Гассельбальха уравнение 91
Гентамицин 335
дозы при почечной недостаточности 721
терапевтический уровень 712
Гепарин 464—465
антидот 465
внутривенное введение 464—465
при диссеминированном внутрисосудистом свертывании 460
дозы при почечной недостаточности 723
при инфаркте миокарда 143
кардиогенная эмболия 647

при коме 640
обратимость антикоагулянтного действия 465
в периоперационном периоде 44
подкожное введение 465
противопоказания 463
для профилактики тромбоэмболии 462
при тромбозе глубоких вен 463
при тромболитической терапии 140
тромбоцитопения 465
при тромбоэмболии легочной артерии 285
Гепатит
алкогольный 434–435
аутоиммунный 439
вирусный 427–433
A 427
B 427–428
C 428
D 428–429
E 429
ни A ни B 429
вторичная профилактика 429, 431, 432
иммунизация 727
первичная профилактика 429
лечение 432
хронический 433
активный 433
аутоиммунный 439
гранулематозный 437
Гепатотропные яды 433–434
ацетаминофен 683, 686
изониазид 339
метилдофа 115
Героин, отравление 680, 694
Герпес простой, инфекции
кератит 46
лечение
ацикловиром 341
ганцикловиром 341–342
фоскарнетом 342
половых органов 375
при СПИДе 384
эзофагит 407
энцефалит 358
Гидралазин
при артериальной гипертонии 117–118
дозы при почечной недостаточности 724
при митральной недостаточности 174
при сердечной недостаточности 166
Гидрокортизон 617. См. также Глюкокортикоиды
Гидроксиапатит, при апатитной болезни 608
Гидроксизин 34
взаимодействие с меперидином 22
5-Гидроксииндолуксусная кислота, уровень в моче 711
Гидроксимочевина 509
дозы и побочное действие 505
при первичном тромбоцитозе 454
17-Гидропрогестерон, уровень в сыворотке 710
Гидроксипролин, уровень в моче 710
Гидроксихлорохин
побочное действие 621
при ревматоидном артрите 621
при системной красной волчанке 625–626
Гидроморфон 22
Гидрофлуметиазид 111
Гидрохлортиазид – см. также Диуретики; Тиазидные диуретики
при артериальной гипертонии 111
при сердечной недостаточности 160
Гийена–Барре синдром 662–663
Гиосциамин 420
Гиперальдостеронизм 570
Гипервентиляция
при повышении внутричерепного давления 641
и респираторный алкалоз 98
Гипергликемия – см. также Сахарный диабет
и гипонатриемия 79
гликозилированный гемоглобин, мониторинг 518
при лечении глюкокортикоидами 627
при перитонеальном диализе 318
при полном парентеральном питании 70
предрасполагающие факторы 516
при сахарном диабете – см. Сахарный диабет
Гиперемия глаза 45–46
Гиперкалиемия 87–89
при гемотрансфузии 488
при диабетической нефропатии 543
лечение 88–89
при лечении калийсберегающими диуретиками 110

при острой почечной недостаточности 306
при почечном канальцевом ацидозе 95–96
псевдогиперкалиемия 88
Гиперкальциемия 582–589
при злокачественных новообразованиях 501
лечение 585–589
длительное 587–589
неотложное 587
Гиперкальциурия и почечнокаменная болезнь 321–322
Гиперкапния
при лечении кислородом 280
при полном парентеральном питании 72
Гиперлипидемия 572–581. См. также Холестерин
выявление и оценка 572–574
и гипонатриемия 80
диагностика 574–576
диета 576–577
лекарственные средства 579–581
лечение 576–581
при лечении гипотензивными средствами 105
при нефротическом синдроме 311
семейная смешанная 574–575
факторы риска ишемической болезни сердца 573
Гиперлипопротеинемия семейная 574
Гипермагниемия 594–595
Гипернатриемия 82–84
Гипероксалурия, при почечнокаменной болезни 322
Гиперосмолярный синдром некетоацидотический, при сахарном диабете 537
при энтеральном питании 61
Гиперпаратиреоз
и гиперкальциемия 583
лечение 587–588
при почечной остеодистрофии 314
и почечнокаменная болезнь 322
Гиперпролактинемия 559–562
Гиперспленизм 454
Гипертироксинемия эутиреоидная 556
Гипертонический криз 118
лечение 118–121
при лечении ингибиторами моноаминоксидазы 31
Гипертония – см. Артериальная гипертония; Легочная гипертензия; Гипотензивные препараты
Гипертриглицеридемия 575
лечение 576–581
Гипертрофическая кардиомиопатия 179–180
Гиперурикемия – см. Мочевая кислота
Гиперфосфатемия 592
коррекция при почечной остеодистрофии 314, 315
при почечной недостаточности острой 306
хронической 312
Гиперхиломикронемия 575
Гиперхолестеринемия 574–581
Гиперчувствительность, реакции
анафилаксия 669–670
интерстициальный нефрит 305
конъюнктивит 45–46
на лекарственные средства
аллопуринол 611
инсулин 526
пенициллины 325–328
десенсибилизация 326
сульфаниламиды 336
сульфасалазин 416
цефалоспорины 328
поражение печени 434
Гипоальдостеронизм 96
Гиповолемический шок 183–184
Гипогликемия
бессимптомная 545–546
голодания 546
при инсулинотерапии 526
лечение глюкагоном 545
при лечении производными сульфонилмочевины 522
при полном парентеральном питании 71–72
реактивная 546
при сахарном диабете 544–546
спонтанная 546
Гипогонадизм 564–566
Гипокалиемия 85–87
при гипомагниемии 595
лечение 86
при лечении тиазидами 110
при почечном канальцевом ацидозе 95
Гипокальциемия 589–591
при гиперфосфатемии 592

при гипомагниемии 595
диагностика 590
длительное лечение 590—591
клинические проявления 589—590
неотложное лечение 590
после паратиреоэктомии 588
Гипоксемия 251—252
при вдыхании удушающих газов 703
лечение кислородом 256—257
при отравлении угарным газом 703—704
при респираторном дистресс-синдроме взрослых 286
при тепловом ударе 674
Гиполипидемические препараты 579—581
дозы при почечной недостаточности 725
Гипомагниемия 595
и гипокальциемия 590
Гипонатриемия 79—82
при искусственной вентиляции 266
Гипопаратиреоз
и гипокальциемия 589
лечение 590—591
после тиреоэктомии 553
Гипопитуитаризм 559
Гипотензивные средства 106—118
при беременности 732
влияние на уровень липидов 105
при гипертоническом кризе 118—121
дозы при почечной недостаточности 722, 723, 724
синдром отмены 104—105
Гипотензия — см. Артериальная гипотония
Гипотермические обертывания 18
Гипотермия 675—677
при гемотрансфузии 488
диагностика 675
лечение 676—677
остановка кровообращения 675
при утоплении 671
Гипотиреоз 547—549
при беременности 557—558
гипонатриемия 82
и заболевания сердца 548—549
при лечении амиодароном 224—225
микседематозная кома 549
срочная заместительная терапия 548
Гипотироксинемия эутиреоидная 556
Гипофиз
аденомы
секретирующие пролактин 560—561
лечение 561—562
при акромегалии 558—559
при гиперпролактинемии 559—562
при гипопитуитаризме 559
нарушения функции аденогипофиза 558—559
сниженная секреция АКТГ 566, 567
Гипофосфатемия 592—594
при диабетическом кетоацидозе 533—534
при экстубации 270
Гипоцитратурия и почечнокаменная болезнь 322
Гирсутизм 562—564
Гистоплазмоз 379
при СПИДе 385—386
«Глаза куклы», тест при коме 638
Глазные симптомы 44—51
гиперемия 45—46
глазной протез, уход 47
глаукома 48
исследования 44—45
при ишемии головного мозга 646
при коме 637—638
конъюнктивит 45—46
при лечении
амиодароном 224
гидроксихлорохином 621
глюкокортикоидами 628
контактные линзы 47
лекарственные средства 49—50
побочное действие 51
наружных отделов и век 46—47
при нарушениях иммунитета 48—49
отек зрительного нерва 49
повреждение роговицы 46
предоперационное обследование 51
ретинит 48. См. также Сетчатки поражение
при сахарном диабете 541—542
при серповидноклеточной анемии 481
при травме 47—48
Глаукома, лечение 48
побочное действие 51
Глибурид 523
Гликозиды — см. Дигоксин
Гликоли, отравление 691—692
Глипизид 523

дозы при почечной недостаточности 723
Гломерулонефрит
идиопатический быстропрогрессирующий 309–310
мембранозно-пролиферативный 309
Гломерулонефропатии 308–311
болезнь анти-БМК антител 310
болезнь минимальных изменений 308
идиопатический быстропрогрессирующий гломерулонефрит 309–310
мембранозная 309
мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит 309
нефротический синдром 311
при системной красной волчанке 310
при системных васкулитах 310
фокально-сегментарный гломерулосклероз 308–309
Гломерулосклероз, фокально-сегментарный 308–309
Глутамилтранспептидаза, активность в сыворотке при болезнях печени 426
Глюкагон
при анафилаксии 670
при гипогликемии 545
Глюкоза
при гиперкалиемии 88–89
при гипогликемии 545
при диабетическом кетоацидозе 533
при коме 639
мониторинг, при сахарном диабете 517–518
при перитонеальном диализе 318
питательная ценность 62
в плевральном выпоте 297
в растворах для внутривенного введения 74, 75
с аминокислотами 69
в спинномозговой жидкости, при менингите 356
уровень в плазме 707
при сахарном диабете 517–518
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы недостаточность 483
Глюкокортикоиды
при адреналовом кризе 567–568
при анафилаксии 670
при анкилозирующем спондилите 624
при аутоиммунной гемолитической анемии 479
при аутоиммунной тромбоцитопении 451
при болезни анти-БМК антител 310
при офтальмопатии Грейвса 554
при болезни Крона 418
при болезни минимальных изменений 308
при бронхиальной астме 276–277, 278
при быстропрогрессирующем гломерулонефрите 309–310
при височном артериите 632
влияние на показатели функции щитовидной железы 557
внутривенная пульс-терапия 626
внутрисуставное введение 603, 616
при гиперкальциемии 586
при гранулематозе Вегенера 310
при дерматомиозите 633
дозы при почечной недостаточности 725
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 293
избыток 569
при ишемической нейропатии зрительного нерва 49
местное применение 34–35
при миастении 659
при недостаточности коры надпочечников 567–568
при некротическом васкулите 631
при неспецифическом язвенном колите 416–417
отмена 569
в периоперационном периоде 44, 568
побочное действие 626–628
при повышении внутричерепного давления 641
при подагре 610–611
при полимиозите 633
препараты 617
для профилактики головной боли 659
при псориазе 37–38
при ревматической полимиалгии 632
при ревматоидном артрите 615–616
режим приема через день 615–616
при саркоидозе 293

при системной красной волчанке 626–628
и поражении почек 310
при склеродермии 631
при фокально-сегментарном гломерулосклерозе 308–309
при хроническом активном гепатите 433
при хронических обструктивных заболеваниях легких 281, 282
Глютеновая энтеропатия 413
Глютетимид, отравление 699
Говелла–Жолли тельца, при серповидноклеточной анемии 480
Голова и шея, злокачественные новообразования 494–495
Головная боль 655–659
вторичная 656–657
лечение 657–659
первичная 655–656
при субарахноидальном кровоизлиянии 650
Головной мозг
абсцесс 357–358
метастазы 499
отек
высотный 678
при диабетическом кетоацидозе 534
при инсульте 649
при утоплении 671
«Голодания костей» синдром 588
Голосовые складки, отек после экстубации 269
Гонадотропных гормонов стимуляторы, при злокачественных новообразованиях 509–510
Гонорея 371–373
аноректальная 372
артрит 607
диагностика 371
диссеминированная инфекция 372–373
конъюнктивит 46
лечение 371–373
сальпингит 372
острый уретральный синдром 352–353
устойчивость к антимикробным средствам 371
фарингит 372
эпидидимит 355
Гормоны – см. также Эндокринная система, болезни; отдельные препараты
при злокачественных новообразованиях 509–511
при раке молочной железы 491–492
уровни в сыворотке 709–710
Горная болезнь, острая 677–678
Гортани отек, при анафилаксии 669
Госерелин 510
Гранулоцитоз, при злокачественных новообразованиях 501–502
Гранулоциты, общий анализ крови 712
Грейвса болезнь 550
лечение радиоактивным йодом 551–552
офтальмопатия 554
Грибковые инфекции 379–381. См. также Инфекции, вызванные конкретными микроорганизмами
артрит 607
диссеминированная 380
катетерная 380
кожи 39
противогрибковые средства 343–345
дозы при почечной недостаточности 722
при СПИДе 385–386
эндокардит 363
Грибы, отравление 681
Гризеофульвин 39
взаимодействие с другими препаратами 715
Грипп 348
лечение амантадином 340–341
иммунизация 727
при хронических неспецифических заболеваниях легких 283
Гуаифенезин, при беременности 732
Гуанадрел 116
Гуанетидин 116
Гуанфацин, дозы при почечной недостаточности 724
Гудпасчера синдром 295, 310

Давление заклинивания легочной артерии – см. Легочная артерия, катетеризация, давление заклинивания
Дакарбазин 507

антидот 512
дозы и побочное действие 504
Дактиномицин 505
Даназол 452
Даунорубицин 508
антидот 512
дозы и побочное действие 505
Двенадцатиперстной кишки язва 408
ДВС – см. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
Двуокись углерода – см. Углекислый газ
Дегидроэпиандростерон-сульфат при гирсутизме 563
Дегтя препараты 37
Дезипрамин 27
передозировка 700–701
терапевтический уровень 713
Дезоксиметазон 34
Декортикация легких 299
Дексаметазон 617
при высотной болезни 678
при недостаточности коры надпочечников 568
при повышении внутричерепного давления 641
при эпидуральных метастазах 644
Декстроамфетамин 31
Делирий 653–654
алкогольный 653–654
лечение 28
Дельта-аминолевулиновая кислота, уровень в моче 711
Деменция
диализная 317
лечение 28
Демпинг-синдром 411
Денверский шунт, при асците 441
Депрессия
антидепрессанты 29–31
дозы при почечной недостаточности 725
головная боль 657
электросудорожная терапия 32
Дерматит
при лечении пеницилламином 620
при лечении препаратами золота 619
лимфостатический 37
острый 36–37
себорейный 37
хронический 37
экзематозный 36–37
Дерматомиозит 633–634, 663
паранеопластический 501
Дерматофитии 39
Десенсибилизация
при аллергии к инсулину 526
при гиперчувствительности к пенициллину 326
Десмопрессин – см. также Вазопрессин
при болезни фон Виллебранда 458
при несахарном диабете 84
при тромбоцитопатии 455
Десонид 34
Дефероксамин
при передозировке препаратов железа 684
при талассемии 476
Дефибрилляция, электрическая
имплантируемый дефибриллятор 201
при желудочковой тахикардии 201
и наружная дефибрилляция 241
при полиморфной желудочковой тахикардии 203
наружная 241
автоматическая 244
ДЗЛА – см. Легочная артерия, катетеризация, давление заклинивания
Диабет – см. Несахарный диабет; Сахарный диабет;
Диабетический кетоацидоз 531–534
Диазепам 22
при алкогольной абстиненции 653
дозы при почечной недостаточности 725
при отравлении фенциклидином 694
передозировка 698
противосудорожное действие 651–652
при эпилептическом статусе 25
Диазоксид 546
Диализ
гемодиализ 316–317
осложнения 316–317
гемофильтрация, постоянная артерио-венозная 319
при гиперкалиемии 89
при гиперфосфатемии 592
при острой почечной недостаточности 307
при отравлениях 683, 691, 692
метанолом 691
салицилатами 696

этиленгликолем 692
перитонеальный 317–318
осложнения 318
постоянный амбулаторный 317
при системной красной волчанке 629
при сердечной недостаточности 158
при хронической почечной недостаточности 316–319
Диарея 400–403
антидиарейные препараты 402–403
при бактериальных инфекциях 401, 402
после ваготомии 411
при вирусных инфекциях 401, 402
при кишечных инфекциях 363
лекарственная 401
при химиотерапии 504–505, 513
осмотическая 401–402
при непереносимости лактозы 413
острая 401
при протозойной инфекции 401
путешественников 365
при сахарном диабете 543
секреторная 402
при СПИДе 402
электролиты в диарейной жидкости 77
при энтеральном питании 61
Диастолическая функция, нарушение
при артериальной гипертонии 104
при гипертрофической кардиомиопатии 179
Дивертикулез 419
желудочно-кишечное кровотечение 399
Дивертикулит 419–420
Дигидроэрготамин, при головной боли 658
Дигоксин 160–163
при аортальном стенозе 172
взаимодействие с другими препаратами 161, 715
с верапамилом 228
с хинидином 210
интоксикация 161–163
антидот 162–163, 684
и β-адреноблокаторы 222
при мерцательной аритмии 196
при митральной недостаточности 174
при наджелудочковой тахикардии 195
насыщение 161
при политопной предсердной тахикардии 199
при почечной недостаточности 723
в предоперационном периоде 41
противопоказания 161
при сердечной недостаточности 160–163
и инфаркте миокард 149
при синдроме WPW 206
терапевтический уровень 713
при трепетании предсердий 198
Дидезоксицитидин 343
Диета – см. Питание; Питание лечебное; Питание полное парентеральное
Дизентерия
амебная 365
бактериальная 364
Дизопирамид 213–214
взаимодействие с другими препаратами 213
дозы 202
при почечной недостаточности 723
при желудочковой тахикардии 201
при мерцательной аритмии 197
побочное действие и меры предосторожности 213
при предсердной экстрасистолии 189
применение 213
терапевтический уровень 713
фармакокинетика 214
Диклоксациллин 327
дозы при почечной недостаточности 721
Диклофенак 609
Дилтиазем 107, 129
при артериальной гипертонии 107
дозы при почечной недостаточности 722
при инфаркте миокарда 142–143
при сердечной недостаточности 167–168
при стенокардии 129
при тиреотоксикозе 551
Димеркапрол, при отравлениях 684
Диоксибензон 35
Дипиридамол
для диагностики ишемической болезни сердца 125
дозы при почечной недостаточности 726

Дисбеталипопротеинемия 575
Дискинезия поздняя, при лечении нейролептиками 29
Диспепсия
  неязвенная 412
  после резекции желудка 411
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание 370, 460
Дистонические реакции, острые 29
Дисульфирам
  взаимодействие с другими препаратами 715
  при беременности 733
Дисфагия, при эзофагите 404
Диурез
  постобструктивный 303
  форсированный щелочной
    при отравлениях 682–683
    при передозировке салицилатов 696
Диуретики – см. также отдельные препараты
  при аортальном стенозе 172
  при артериальной гипертонии 109–112
  при асците 441
  при гемолитических трансфузионных реакциях 487
  при гиперкальциемии 585
  при гипертрофической кардиомиопатии 180
  дозы при почечной недостаточности 724
  калийсберегающие 110–112, 159, 160
  при митральной недостаточности 174
  при митральном стенозе 170
  при нефротическом синдроме 311
  при отравлениях 682
  петлевые 110, 159, 160
  при пренальной азотемии 303
  тиазидные 109–110, 159, 160
    взаимодействие с другими препаратами 717
    при почечнокаменной болезни 321
    и уровни липидов 578
Дифенгидрамин
  при анафилаксии 670
  при зуде 34
  при экстрапирамидных нарушениях 29, 685
Дифеноксилат, при диарее 403
Дифлунизал 609
Дифтерия
  иммунизация 727
  изоляция 730
  фарингит 347–348
Дициклomин 420
Диэтиленгликоль, отравление 691–692
Диэтилстильбэстрол 509
ДКА – см. Диабетический кетоацидоз
Добутамин
  для внутривенного введения и дозы 719
  при инфаркте миокарда 151
  при сердечной недостаточности 168–169
  при шоке 668
Дозированные аэрозоли, при бронхиальной астме 276
Доксазозин
  при артериальной гипертонии 117
  дозы при почечной недостаточности 724
  при сердечной недостаточности 167
Доксепин 27
  дозы при почечной недостаточности 725
  передозировка 700–701
Доксициклин 334
  дозы при почечной недостаточности 722
  как склерозирующее средство, при плевральном выпоте 299
Доксорубицин 508
  антидот 512
  дозы и побочное действие 505
Докузат 403–404
Дополнительные пути проведения 193
  деструкция 207
  скрытые 192, 205
  явные 193
Дофамин
  при асците 441
  влияние на показатели функции щитовидной железы 557
  для внутривенного введения и дозы 719
  при инфаркте миокарда 151
  при постреанимационном лечении 249
  при сердечной недостаточности 168
  уровень в моче 711
  при шоке 668

Дресслера синдром 154
Дуплексное сканирование в диагностике тромбоза глубоких вен 463
Дым, вдыхание 705–706
Дыхание – см. также Дыхательная недостаточность; Дыхательные пути
  угнетение
    бензодиазепинами 26
    наркотическими аналгетиками 23
  функциональные исследования
    при бронхиальной астме 274
    при интерстициальных заболеваниях легких 291
    в предоперационном периоде 43
    при хронических обструктивных заболеваниях легких 280
Дыхательная недостаточность 251–273
  при бронхиальной астме 275
  вентиляционная недостаточность 253
  гипоксемическая недостаточность 251–253
  диагностика 251
  доставка кислорода к тканям 253–254
  интубация трахеи 257–258
    осложнения 258–259
  искусственная вентиляция 254, 256, 259–270
  лечение кислородом 254–255
  мониторинг дыхания и кровообращения 270–273
  обеспечение проходимости дыхательных путей 256
  патогенез 251–254
  принципы лечения 254–257
  пульс-оксиметрия 272
  трахеостомия 257–258
  при хронических обструктивных заболеваниях легких 280
Дыхательные пути
  инфекции 347–348
  обструкция
    острая 665–667
      прием Геймлиха 666
    при экстубации 269–270
  обеспечение проходимости
    при анафилаксии 669
    при дыхательной недостаточности 256
    при желудочно-кишечном кровотечении 390
    интубация трахеи и трахеостомия 257–259
    при отравлении щелочами 688
    при сердечно-легочной реанимации 236–237, 241–242
Дыхательный объем 262–263, 264
Дыхательных мышц усталость 253, 270

Еюностомический зонд для энтерального питания 60

Жаропонижающие средства 18
Железа декстран 472
Железо
  насыщение трансферрина 707
  передозировка 680
    антидот 684
  при полном парентеральном питании 66
  препараты 471–472
    при нарушенном всасывании 414
  связывающая способность 707
    при анемии на фоне хронического заболевания 474
    при железодефицитной анемии 471
  суточная потребность 55
  хелирующие средства, при талассемии 476
Железодефицитная анемия 55, 470–472
  диагностика 470–471
  лечение 471–472
Желтуха
  при лечении нейролептиками 29
  при холестазе 435
Желудок
  ангиодисплазия 397–398
  гастростомический зонд 60
  при отравлении щелочами 688
  парез 412–413
    при сахарном диабете 544
  промывание
    при желудочно-кишечном кровотечении 391
    при отравлениях 682
    при передозировке антидепрессантов 701
  рак 492

стеноз антрального отдела при язвенной болезни 410
удаление содержимого
при отравлении углеводородами 692
при передозировке барбитуратов 698
язвенная болезнь 407–408
пострезекционные осложнения 411
Желудочковая тахикардия 199–201, 203
без пульса 239, 245
при инфаркте миокарда 145
кардиоверсия 230
при кардиомиопатиях 178, 180
лечение 200–201, 203
амиодарон 224
бретилий 226–227
лидокаин 215
флекаинид 220
полиморфная 201, 203
приступы Морганьи–Эдемса–Стокса 203–204
программируемая электрическая стимуляция 207–208
профилактика 210
реанимационные мероприятия 239
устойчивая 245–247
электрокардиографические признаки 199
Желудочковые аритмии
аритмогенное действие препаратов
амиодарона 225
класса Ia 209
класса Ic 219
при гипертрофической кардиомиопатии 179–180
при гликозидной интоксикации 162
желудочковая тахикардия 199–201, 203
имплантируемый дефибриллятор 201
при инфаркте миокарда 145
кардиоверсия 200, 245
полиморфная желудочковая тахикардия 201, 203
и приступы Морганьи–Эдемса–Стокса 203–204
программируемая электрическая стимуляция 207–208
сложные, при дилатационной кардиомиопатии 178
показания к лечению 190–191
экстрасистолия 190–191
показания к лечению 190–191
при инфаркте миокарда 145
в периоперационном периоде 41
подавление 210
Желудочковый шунт и менингит 357
Желудочно-кишечное кровотечение 388–399
при ангиодисплазии 397–398, 399
при аорто-кишечном свище 397
при варикозе вен пищевода 394–397
из верхнего отдела 391–398
диагностика 388–389, 390–391
интенсивная терапия 389–390
при искусственной вентиляции 266
исследование кала 390
из нижнего отдела 398–399
при острой почечной недостаточности 307
при синдроме Меллори–Вейсса 397
из стрессовой язвы 397
установка назогастрального зонда 391
при язвенной болезни 392–394
Желудочно-кишечный тракт, болезни 400–423
возмещение жидкости и электролитов 77
воспалительные заболевания кишечника 415–419
при гиперкальциемии 584
дивертикулез 419
дивертикулит 419–420
желчнокаменная болезнь 423–424
злокачественные новообразования 492–493
кишечные инфекции 363–366
при лечении нестероидными противовоспалительными средствами 614–615
при лечении препаратами золота 619
непроходимость кишечника, при болезни Крона 419
панкреатит 421–423
парез желудка 412–413
синдром нарушенного всасывания 413–415
синдром раздраженной кишки 420
при склеродермии 630
тошнота и рвота 400
эзофагит 404–407
язвенная болезнь 407–412

Желчнокаменная болезнь 423—424
при полном парентеральном питании 72
при серповидноклеточной анемии 482
Желчные кислоты 426
Желчный пузырь, болезни
желчнокаменная болезнь 423—424
при серповидноклеточной анемии 482
при полном парентеральном питании 72
холецистит 424
Женские половые органы, злокачественные новообразования 494
Жидкость
возмещение 75—76
инфузия
при алкогольной абстиненции 654
при анафилаксии 669
при гиперкальциемии 585
при диабетическом кетоацидозе 531
при кишечных инфекциях 363
при коме 639
при некетоацидотическом гиперосмолярном синдроме 537—538
при острой почечной недостаточности 305—306
при панкреатите 422
при преренальной азотемии 304
растворы 74, 75
при септическом шоке 370
при шоке 184, 668
ограничение
при аортальной недостаточности 175
при асците 441
при сердечной недостаточности 158
при синдроме неадекватной продукции антидиуретического гормона 82
при хронической почечной недостаточности 313
Жирные кислоты
дефицит 55
при полном парентеральном питании 65—66, 734
Жиры
при гиперлипидемии 576—577
жировые эмульсии 62—63
побочное действие 63
нарушение всасывания 413
при сахарном диабете 519—520
энергетическая ценность 62
ЖТ — см. Желудочковые аритмии

Забрюшинные опухоли 496
Запоры 403—404
Застойная сердечная недостаточность — см. Сердечная недостаточность
«Захода солнца» синдром 28
Защитные кремы 35
Зидовудин 342—343
дозы при почечной недостаточности 722
при СПИДе 383
Злокачественные новообразования
и болевой синдром 490—491
крови 496—499
лечение
при гиперкальциемии 589
гормональное 509—511
общие принципы 490
симптоматическое 490
токсическое действие лучевой терапии 514
химиотерапия 502—514. См. также Химиотерапия
эффективность 490
надпочечников 570—571
неизвестной первичной локализации 496
при неспецифическом язвенном колите 417—418
осложнения 499—502
выпоты 500
гиперкальциемия 501, 583
гипертрофическая остеоартропатия 502
гломерулонефропатии 502
изменение состава крови 501—502
лихорадка 502
метаболические 501
метастазы в головной мозг 499
метастазы в кости 502
нервно-мышечные 501
обсеменение мозговых оболочек 499
паранеопластические синдромы 500—502
сдавление верхней полой вены 500

сдавление спинного мозга 499–500
при СПИДе 289, 387
стадия заболевания и степень злокачественности 490
Зоб, многоузловой 555–556
токсический 550
Золлингера–Эллисона синдром 411–412
Золото, препараты
антидот 684
при ревматоидном артрите 617–620
Зрачки
при коме 637
расширение под действием препаратов 50
Зрение
нарушения при сахарном диабете 542
потеря
внезапная 44
при нейропатии зрительного нерва 49
Зрительный нерв
неврит 49
при лечении этамбутолом 340
отек соска 49
Зуд 33–34
при первичном билиарном циррозе 435
при почечной остеодистрофии 314

Ибупрофен 609
взаимодействие с другими препаратами 716
дозы при почечной недостаточности 724
ИВЛ – см. Вентиляция легких, искусственная
Идиовентрикулярный ритм, ускоренный, при инфаркте миокарда 145
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура 451, 452
Изокарбоксазид 31
Изоляция больных 346
биологические жидкости 346
рекомендации 730
Изониазид 338–339
взаимодействие с другими препаратами 715
и гемолиз 480
гепатотоксическое действие 434
дозы при почечной недостаточности 722
передозировка 680
антидот 684
при туберкулезе 377
Изопропиловый спирт, отравление 689–690
Изопротеренол
при брадикардии 188, 189
внутривенное введение и дозы 719
при полиморфной желудочковой тахикардии 203
при постреанимационном лечении 249
при синусовой брадикардии 188, 189
Изосенсибилизация при гемотрансфузиях 488
Изосорбида динитрат – см. Нитраты; Нитроглицерин
Изотретиноин – см. также Ретиноиды
при обыкновенных угрях 36
ИЗСД – см. Сахарный диабет, инсулинозависимый
Икота 28
Имипенем 331
дозы при почечной недостаточности 722
Имипрамин 27
дозы при почечной недостаточности 725
передозировка 700–701
терапевтический уровень 713
Иммерсионное повреждение 674
Иммунизация 727–729
при беременности 733
против бешенства 728, 729
против гриппа 727
против дифтерии 727, 728
против гепатита 429, 431, 432, 727, 728
против кори 727, 728
против краснухи 727
пневмококковая вакцина 727
при сахарном диабете 522
при СПИДе 383
против столбняка 727, 728
Иммунитет, нарушения – см. также Вирус иммунодефицита человека; Костный мозг; СПИД
поражение глаз 48–49
после трансплантации 319–320
туберкулез 376

Иммунные комплексы, при гемолитической анемии 480
Иммуноглобулины
при аутоиммунной тромбоцитопении 452
при бешенстве 728, 729
при гемолитической анемии, с неполными тепловыми агглютининами 478, 479
уровень в крови 712
для профилактики гепатита 429, 431, 432
при столбняке 664, 727, 728
при тромботической тромбоцитопенической пурпуре 453–454
Иммунодепрессанты – см. Иммуносупрессивные средства
Иммунологические показатели 712
Иммуносупрессивные средства – см. также Химиотерапия
при анкилозирующем спондилите 624
при аутоиммунной тромбоцитопении 451–452
при болезни Крона 418
при дерматомиозите 633–634
при интерстициальных заболеваниях легких 294
при криоглобулинемии 633
при миастении 661
при миокардите 178
при некротическом васкулите 631
при неспецифическом язвенном колите 417
при полимиозите 633–634
при ревматоидном артрите 616–622
при системной красной волчанке 628–629
после трансплантации
почек 319–320
сердца 185
Иммунотерапия, при злокачественных новообразованиях 509–511
Импедансная плетизмография 463
Имплантируемый дефибриллятор 201
Ингаляционные растворы, при бронхиальной астме 276
Ингибиторы АПФ – см. Ангиотензин-превращающий фермент, ингибиторы
Ингибиторы холинэстеразы
антидоты 684
при глаукоме, побочное действие 50
при миастении 660–661
фосфорорганические вещества, отравление 681
Индапамид
при артериальной гипертонии 111
дозы при почечной недостаточности 724
при сердечной недостаточности 160
Индометацин 609
взаимодействие с другими препаратами 716
дозы при почечной недостаточности 724
побочные эффекты 614
при подагре 610
при ревматоидном артрите 614
при синдроме Дресслера 154
ИНЗСД – см. Сахарный диабет, инсулинонезависимый
Инородные тела
аспирация 290
глаз 48
в дыхательных путях 665–667
Инсектициды, отравление 681, 693–694
Инсулин
аллергия 526
введение
безыгольные инъекторы 525–526
внутривенное 523–524
внутримышечное 524
места инъекций 526
многократные подкожные инъекции 529–530
подкожное 524, 526
непрерывное 530–531
портативные инфузионные насосы 526
видовая принадлежность 525
при гиперкалиемии 88–89
дозы при почечной недостаточности 723
при инсулинозависимом диабете 527–531
инсулинорезистентность 526–527
липогипертрофия 527
липодистрофия 527
начало лечения 528
при некетоацидотическом гиперосмолярном синдроме 538
осложнения 526–527
при панкреатите 423

при перитонеальном диализе 318
при полном парентеральном питании 66–67
препараты
длительного действия 524
кратковременного действия 523–524
ленте 524
нейтральный протамин Хагедорна 524
промежуточной длительности действия 524
протамин-цинк-инсулин 524
простой 523–524
семиленте 524
смешанная инсулинотерапия 525
ультраленте 524
принципы лечения 523–527
при беременности 539, 731
при кетоацидозе 533
у хирургических больных 540–541
при инсулинозависимом диабете 527–531
толерантность к инсулину при поражении гипофиза 567
и уровень фосфата 592
уровень в сыворотке 709
фармакокинетика 524
Инсулинома, применение диазоксида 546
Инсульт 648–649. См. также Цереброваскулярные заболевания
Интерстициальные заболевания легких 291–294
Интерстициальный нефрит 305
Интоксикация – см. Отравления; Передозировка
Интубация трахеи 257–259. См. также Вентиляция легких, искусственная
при варикозе вен пищевода 394
методика 257–258
назотрахеальная 257
оротрахеальная 257
с помощью фиброскопа 257
осложнения 258–259
показания при инфаркте миокарда 138–139
при сердечно-легочной реанимации 241
эндотрахеальная трубка 257–259
неправильное положение 258–259
разрыв манжетки 259
самопроизвольное удаление 259
уход за манжеткой 258
Инфаркт миокарда 133–155
активность ферментов 135–136
антикоагулянтная и антиагрегантная терапия 143
баллонная ангиопластика 141–142
вторичная профилактика 155
диагностика 134–137
дифференциальный диагноз 135
Киллипа классификация 134
конечно-диастолическое давление левого желудочка 150, 151
лекарственные средства, при осложнениях 150–153
лечение 137–144
мониторинг гемодинамики 148–152
осложнения 144–154
аритмии 144–147
артериальная гипертония 147–148
атриовентрикулярная блокада 147
ложная аневризма 153–154
митральная недостаточность 152
перикардит 154
разрыв межжелудочковой перегородки 152–153
расширение зоны 154
сердечная недостаточность 148–152
синдром Дресслера 154
при передозировке кокаина 699–700
в периоперационном периоде 40–41, 42, 43
показания к временной электрокардиостимуляции 147
правого желудочка 151
проба с физической нагрузкой 155
профилактическое введение лидокаина 144, 215
радиоизотопные исследования 136, 137
реабилитация 154–155
реперфузия 139–142
рецидивирование ишемии и инфаркта 154
риск при нестабильной стенокардии 131
при сахарном диабете 543
тромболитическая терапия 139–141
электрокардиография 134–135
Инфекции, вызванные конкретными микроорганизмами
Acinetobacter, лечение имипинемом 331

Aeromonas hydrophilia, диарея 365
Borrelia burgdorferi — см. Лаймская болезнь
Branhamella catarrhalis, лечение цефалоспоринами 329
Campylobacter
диарея 401
энтерит 364–365
и язвенная болезнь 412
Clostridium
лечение метронидазолом 338
difficile
лечение ванкомицином, при диарее 333
псевдомембранозный энтероколит 365. См. также Энтероколит
при химиотерапии 512
tetani — см. Столбняк
Corynebacterium, фарингит 347–348
Cryptosporidium
диарея 366
при СПИДе 387
Dracunculus medinensis, лечение метронидазолом 338
Entamoeba histolytica 366
диарея 401
лечение метронидазолом 338
Escherichia coli, диарея 365, 401
Francisella tularensis, пневмония 352
Gardnerella vaginalis 375
Haemophilus
ducreyi 375
influenzae
при аспленизме 369
менингит 357
пневмония 351
фарингит 347–348
эпиглоттит 348
Helicobacter pylori — см. *Campylobacter*
Isospora belli
диарея 366
при СПИДе 387
JC вирус, при СПИДе 384
Klebsiella
инфекции мочевыводящего тракта 353
лечение цефалоспоринами 329
пневмония 351
лечение ингибиторами β-лактамаз 332
Listeria monocytogenes, менингит 357
Moraxella (Branhamella) catarrhalis
лечение кларитромицином 332
пневмония 351
Mycobacterium
avium-intracellulare 378
при СПИДе 388
chelonei 378
fortuitum 378
kansasii 378
marianum 378
scrofulaceum 378
tuberculosis 376. См. также Туберкулез
Mycoplasma
лечение эритромицином 332
pneumoniae
пневмония 351
фарингит 347–348
Neisseria
лечение ампициллином 327
gonorrhoeae — см. Гонорея
meningitidis — см. Менингококковые инфекции
Plasmodium falciparum, малярия 381–382. См. также Малярия
Plesiomonas shigelloides, диарея 365
Pneumococcus — см. *Streptococcus pneumoniae*
Pneumocystis — см. Пневмоцистная пневмония
Proteus, инфекции мочевыводящего тракта 353
Pseudalescheria, лечение миконазолом 345
Pseudomonas aeruginosa
инфекции мочевыводящего тракта 353
лечение
азтреонам 329
аминогликозиды 334
пенициллины 327
фторхинолоны 337
цефалоспорины 329
менингит 357
пневмония 351
Rickettsia,
лечение
тетрациклины 333
хлорамфеникол 334
сыпь 367
Salmonella
диарея 401
лечение хлорамфениколом 334
при СПИДе 384
энтероколит 364
typhi 364

Serratia, лечение
азтреонам 329
цефамицины 329
Shigella 364
диарея 401
Staphylococcus aureus
абсцесс головного мозга 358
артрит 606–607
лечение
ингибиторы β-лактамаз 332
фторхинолоны 337
менингит 357
остеомиелит 368–369
пневмония 351
септицемия 369
синдром токсического шока 367–368
целлюлит 366–367
при сахарном диабете 521
эндокардит 360, 362
Staphylococcus epidermidis
менингит 357
эндокардит 362
Staphylococcus saprophyticus, инфекции мочевыводящего тракта 353
Streptococcus pneumoniae
иммунизация 727
менингит 356
пневмония 350–351
септицемия при аспленизме 369
Torulopsis glabrata 380
Toxoplasma gondii, при СПИДе 386–387
Trichomonas vaginalis 375
лечение метронидазолом 338
Ureaplasma urealyticum, уретрит 353
Varicella zoster
лечение ацикловиром 341
меры по изоляции 730
при СПИДе 384
Vibrio parahaemolyticus, диарея 365
Yersinia
диарея 401
enterolitica 364
pestis, пневмония 352
Инфекции – см. также Инфекции, вызванные конкретными микроорганизмами
абсцесс
брюшной полости 366
головного мозга 357–358
печени 438
актиномикоз 379
антимикробная терапия – см. Антимикробные средства
артрит 606–608
бактериальные – см. Бактериальные инфекции
бактериоскопия мазка, окрашенного по Граму 323
брюшной полости 366
верхних дыхательных путей 347–348
вирусные – см. Вирусные инфекции
при гипотиреозе 549
грибковые 379–381. См. также Грибковые инфекции
грипп 348
диарея 401, 402
желудочно-кишечная 363–366
изоляция, предупреждение распространения 730
кишечные 363–366
кожные проявления 366–368
конъюнктивит 45
малярия 381–382
менингит 355–357
микобактериальные 376–378. См. также Микобактериальные инфекции; Туберкулез
микозы 379–381. См. также Грибковые инфекции
мочевыводящего тракта 352–355
нокардиоз 379
остеомиелит 368–369
как осложнение гемотрансфузии 486
при острой почечной недостаточности 307
оценка лечения 346–347
передающиеся половым путем 371–376
при перитонеальном диализе 318
перитонит 366
пневмония 348–351
при полном парентеральном питании 73
посевы 323
принципы лечения 346
профилактика
при апластической анемии 477
при серповидноклеточной анемии 481
эндокардита 361, 363
риск при химиотерапии 512–513
при сахарном диабете 521

сепсис неустановленной этиологии 369–370
состояние больного и выбор терапии 324–325
сосудистого доступа, при гемодиализе 317
при СПИДе 384–387
условно-патогенная, при СПИДе 288
фарингит 347–348
целлюлит 366–367
центральной нервной системы 355–358
эзофагит 406–407
эндокардит 358–363
эпиглоттит 348
Инфильтративные поражения легких 287–290
Инфузионная терапия – см. Жидкость
Ипекакуана, при отравлениях 682
Ипратропиум
при бронхиальной астме 278
при хронических обструктивных заболеваниях легких 281, 282
Искусственная вентиляция легких – см. Вентиляция легких, искусственная
Искусственные клапаны сердца
показания к протезированию
при аортальной недостаточности 176
при аортальном стенозе 172–173
при митральной недостаточности 174
при митральном стенозе 171
при эндокардите 362–363
эндокардит 362
профилактика 361
Исрадипин
при артериальной гипертонии 107
дозы при почечной недостаточности 722
при сердечной недостаточности 168
Итона–Ламберта миастенический синдром
при злокачественных новообразованиях 501
мышечная слабость 660
Ифосфамид 507
дозы и побочное действие 504
Ишемические некрозы костей, при стероидной терапии 628
Ишемия
головного мозга 645–649
печени 437–438
Ишемия миокарда – см. Стенокардия

Йод
дефицит 54
препараты
при беременности 733
при споротрихозе 380–381
для лечения тиреотоксикоза 551
тиреотоксикоз как осложнение 550
радиоактивный
при болезни Грейвса 551–552
лучевой тиреоидит 552
суточная потребность 54
Йодистый калий, насыщенный раствор
при споротрихозе 380
тиреотоксикоз как осложнение 550
для лечения тиреотоксикоза 551
Йодохинол, при амебиазе 365, 401

Кавафильтр 285
Кал, исследования
при желудочно-кишечном кровотечении 390
при кишечных инфекциях 363
при нарушенном всасывании 413
при неспецифическом язвенном колите 415
Калий
гиперкалиемия 87–89. См. также Гиперкалиемия
гипокалиемия 85–87. См. также Гипокалиемия
при диарее 77, 85
ограничение потребления
при гинеркалиемическом почечном канальцевом ацидозе 96
при острой почечной недостаточности 305–306
при хронической почечной недостаточности 312
перераспределение во внеклеточную жидкость 85
потери с мочой 85
применение
внутривенное введение 86–87
в растворах для парентерального введения 74, 75

при диабетическом кетоацидозе 532—533
при гипокалиемическом почечном канальцевом ацидозе 95
при лечении диуретиками 112
суточная потребность 54
уровень в плазме 707
Калийсберегающие диуретики 110—112, 159, 160
Калории
дефицит 54
парентеральные добавки 62—64
пищевые добавки 56
при сахарном диабете 519
при энтеральном питании 56—59
Кальций 582
антагонисты — см. Антагонисты кальция
гиперкальциемия 582—589. См. также Гиперкальциемия
гипокальциемия 589—591. См. также Гипокальциемия
при острой почечной недостаточности 306
при хронической почечной недостаточности 312—313
и почечнокаменная болезнь 321—322
при сердечно-легочной реанимации 243—244
суточная потребность 54
уровень в моче 711
уровень в сыворотке 707
Кальцитонин
при болезни Педжета 601
при гиперкальциемии 586
при остеопорозе 599
Кальцитриол — см. также Витамин D
и гиперкальциемия 591
при хронической почечной недостаточности 315
Кальцифедиол — см. Витамин D
Кальция глюконат
при гиперкалиемии 88
при гипермагниемии 595
при гипокальциемии 590
в растворах для парентерального введения 74, 75
при синдроме нарушенного всасывания 414
Кальция карбонат
в составе антацидов 406
при гиперфосфатемии 592
при гипокальциемии 591
для профилактики остеопороза 598
при хронической почечной недостаточности 312—313
Камни
желчных путей 423—424
почек 321—322
Камфора, при зуде 33
Канамицин 335
Кандидоз
вагинит 376
кожных складок 39
ногтей 39
противогрибковые средства 343—345
ретинит 48
рта 380
при СПИДе 385
эзофагит 406—407
Капнография 272—273
Капоши саркома 496
поражение легких 289
Каптоприл
при артериальной гипертонии 108—109
взаимодействие с другими препаратами 716
дозы при почечной недостаточности 723
при митральной недостаточности 174
при сердечной недостаточности 165
и инфаркте миокарда 149
Карбамазепин
взаимодействие с другими препаратами 716
дозы при почечной недостаточности 725
терапевтический уровень 713
Карбенициллин 328
дозы при почечной недостаточности 721
при инфекции мочевыводящих путей 353
Карбоплатин 509
дозы и побочное действие 505
Кардиоверсия 230—232
при желудочковой тахикардии 200
при мерцательной аритмии 170, 197
методика 231—232
при наджелудочковой тахикардии 194, 195
побочные явления 232
показания 230
противопоказания 230—231

при сердечно-легочной реанимации 239, 240, 241
при трепетании предсердий 230
Кардиогенный шок 182–183, 667
Кардиомиопатия
гипертрофическая 179–180
дилатационная 177–179
рестриктивная 180–181
Кармустин 507
дозы и побочное действие 505
Каротидный синус
гиперчувствительность 205
кардиальная форма 205
и приступы Морганьи–Эдемса–Стокса 203–204
сосудистая форма 205
массаж 187
Касторовое масло 404
Катетеризация
легочной артерии – см. Легочная артерия, катетеризация
периферической артерии 272
сердца – см. Ангиография
Катетеры
венозные
при желудочно-кишечном кровотечении 389
осложнения
при полном парентеральном питании 72–73
септицемия 369–370
фунгемия 380
при химиотерапии 503
мочевые
при коме 640
уход 354
Катехоламины
уровень в моче 711
при феохромоцитоме 570
Катионообменные смолы, при гиперкалиемии 89
Кахексия 54
у онкологических больных 501
Квашиоркор 54
Квинке отек 38
асфиксия 665
Кератит герпетический 46
Кератолитические средства 37
Керосин, отравление 692
Кетоацидоз – см. Ацидоз; Сахарный диабет
Кетоконазол 345
взаимодействие с другими препаратами 716
при грибковой инфекции 379
дозы при почечной недостаточности 722
терапевтический уровень 713
Кетоновые тела, определение 518–519
Кетопрофен 609
Кеторолак
как анальгетик 21
при головной боли 657
дозы при почечной недостаточности 724
Киллипа классификация 134
Кислая фосфатаза, активность в сыворотке 708
Кислород
альвеоло-артериальная разница парциального давления 252
гипоксемия 251–252
насыщение гемоглобина в смешанной венозной крови 254, 272
парциальное давление в альвеолярном газе 251–252
парциальное давление в артериальной крови 707
парциальное давление в смешанной венозной крови 254
низкое 253
Кислород, применение 254–255 – см. также отдельные болезни
при бронхиальной астме 275
при вдыхании дыма 706
при высотной болезни 678
при интерстициальных болезнях легких 292–293
при инфаркте миокарда 138–139
при легочной гипертензии 294
при отравлении угарным газом 704
при отравлениях 679
при пневмонии 349
побочное действие 254–255
при респираторном дистресс-синдроме взрослых 286
при сердечной недостаточности 158
при сердечно-легочной реанимации 241
способы подачи 255
при тепловом ударе 674
при утоплении 671
при хронических обструктивных заболеваниях легких 280, 282
эффективность 256–257

Кислотно-основной баланс, нарушения 90–98. См. также Алкалоз; Ацидоз
при искусственной вентиляции 266
механизмы компенсации 90
смешанные 98
Кислоты, отравление – см. Отравления
Кишечник – см. Желудочно-кишечный тракт, болезни; Энтероколит
Кишечные инфекции 363–366
«Кишки гея» синдром 402
Клавулановая кислота 332
Клапанные пороки сердца 169–176. См. также отдельные болезни
Кларитромицин 332
Клетчатка, пищевая
при запорах 403
при сахарном диабете 520
Клиндамицин 332
дозы при почечной недостаточности 722
Клобетазол 34
Клозапин 26
Клоназепам, терапевтический уровень 713
Клонидин
при алкогольной абстиненции 654
при артериальной гипертонии 114–115
взаимодействие с другими препаратами 716
при гипертоническом кризе 120–121
дозы при почечной недостаточности 724
синдром отмены 115
Клоразепат 22
Клотримазол
при кандидозном вагините 376
при отрубевидном лишае 39
Клофазимин 340
Клофибрат 581
взаимодействие с другими препаратами 716
дозы при почечной недостаточности 725
Клубочковая фильтрация – см. Скорость клубочковой фильтрации
Кодеин 20, 23
при диарее 403
дозы при почечной недостаточности 724
передозировка 680, 694
Кожные пробы
на гиперчувствительность к пенициллинам 326
туберкулиновая 377
Кожные проявления 33–40
абсцессы при сахарном диабете 521
инфекций 366–368
склеродермии 630
при химиотерапии 504–504
холодовые повреждения 674
Кокаин, отравление 681, 699–700
инфаркт миокарда 699–700
Коклюш, меры защиты 730
Кокцидиоидомикоз 379–380
при СПИДе 386
Коленный сустав, пункция 604, 605
Колестипол, при гиперхолестеринемии 579
Колит
неспецифический язвенный 415–418
и артрит 624
диета 417
медикаментозное лечение 416–417
молниеносное течение 417
полное парентеральное питание 65
и рак 417–418
и токсический мегаколон 417
псевдомембранозный – см. Энтероколит
Колоноскопия при желудочно-кишечном кровотечении 398
Колхицин
дозы при почечной недостаточности 726
при подагре 610
при псевдоподагре 613
Кома 636–640
при алкогольной интоксикации 689
глазные симптомы 637–638
двигательные реакции 638
при диабетическом кетоацидозе 534
лечение 639
микседематозная 549
при некетоацидотическом гиперосмолярном синдроме 536

и обструкция дыхательных путей 665–667
при отравлениях 679
Комплемент, норма 712
Компрессы
при дерматите 35
при псориазе 37
Компьютерная томография
при болезнях печени 427
при инфекциях центральной нервной системы 355, 358, 384
при менингите 355
при ишемии головного мозга 646
при коме 638
при сдавлении спинного мозга 644
при субарахноидальном кровоизлиянии 649
при черепномозговой травме 642
Контактные линзы, уход 47
Контрацептивы, пероральные
взаимодействие с другими препаратами 716
гепатотоксическое действие 434
Контрпульсация, внутриаортальная баллонная
при аортальном стенозе 173
при инфаркте миокарда 152
правого желудочка 151
и митральной недостаточности 152
и разрыве межжелудочковой перегородки 152–153
и разрыве сердца 153
и шоке 151, 152
при митральной недостаточности 175
при постреанимационном лечении 249
при стенокардии 132
Конъюнктивит 45–46
Коронарная баллонная ангиопластика
при инфаркте миокарда 141–142
при стенокардии 130–131
Коронарные артерии
ангиография 125
при инфаркте миокарда 141–142
атеросклероз и ишемическая болезнь сердца 123
баллонная ангиопластика 130–131
при инфаркте миокарда 141–142
коронарное шунтирование 130
при инфаркте миокарда 142
при ишемической кардиомиопатии 179
методы реваскуляризации
при ишемической кардиомиопатии 179
и протезирование аортального клапана 172–173
при сахарном диабете 543
спазм 132–133
при отравлении кокаином 699–700
Кортизол
дефицит – см. Надпочечники
уровень в моче 711
при синдроме Кушинга 569
уровень в плазме 709
Кортизон 617. См. также Глюкокортикоиды
Кортикостероиды – см. Глюкокортикоиды
Кортрозин, стимуляционный тест 567
Корь
иммунизация 727, 728
меры защиты 730
Кости
биопсия 368
при болезни Педжета 600–601
измерение массы 597
метаболические болезни 596–601
при полном парентеральном питании 72–73
после резекции желудка 411
при хронической почечной недостаточности 314–315
метастазы в 502
некроз при лечении глюкокортикоидами 628
остеомаляция 599–601
остеомиелит 368–369
остеопороз 596–599
Костный мозг
трансплантация при апластической анемии 477
трепанобиопсия
при железодефицитной анемии 471
при мегалобластной анемии 473
угнетение кроветворения при химиотерапии 512–513
и инфекции 512–513
переливание эритроцитарной массы 513
Кофеин
при мигрени 658

передозировка 681
Крапивница 38
«Красного человека» синдром 333
Краснуха
иммунизация 727
меры защиты 730
Креатинин
клиренс, определение 300–301
уровень в моче 711
уровень в сыворотке 707
Креатинфосфокиназа
активность в сыворотке 708
МВ-фракция при инфаркте миокарда 135
Кремы, защитные 35
Крикотиреотомия, при асфиксии 666–667
Криоглобулинемия 632–633
Криопреципитат
при болезни фон Виллебранда 459
при гемофилии 456
при тромбоцитопатиях 455
Криптококковая инфекция 379
менингит и противогрибковые препараты 343–345
определение капсульных полисахаридов 356
при СПИДе 385
Кровоизлияние – см. также Желудочно-кишечное кровотечение; Гематома
внутримозговое 649
субарахноидальное 650–651
Кровообращения и дыхания мониторинг 270–273. См. также Гемодинамики мониторинг
при инфаркте миокарда 149–152
при шоке 667
Кровопускание при кардиогенном отеке легких 177
Кровотечение
и антикоагулянтная терапия 464
желудочно-кишечное 388–399. См. также Желудочно-кишечные кровотечения
легочное 295–296
при наследственных коагулопатиях 455, 457, 458
при переливании эритроцитарной массы 487–488
при тромболитической терапии 141
Кровохарканье 295–296
Кровь
активность ферментов 708–709
биохимические показатели 707–709
гормоны 709–710
мазок 447
при анемии 470
в мокроте 295
общий анализ 711–712
посев
при эндокардите 359
при пневмонии 349
система свертывания 711
Кромолин-натрий 278
Крона болезнь 418–419
нарушение всасывания 414
осложнения 419
кишечная непроходимость 419
парапроктит 419
свищи 419
полное парентеральное питание 65
Кротамитон 40
Кумбса проба при гемолитической анемии 478
влияние метилдофы 115
Курение, необходимость прекращения
при артериальной гипертонии 101
при ишемической болезни сердца 123
при хронических обструктивных заболеваниях легких 281
при язвенной болезни 409
Кушинга синдром 569–570
КФК – см. Креатинфосфокиназа
CREST-синдром 629

Лабеталол
при артериальной гипертонии 114
при гипертоническом кризе 120
дозы и действие 128
при почечной недостаточности 723
при расслаивающей аневризме аорты 121
Лабораторные показатели 707–714
Лаваж – см. Бронхоальвеолярный лаваж
Лазерная фотокоагуляция при диабетической ретинопатии 541
Лаймская болезнь 368
артрит 608
Лактазы дефицит, при целиакии 413
Лактат, уровень в плазме 707
Лактатдегидрогеназа
активность в сыворотке 709

при инфаркте миокарда 136
в плевральном выпоте 297
Лактацидоз 94
при диабетическом кетоацидозе 534
при тепловом ударе 673
Лактация и сахарный диабет 539
Лактоза
непереносимость 413–414
препараты для энтерального питания, не содержащие лактозы 58
Лактулоза 404
при печеночной энцефалопатии 440
Ламинэктомия декомпрессионная
при остеоартрозе позвоночника 634
при эпидуральных метастазах 645
Лаэннека цирроз 435
ЛГ – см. Лютеинизирующий гормон
ЛДГ – см. Лактатдегидрогеназа
Ле Вина шунт, при асците 441
Левамизол 511
Леводопа 169
Легионеров болезнь 351–352
лечение эритромицином 332
Легкие – см. также Дыхание
абсцесс 290
аспирационные синдромы 290
биопсия
открытая 288, 289, 292
трансбронхиальная 287–288, 289, 291–292
болезни 274–299. См. также отдельные болезни
бронхиальная астма – см. Бронхиальная астма
идиопатический фиброзирующий альвеолит 291, 293
интерстициальные заболевания 291–294
инфильтративные поражения 287–290
отек – см. Отек легких
пневмония – см. Пневмония
постуральный дренаж 290
рак 495
метастазы в надпочечники 571
саркоидоз 293
при серповидноклеточной анемии 482
при склеродермии 630–631
трансплантация 294, 295, 299
туберкулез 376–378
ХОЗЛ – см. Хронические обструктивные заболевания легких
шунтирование крови справа налево 253
Легочная артерия, катетеризация 270–273
давление заклинивания 270–272
влияние повышенного давления в конце выдоха 272
влияние фаз дыхания 271
диастолическое давление 272
при инфаркте миокарда 149–152
при кардиогенном отеке легких 177
осложнения 270
при респираторном дистресс-синдроме взрослых 286
сердечный выброс 271–272
Легочная гипертензия 294–295
Лейкемоидная реакция, при злокачественных новообразованиях 501–502
Лейковорин
защита тканей при лечении метотрексатом 504, 506
при отравлении метанолом 690
Лейкозы 497–498
Лейкопения, преходящая 29. См. также Костный мозг
Лейкоциты
в кале 363
в плевральной жидкости 297
в синовиальной жидкости 603
в спинномозговой жидкости, при менингите 355–356
Лейкоэнцефалопатия, прогрессирующая многоочаговая, при СПИДе 384
Лекарственные средства
при беременности 33, 731–733
взаимодействие 18, 715–718
внутривенное введение и дозы 719–720
дозы при почечной недостаточности 721–726
клиренс при болезнях печени 442–443
передозировка 678–703. См. также Передозировка лекарственных веществ
побочное действие 18
рецепты 18
терапевтический уровень 712–714
Леупролид-ацетат 509, 510

Лидокаин
при аритмиях 215
формы выпуска и дозы 202, 215–216
взаимодействие с другими препаратами 215, 716
внутривенное введение и дозы 719
внутрисуставное введение 605
дозы при почечной недостаточности 723
при желудочковой тахикардии 200
при желудочковой экстрасистолии 145
при инфаркте миокарда 144, 145
побочное действие и меры предосторожности 215
показания 215
при полиморфной желудочковой тахикардии 203
профилактическое введение при инфаркте миокарда 144, 215
при сердечно-легочной реанимации 239, 240
и тромболитическая терапия 140
фармакокинетика 215
Лизиноприл
при артериальной гипертонии 109
дозы при почечной недостаточности 723
при сердечной недостаточности 165–166
Лимфогранулема венерическая 373–374
Лимфогранулематоз 497
Лимфолейкоз 498
Лимфома 496–497
легких, при СПИДе 289
неходжкинская 497
Ходжкина – см. Лимфогранулематоз
Лимфостатический дерматит 37
Лимфоциты 712
CD4 при ВИЧ-инфекции 383
в плевральной жидкости 297
Линдан 39–40
Линолевая кислота
дефицит 55
профилактика при полном парентеральном питании 65, 66
Линтона зонд, при варикозе вен пищевода 395
Лиофилизированного фактора VIII концентрат 456
Липаза, активность в сыворотке 709
Липиды – см. также Гиперлипидемия; Липопротеины
уровни в сыворотке 708
влияние гипотензивных средств 105
при нефротическом синдроме 311
Липогипертрофия, при лечении инсулином 527
Липодистрофия, при лечении инсулином 527
Липопротеины – см. также Гиперлипидемия
высокой плотности 572, 573
гиперлипопротеинемия семейная 574
дисбеталипопротеинемия 575
низкой плотности 572, 573
определение в сыворотке 572, 573, 574
очень низкой плотности 575
и риск ишемической болезни сердца 573
Лития препараты 32
взаимодействие с другими препаратами 716, 717
влияние на показатели функции щитовидной железы 557
дозы при почечной недостаточности 725
Лихорадка 18, 346
при злокачественных новообразованиях 502
Ловастатин
при гиперхолестеринемии 580
дозы при почечной недостаточности 725
Ложная аневризма, при инфаркте миокарда 153–154
Ложная киста, при панкреатите 422
Ломустин 507
дозы и побочное действие 505
Лоперамид, при диарее 403
Лоразепам 22
дозы при почечной недостаточности 725
ЛПВП – см. Липопротеины высокой плотности
ЛПНП – см. Липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – см. Липопротеины очень низкой плотности

Лучевая терапия — см. также отдельные злокачественные новообразования
при злокачественном обсеменении мозговых оболочек 499
при опухолях головного мозга 499
при плевральном выпоте 299
при пролактиноме 562
при раке молочной железы 492
при сдавлении верхней полой вены 500
токсическое действие 514
лучевой пневмонит 294
при эпидуральных метастазах 644–645
Лучевой тиреоидит 552
Люмбальная пункция
при ишемии головного мозга 646
при коме 639
при менингите 355–356
криптококковом 379
при субарахноидальном кровоизлиянии 650
при химиотерапии 503
Лютеинизирующий гормон 565
уровень в сыворотке 709
при гипогонадизме 565
Лямблиоз 365, 401
синдром нарушенного всасывания 415

Магний 594–595
гипермагниемия 594–595
гипомагниемия 595
и гипокальциемия 589
отмена при хронической почечной недостаточности 313–314
в составе антацидов 406
суточная потребность 54
уровень в сыворотке 708
Магниторезонансная томография
при болезнях печени 427
при инфекциях центральной нервной системы 355, 358, 384
при коме 638–639
при поражениях аденогипофиза 561, 562
при сдавлении спинного мозга 644
Магния глюконат, при нарушенном всасывании 414
Магния сульфат
при гипомагниемии 595
при полиморфной желудочковой тахикардии 203
в растворах для парентерального введения 74, 75
Магния цитрат, при запорах 404
Мази защитные 35
Мазок периферической крови 447
при анемии 470
Макрокомпоненты диеты 53, 54, 55
Макролиды 332–333
Малярия 381–382
Маннитол
при повышении внутричерепного давления 641
для профилактики рентгеноконтрастной нефропатии 304
при рабдомиолизе 304
в растворах для парентерального введения 74, 75
Мапротилин 27
передозировка 700
Марганец 55
Маски лицевые, для лечения кислородом 254, 255
Массаж сердца
непрямой 237–238
прямой 243
Мегаколон токсический 417
Мегалобластная анемия 472–473
Мегэстрол-ацетат 510
Медроксипрогестерон
при аменорее 564–565
при злокачественных новообразованиях 510
для профилактики остеопороза 598
Медь
дефицит 55
отравление, антидот 684
суточная потребность 55
уровень в моче 711
уровень в сыворотке 708
Межжелудочковая перегородка, разрыв при инфаркте миокарда 152–153
Мезлоциллин 328
дозы при почечной недостаточности 721
Меклизин, при беременности 732
Меклофенамат 609
побочные эффекты 614
Мексилетин 216–217
взаимодействие с другими препаратами 216

дозы при почечной недостаточности 723
при желудочковой тахикардии 201
формы выпуска и дозы 202, 216–217
Меланома 495
Мелена 390
Меллори–Вейсса синдром 397
Мелфалан 507
дозы и побочное действие 504
Мембранозная гломерулонефропатия 309
Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит 309
Менингит
вирусный 355
гонококковый 373
кокцидиоидозный 380
при СПИДе 386
криптококковый 379
при СПИДе 387
лечение 343–345
меры защиты 730
острый бактериальный 355–357
симптоматическая терапия 356
туберкулезный 377
Менингококкемия 367
Менингококковые инфекции
менингит 355–357
меры защиты 730
профилактика 356–357
септицемия 367
Менопауза 564
заместительная терапия эстрогенами 598
остеопороз 596–598
Меперидин
взаимодействие с ингибиторами моноаминоксидазы 31, 32
при инфаркте миокарда 138
передозировка 694
при почечной недостаточности 724
Меркаптопурин 506
при болезни Крона 418
гепатотоксическое действие 504
дозы и побочное действие 504
при неспецифическом язвенном колите 417
Мерцательная аритмия 196–197
при гипертрофической кардиомиопатии 180
при инфаркте миокарда 146
кардиоверсия 196, 230
лечение 196–197
амиодарон 224
β–адреноблокаторы 222
верапамил 227
дигоксин 160–163
при митральной недостаточности 173–174
при митральном стенозе 170
при предсердной экстрасистолии 189
прерывание и профилактика 213
применение антикоагулянтов 197
при синдроме WPW 205, 206–207
Месаламин 416
Метаболические нарушения
при злокачественных новообразованиях 501
костей 596–601
печени 437
при полном парентеральном питании 71–73
Метаболический алкалоз – см. Алкалоз
Метаболический ацидоз – см. Ацидоз
Метадон 22
Метаквалон, передозировка 699
Металлами отравления, антидоты 684
Метанефрин, уровень в моче 711
Метапротеренол 276. См. также Бета-адреностимуляторы
при анафилаксии 669
Метастазы
в головной мозг 499
в кости 502
в надпочечники 571
при раке молочной железы 491–492
эпидуральные, сдавление спинного мозга 644–645
Метахолин
передозировка 681
провокация бронхоспазма 274
Метгемоглобинемия, лекарственная 680, 692–693
Метилдофа 115
взаимодействие с другими препаратами 716
дозы при почечной недостаточности 724
побочное действие
гемолитическая анемия 115, 480
гепатотоксичность 434
синдром отмены 115
Метиленовый синий 684, 693

Метиловый спирт, отравление 680, 690–691
антидот 684, 690–691
осмоляльный интервал 94
4-Метилпиразол, при отравлении метиловым спиртом 690
этиленгликолем 692
Метилпреднизолон 617. См. также Глюкокортикоиды
N-метилтиотетразольная группа и побочное действие цефалоспоринов 328
Метилфенидат 31
Метимазол 552–553
Метисергид 659
Метициллин 328
Метогекситал 232
Метоклопрамид
дозы при почечной недостаточности 724
при парезе желудка 412
при рвоте 400
на фоне химиотерапии 510
при рефлюкс-эзофагите 405
Метолазон 111
дозы при почечной недостаточности 724
при сердечной недостаточности 160
Метопролол
при артериальной гипертонии 113
дозы и действие 128
при почечной недостаточности 723
при инфаркте миокарда 142
при стенокардии 127, 128
Метотрексат
при бронхиальной астме 278–279
взаимодействие с другими препаратами 716
высокие дозы 506
гепатотоксическое действие 504, 616–617
дозы и побочное действие 504
защита тканей лейковорином 504, 506
побочное действие 279, 616–617
при псориазе 38
при ревматоидном артрите 616–617
эндолюмбальное введение 503
Метронидазол 338
при амебиазе 338, 366, 401
при абсцессе головного мозга 358
при болезни Крона 418
взаимодействие с другими препаратами 716
дозы при почечной недостаточности 722
при лямблиозе 365, 401
при печеночной энцефалопатии 440
Мехлоретамин 507
антидот 512
дозы и побочное действие 505
Миастенический синдром, Итона–Ламберта 501
мышечная слабость 660
Миастения 660–662
миастенический криз 661–662
Мигрень 656
Мидазолам 22
дозы при почечной недостаточности 725
при кардиоверсии 232
передозировка 698
Миелодиспластические синдромы 476
Миелолейкоз 498
Миеломная болезнь 499
Миелопатия, при сдавлении спинного мозга 643
Миелофиброз 476
Мизопростол
дозы при почечной недостаточности 724
при беременности 733
Микобактериальные инфекции 376–378. См. также Инфекции, вызванные конкретными микроорганизмами; Туберкулез
быстрорастущие микобактерии 378
лекарственные средства 338–340
дозы при почечной недостаточности 722
нетуберкулезные микобактерии 378
Микозы системные 379–381. См. также Грибковые инфекции
Миконазол 345
дозы при почечной недостаточности 722
Микоплазменные инфекции – см. Инфекции, вызванные конкретными микроорганизмами
Микроангиопатическая гемолитическая анемия 484
Микрокомпоненты диеты 53
Микросфероцитоз, наследственный 483
Микроэлементы 55

при полном парентеральном питании 66, 67
Минералокортикоиды
и метаболический ацидоз 95
при недостаточности коры надпочечников 568
недостаточность и почечный канальцевый ацидоз 96
Минерального обмена нарушения 582–595
кальция 582–591
магния 594–595
фосфора 591–594
Минеральные вещества 54–55
микроэлементы 55
дефицит при полном парентеральном питании 72
при полном парентеральном питании 66, 67
Минимальная бактерицидная концентрация 324
Минимальная подавляющая концентрация 324
Минимальных изменений болезнь 308
Миннесотский зонд, при варикозе вен пищевода 395
Миноксидил
при артериальной гипертонии 118
дозы при почечной недостаточности 724
Миноциклин, дозы при почечной недостаточности 722
Минутный объем дыхания 262–263
Миокарда фиброз, при склеродермии 630–631
Миокардит, иммуносупрессивная терапия 178
Миопатия стероидная 628
Миорелаксанты
взаимодействие с другими препаратами 716
при искусственной вентиляции 263
Митоксантрон 508
дозы и побочное действие 505
Митомицин С 508
антидот 512
Митральный клапан
недостаточность 173–175
при инфаркте миокарда 152
острая 174–175
хроническая 173–174
протезирование 171
стеноз 169–171
диагностика 170
медикаментозное лечение 170–171
патогенез 169–170
хирургическое лечение 171
Мозговых оболочек обсеменение, при злокачественных новообразованиях 499
Мокрота
при абсцессе легкого 290
кровохарканье 295–296
при легочной инфекции и СПИДе 289
при пневмонии 348–349
Моксалактам 329
Молибден 55
Молочная железа, рак 491–492
Мониторинг ЭКГ по Холтеру 229
Моноаминоксидазы ингибиторы 31–32
взаимодействие с другими препаратами 715
Мононуклеоз инфекционный, серологические тесты 347
Моноциты 712
Морганьи–Эдемса–Стокса приступы 203–204
Морицизин 214
дозы 202
при почечной недостаточности 723
при желудочковой тахикардии 201
Морфин 20, 21–22. См. также Наркотические анальгетики
дозы при почечной недостаточности 724
при злокачественных новообразованиях 491
при инфаркте миокарда 138
при кардиогенном отеке легких 177
передозировка 680, 694
при нестабильной стенокардии 132
Моча
бактериурия и пиурия 352–353
биохимические показатели 710–711
исследование суточной мочи 300
ощелачивание
при отравлениях 682
при передозировке барбитуратов 698
при передозировке салицилатов 696
и потери воды и электролитов 76
Мочевая кислота – см. также Подагра

влияние препаратов 611–612
и нефропатия 304–305
при почечнокаменной болезни 322
уровень в сыворотке 708
при острой почечной недостаточности 306
Мочевой анионный интервал 92
Мочевой пузырь
введение амфотерицина В 344
рак 493
Мочевыводящего тракта инфекции 352–355
верхнего отдела 354–355
и постобструктивная полиурия 303–304
нижнего отдела 353–354
острый уретральный синдром 352–353
простатит 355
профилактика 354
при сахарном диабете 521
эпидидимит 355
Мочевые катетеры
и инфекции 354
при коме 640
при сахарном диабете 543
Мочеполовая система, злокачественные новообразования 493–494
Мускариноподобные проявления, при отравлении фосфорорганическими соединениями 681, 693
Мышцы дыхательные, усталость 253, 270
Мышьяк, отравление
антидоты 684
Мягкий шанкр 375
лечение
фторхинолонами 337
эритромицином 332

Нагрузочные пробы 124–125. См. также Физическая нагрузка
Наджелудочковая тахикардия 191–196, 247
дополнительные пути
антидромная тахикардия 193, 205, 206
ортодромная тахикардия 193, 205, 206
при инфаркте миокарда 145–146
лечение 194–195, 247, 248
аденозин 228–229
β-адреноблокаторы 222
верапамил 227
дигоксин 195
кардиоверсия 230
пароксизмальная 191–196
в периоперационном периоде 41
при предсердной экстрасистолии 189
причины
повышенный автоматизм в предсердиях 194
синдром WPW 193, 205
re-entry в атриовентрикулярном узле 191–192
профилактика 195–196
реанимационные мероприятия 247, 248
устранение и профилактика 213
электрокардиография 191
Надолол 128
при артериальной гипертонии 113
дозы при почечной недостаточности 723
Надпочечники
Кушинга синдром 569–570
недостаточность 566–569
адреналовый криз 184, 568–569
диагностика 566–567
лечение 567–568
в периоперационном периоде 568
опухоли 570–571
гирсутизм 563
и рак легких 571
подавление функции глюкокортикоидами 626–627
Назогастральный зонд, при желудочно-кишечном кровотечении 391
Назодуоденальный зонд 60
Назотрахеальная интубация 257
Налидиксовая кислота 337
Налоксон
при коме 639
при наркотическом отравлении 680, 684, 694
Напроксен 609
при головной боли 657
дозы при почечной недостаточности 724
Наркотические анальгетики 20, 21–22

взаимодействие с другими препаратами 717
внутривенное введение 21, 491
при головной боли 658
дозы и сила действия 20
при почечной недостаточности 724
зависимость 23
при злокачественных новообразованиях 491
меры предосторожности 23–24
при панкреатите 423
передозировка 680, 694
антидот 684
побочное действие 23–24
при серповидноклеточной анемии 481
синдром отмены 23
Нарушение мозгового кровообращения, преходящее 647–648
Нарушения ритма сердца 186–235. См. также Сердце
антиаритмические средства 208–230. См. также Антиаритмические средства
при гиперчувствительности каротидного синуса 205
при гипотермии 675, 676
длительный мониторинг ЭКГ 229
дополнительные пути проведения 193. См. также Дополнительные пути проведения
желудочковые – см. Желудочковые аритмии
при инфаркте миокарда 144–147
при искусственной вентиляции 266
кардиоверсия 230–232
при лечении амиодароном 225
при лечении дигоксином 162
β-адреноблокаторы 222
при отравлениях 679
при передозировке антидепрессантов 701–702
предсердные – см. Предсердные аритмии
в периоперационном периоде 42, 43
при приступах Морганьи–Эдемса–Стокса 203–204
пробы с физической нагрузкой 229
программируемая электрокардиостимуляция 207–208
при синдроме Гийена–Барре 663
при синдроме слабости синусового узла 204
при синдроме WPW 205–206
ЭКГ 187
электрокардиостимуляция 232–235
Нарушенного всасывания синдром 413–415
витамина D 599–601
после резекции желудка 411
Нарушенной осмолярности синдром, при диализе 316
Настойка опия, при диарее 403
Натрий
в биологических жидкостях 77
гипернатриемия 82–84
гипонатриемия 79–82
при искусственной вентиляции 266
при недостаточности надпочечников 568
ограничение потребления
при аортальной недостаточности 175–176
при артериальной гипертонии 102
при асците 440
при нефротическом синдроме 311
при острой почечной недостаточности 306
при сердечной недостаточности 158
при хронической почечной недостаточности 313
суточная потребность 54
уровень в сыворотке 708
экскретируемая фракция 301
Натрия бикарбонат – см. Бикарбонат
Натрия хлорид в растворах для парентерального введения 74, 75
Нафазолин 45
Нафциллин 327
при менингите 357
при эндокардите 360
Неврит зрительного нерва 49
при лечении этамбутолом 340
Неврологические неотложные состояния 636–664
при химиотерапии 504–504
Недостаточность коры надпочечников – см. Надпочечники
Нейролептики 27–29. См. также Фенотиазины
передозировка 681, 695
побочное действие 28–29

Нейролептический злокачественный синдром 29
Нейропатия
диабетическая 542–543
при лечении изониазидом 339
периферическая 54
при сдавлении спинного мозга 643
Нейросифилис 375
Нейтрализация токсинов
при ботулизме 663
при столбняке 664
Нейтропения – см. Костный мозг
Некетоацидотический гиперосмолярный синдром 537
Некроз костей, при лечении стероидами 628
Некротический васкулит 631–632
Неомицин, при печеночной энцефалопатии 440
Неостигмин, при миастении 661
Нервно-мышечного проведения, блокада, при лечении аминогликозидами 335
Несахарный диабет 84
Неспецифический язвенный колит – см. Колит
Нестероидные противовоспалительные средства 20–21, 609
при артрите
псориатическом 624–625
ревматоидном 614–615
при головной боли 657
при остеоартрозе 634
дозы при почечной недостаточности 724–725
побочное действие 21, 614
нефротоксическое действие 614
язва желудка 407–408
при подагре 610
при системной красной волчанке 625
устранение боли 20
Нетилмицин 335
дозы при почечной недостаточности 721
Нефрит, аллергический интерстициальный 305
Нефропатия – см. также Гломерулонефропатии; Почечная недостаточность
диабетическая 543
и артериальная гипертония 104, 108
при лечении
пеницилламином 620
препаратами золота 619
мочекислая 304–305
обструктивная 303–304
рентгеноконтрастная 304
Нефротический синдром 311. См. также Гломерулонефропатии
при лечении
пеницилламином 620
препаратами золота 619
Нефтепродукты, отравление 692
НЖТ – см. Наджелудочковая тахикардия
Нижних конечностей язвы, при серповидноклеточной анемии 482
Низатидин 405
дозы при почечной недостаточности 724
при рефлюкс-эзофагите 405
Никардипин
при артериальной гипертонии 107
дозы при почечной недостаточности 722
при сердечной недостаточности 167
при стенокардии 129
Никотиновая кислота 54
при гиперхолестеринемии 579–580
Никотиноподобные проявления, при отравлении фосфорорганическими соединениями 693
Нитраты – см. также Нитроглицерин
дозы при почечной недостаточности 726
при митральной недостаточности 174
противопоказания
аортальный стеноз 172
гипертрофическая кардиомиопатия 180
при сердечной недостаточности 166
при инфаркте миокарда 148
при стенокардии 126–127
Нитрит натрия, при отравлении цианидами 685, 705
Нитритоподобные реакции, при лечении препаратами золота 619
Нитроглицерин
и вазопрессин, при варикозе вен пищевода 395
внутривенное введение и дозы 720
при инфаркте миокарда 150
при гипертоническом кризе 119–120

при инфаркте миокарда 138, 143
и артериальной гипертонии 148
и сердечной недостаточности 148, 163–164
при кардиогенном отеке легких 177
препараты 126
при спазме коронарных артерий 133
при стенокардии 126
Нитрозомочевины производные 507
дозы и побочное действие 505
Нитропруссид
при беременности 732
внутривенное введение и дозы 720
при гипертоническом кризе 119
при острой почечной недостаточности 306
дозы при почечной недостаточности 724
при инфаркте миокарда 150
и артериальной гипертонии 148
при митральной недостаточности 174
при острой аортальной недостаточности 176
при расслаивающей аневризме аорты 121
при сердечной недостаточности 164
Нитрофурантоин
гепатотоксическое действие 434
Нифедипин
при артериальной гипертонии 106
при гипертоническом кризе 120
дозы при почечной недостаточности 722
при расслаивающей аневризме аорты 121–122
при сердечной недостаточности 167
при спазме коронарных артерий 133
при стенокардии 129
Нокардиоз 379
лечение тетрациклинами 333
Норадреналин
внутривенное введение и дозы 720
при лечении шока 668
уровень в моче 711
уровень в плазме, при феохромоцитоме 571
Нортриптилин 27. См. также Трициклические антидепрессанты
дозы при почечной недостаточности 725
передозировка 700–701
терапевтический уровень 713
Норфлоксацин 337
при диарее путешественников 365
дозы при почечной недостаточности 721
при инфекциях мочевыводящего тракта 354
при беременности 731
при шигеллезе 364
НПВС — см. Нестероидные противовоспалительные средства
Нуклеозидов аналоги, при вирусных инфекциях 341–342
5′-Нуклеотидаза
активность в сыворотке 709
при болезнях печени 426

Обезболивание — см. Анальгетики
Обмен основной 52, 736
Обморожение 674
Обструктивная нефропатия 303–304
Обучение больного
при артериальной гипертонии 101–102
при инфаркте миокарда 155
при недостаточности коры надпочечников 568
прекращению курения 281–282
при сахарном диабете 519
при хронических обструктивных заболеваниях легких 281–282
Общий анализ крови, норма 711–712
Объем внеклеточной жидкости — см. Внеклеточная жидкость
Объем циркулирующей крови
гиповолемический шок 183–184, 667–668
гиповолемия как причина электромеханической диссоциации 248–249
объемная перегрузка, при гемотрансфузии 486–487
ОДН — см. Дыхательная недостаточность
Ожирение и артериальная гипертония 104
Ожоги химические
при приеме кислот 688–689
при приеме щелочей 686–688
Озона вдыхание 703
Окись углерода — см. Угарный газ
«Окопная стопа» — см. Иммерсионное повреждение

Оксазепам 22
Оксалаты, уровень в моче 711
и почечнокаменная болезнь 322
Оксациллин 327
дозы при почечной недостаточности 721
при менингите 357
при эндокардите 360
Оксибензон 35
Оксикодон 20, 23
при беременности 731
Оксифенизатин, гепатотоксическое действие 434
Октреотид, при акромегалии 559
Окуловестибулярный тест, при коме 638
Окулоцефальный тест, при коме 638
Олсалазин, при неспецифическом язвенном колите 416
Омепразол 405
дозы при почечной недостаточности 724
при рефлюкс-эзофагите 405
при язвенной болезни 409
Опиоиды — см. Наркотические анальгетики
ОПН — см. Почечная недостаточность
Опоясывающий лишай — см. Инфекции, вызванные конкретными микроорганизмами, Varicella zoster
Оппортунистические инфекции
при ВИЧ-инфекции 383
системные микозы 379—381
Опрелость 38—39
Опухоли распад 514
Опухоль — см. Злокачественные новообразования
Осмоляльность плазмы
норма 708
при гипернатриемии 82
при гиперосмолярном синдроме некетоацидотическом 537
при энтеральном питании 61
при гипонатриемии 79
Осмоляльность препаратов
для внутривенного введения 74
для парентерального питания 64
для энтерального питания 56, 58
Осмоляльный интервал
при алкогольной интоксикации 689
при метаболическом ацидозе 94
Осмолярность — см. Осмоляльность
Осмотическая диарея 401—402
Осмотическая резистентность эритроцитов, при наследственном микросфероцитозе 483
Осмотические средства
при повышении внутричерепного давления 641
слабительные 404
Основной обмен 736
Остеит фиброзный, при хронической почечной недостаточности 314
Остеоартроз 634
позвоночника 634
Остеоартропатия гипертрофическая, при злокачественных новообразованиях 502
Остеогенная карцинома 496
Остеодистрофия почечная 314—315
Остеомаляция 599—601
Остеомиелит 368—369
острый 368
при сахарном диабете 368—369
при серповидноклеточной анемии 482
хронический 369
Остеопения
при лечении глюкокортикоидами 628
причины 597
Остеопороз 596—599
диагностика 596—597
измерение костной массы 597
климактерический 596—597
лечение 599
при первичном билиарном циррозе 435
профилактика 597—599
старческий 596
Острая почечная недостаточность — см. Почечная недостаточность
Отвыкание от респиратора, при искусственной вентиляции 267
Отек головного мозга — см. Головной мозг
Отек гортани, при анафилаксии 669
Отек легких
высотный 678
при гемотрансфузии 487
при инфаркте миокарда 134, 148—152
кардиогенный 176—177
лечение 176—177

при отравлении
кокаином 700
салицилатами 696
при респираторном дистресс-синдроме взрослых 286–287
Отеки, периферические
и асцит 440–442
при нефротическом синдроме 311
Открытая биопсия легких 288, 289, 292
Открытоугольная глаукома 48
Отмены синдром
алкоголя – см. Алкогольная абстиненция
барбитуратов 27
бензодиазепинов 24, 26
гипотензивных средств 104–105
клонидина 115
метилдофы 115
наркотических анальгетиков 23
Отморожение 674–675
Ототоксическое действие
аминогликозидов 335
ванкомицина 333
Отравления 678–703. См. также Передозировка лекарственных веществ
при вдыхании токсических веществ 703–706
гликолями 691–692
кислотами 688–689
лечение 679, 682–685
активированный уголь 679, 682
антидоты 684–685
гемосорбция 683
диализ 683
наблюдение 683
метгемоглобинемия 692–693
синдромы отравлений 680–681
спиртами 689–691
метанолом 690–691
угарным газом 680, 703–704
углеводородами 692
фенциклидином 694–695
фосфорорганическими соединениями 681, 693–694
щелочами 686, 688
Офлоксацин 337
при гонорее 372
дозы при почечной недостаточности 721
Офтальмологические лекарственные средства 49–50
Офтальмопатия при болезни Грейвса 550
Охлаждение при тепловом ударе 673
гипотермические обертывания 18
ОЦК – см. Объем циркулирующей крови
Ощелачивание мочи
при отравлениях 682
барбитуратами 698
салицилатами 696
при распаде опухоли 514

Памидронат, при гиперкальциемии 585
Панкреатит 421–423
острый 421–422
критерии Рэнсона 421–422
осложнения 422
полное парентеральное питание 65
хронический 422–423
тест с бентиромидом 423
экзокринная недостаточность 423
эндокринная недостаточность 423
Панкрелипаза 423
Пантотеновая кислота 54
Папиллярной мышцы отрыв 152
Пара-аминобензойная кислота, в составе солнцезащитных средств 35
Паразитарные инфекции – см. Простейшие
Паралич – см. Слабость мышечная
Паральдегид, отравление 680
осмоляльный интервал 94
Параметазон 617
Парапроктит 419, 421
Паратион, отравление 693
Паратиреоидный гормон 582
уровень в сыворотке 709
при гиперкальциемии 584
и уровень фосфора 592
при хронической почечной недостаточности 583
Паратиреоэктомия 588
при хронической почечной недостаточности 315
Парацентез, при асците 441
Паращитовидная железа, болезни – см. Гиперпаратиреоз; Гипопаратиреоз
Парегорик, при диарее 403
Парентеральное питание – см. Питание полное парентеральное

Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия — см. Наджелудочковая тахикардия
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия 483
ПВ — см. Протромбиновое время
Педжета болезнь 600—601
Пеллагра 54
Пеницилламин 620—621
  как антидот 684
Пенициллины полусинтетические, устойчивые к пенициллиназам 327
Пенициллины 325—328. См. также отдельные препараты
  при актиномикозе 379
  при беременности 731
  дозы при почечной недостаточности 721
  при менингите 356, 357
  побочное действие
    анафилаксия 669
    гемолитическая анемия 480
    гиперчувствительность 326, 669
      десенсибилизация 326
  и пробенецид 326
  для профилактики стрептококковой инфекции 348
Пентамидин 338
  дозы при почечной недостаточности 722
Пентобарбитал 26
  передозировка 697—698
Пентостатин 504
Передозировка лекарственных веществ 678—703. См. также Отравления
  антидоты 684—685
  ацетаминофен 683, 684, 686, 687
  антидепрессанты 680, 700—701
  бензодиазепины 698—699
  лечение 679, 682—685
  наркотические анальгетики 694
  психостимуляторы 699—700
  салицилаты 695—697
  седативные и снотворные средства 697—699
  синдромы отравлений 680—681
  фенотиазины 695
Переломы костей
  при остеопорозе 596
  патологические 502
  при первичном билиарном циррозе 436
  черепа 642
Перемежающееся положительное давление, при вспомогательной вентиляции легких 256
Перикарда болезни 181—182. См. также Перикардит
  выпот
    при злокачественных новообразованиях 500
    постинфарктный 154
  тампонада сердца 181—182
Перикардиоцентез, при тампонаде сердца 181
Перикардит
  при диализе 316—317
  констриктивный 182
  острый 154
  постинфарктный 154
  уремический 307
Перикардэктомия, при констриктивном перикардите 182
Перитонеальный диализ 317—318
Перитонеовенозное шунтирование, при асците 441
Перитонит 366
  вторичный 366
  при перитонеальном диализе 318
  спонтанный бактериальный 366, 442
Периферическая нейропатия — см. также Нейропатия
  при дефиците питательных веществ 54
  при сахарном диабете 542
Пернициозная анемия 54, 472
Пероральные гипогликемизирующие препараты 522—523, 535—536
  взаимодействие с другими препаратами 716
  дозы при почечной недостаточности 723
  у хирургических больных 540
Петехии, при инфекциях 367
Петлевые диуретики 110, 159, 160
Печеночная недостаточность, молниеносное течение 432—433
Печеночная энцефалопатия 439—440
Печеночных вен тромбоз 438
Печень — см. также Гепатит
  абсцесс 438
  алкогольное поражение 434—435
  асцит и отеки 440—442
  при болезни Вильсона 437
  при гемохроматозе 437

гепатотропные вирусы 427—433
при дефиците α_1-антитрипсина 437
жировая дистрофия
при алкоголизме 434
при полном парентеральном питании 72
метаболизм и выведение антимикробных средств 324
метаболические поражения 437
нарушение клиренса лекарственных веществ 443
недостаточность, молниеносное течение 432—433
портальная гипертензия 442
синтез факторов свертывания 426
нарушение 442, 459
сосудистые заболевания 437—438
токсическое и лекарственное поражение 433—435
трансплантация 443
при варикозе вен пищевода 396
функциональные исследования 425—427
холестатические заболевания 435—437
Пиелонефрит 354—355
Пиндолол
при артериальной гипертонии 114
дозы и действие 128
при почечной недостаточности 723
Пиперациллин 328
дозы при почечной недостаточности 721
Пиразинамид 339
дозы при почечной недостаточности 722
при туберкулезе 377
Пиридоксин 54
при нейропатии на фоне лечения изониазидом 339
при отравлении этиленгликолем 691
при передозировке изониазида 684
при сидеробластной анемии 477
Пиридостигмин 660
Пироксикам 609
дозы при почечной недостаточности 725
Питание — см. также Питание лечебное; Питание полное парентеральное
белковые и калорийные препараты 56—57, 58
оценка 53, 54, 55
потребность в белках 53, 56
растворы для парентерального введения 62—64
синдромы дефицита 54—55
суточные нормы питания 54—55
энергетические потребности 52
при язвенной болезни 409
Питание лечебное — см. также Питание; Питание полное парентеральное
при болезни Крона 418—419
при гиперлипидемии 576—577
при искусственной вентиляции 263—264
при коме 639
при нарушенном всасывании 415
при нефротическом синдроме 311
при острой почечной недостаточности 306
при панкреатите 423
при печеночной энцефалопатии 440
при рефлюкс-эзофагите 405
при сахарном диабете 519—520
при беременности 538—539
при инсулинозависимом диабете 527
при инсулинонезависимом диабете 535
при хронической почечной недостаточности 312—314
энтеральное питание 59—62
дробное 60
монотонный режим 61
нарастающий режим 60
осложнения 61—62
установка зонда 59—60
характеристики препаратов 59
Питание полное парентеральное — см. также Питание; Питание лечебное
бланк заказа 734—735
глюкоза 62
добавки 68
жировые эмульсии 62—63
исследования 71
при неспецифическом язвенном колите 417
осложнения 71—73
подготовка и проведение 67—68
питательная ценность 62—63
показания 64—65
примеры составов 69—70, 734—735
профилактика тромбофлебита 64

растворы аминокислот 63–64
трехкомпонентные растворы 68
циклическое 68, 71
Пиурия 352–353
Пищевод
варикоз вен 394–397
заболевания 404–407 см. также отдельные болезни
манометрия 407
нарушение моторики 407
рак 492
ЭКГ отведение 187
ПКА – см. Почечный канальцевый ацидоз
Плазма свежезамороженная
при гемофилии 456
при дефиците витамина К 460
при диссеминированном внутрисосудистом свертывании 460
при молниеносной форме печеночной недостаточности 432
при передозировке варфарина 684
при тромботической тромбоцитопенической пурпуре 453
Плазмаферез
при болезни анти-БМК антител 310
при миастении 661
при некротическом васкулите 632
при семейной гиперхолестеринемии 579
при синдроме Гийена–Барре 662
при системной красной волчанке 629
при тромботической тромбоцитопенической пурпуре 453
Плевра
биопсия 298
декортикация легких 299
Плевральный выпот 296–299
дренирование плевральной полости 299
лабораторные исследования 297
лечение 298–299
опухолевый 298–299, 500
посев при пневмонии 349
Плетизмография импедансная, при тромбозе глубоких вен 463
Пликамицин 586
Пневматический противошоковый костюм 667
Пневмококковая вакцина 727
при серповидноклеточной анемии 481
после спленэктомии 451
при хронических обструктивных заболеваниях легких 283
Пневмококковые инфекции
менингит 356
пневмония 350–351
Пневмомедиастинум, при искусственной вентиляции 265
Пневмонит
аспирационный 290
интерстициальный
при лечении метотрексатом 506
при химиотерапии 513
лучевой 294
Пневмония 348–352
антимикробная терапия 349–352
аспирационная 290, 350
менингококковая, меры защиты 730
при нарушениях иммунитета 287–289
лечение 288
осложнения 352
плевральный выпот 297
пневмококковая 350–351
пневмоцистная – см. Пневмоцистная пневмония
при СПИДе 288–289, 386
Пневмоторакс
при искусственной вентиляции 265
и электромеханическая диссоциация 249
Пневмоцистная пневмония
лечение 289
пентамидин 338
при СПИДе 289, 386
Подагра 608, 610–612
бессимптомная гиперурикемия 608
вторичная 612
межприступные периоды 611–612
острый артрит 608, 610–611
хронический артрит 612
Поджелудочная железа
ложная киста 422
пенетрация язвы 410
Подофиллин 40
Позвоночник
остеоартроз 634
повреждение при черепномозговой травме 642
спондилоартропатии 623–625
Позвоночный канал, введение химиопрепаратов 503

Поздняя дискинезия, при лечении нейролептиками 29
Полая вена
верхняя, сдавление при злокачественных новообразованиях 500
нижняя, установка кавафильтра 285
Полигенная гиперхолестеринемия 575
Поликистоз яичников и гирсутизм 563
Полимиозит 633–634, 663
при злокачественных новообразованиях 501
Полиморфная желудочковая тахикардия 201, 203
лечение 203
Полистиролсульфонат натрия, при гиперкалиемии 89
Политопная предсердная тахикардия 198–199. См. также Тахикардия
Полное парентеральное питание 64–73
Положительное давление в конце выдоха 263
ауто-ПДКВ 265
влияние на давление заклинивания в легочной артерии 272
и перевод на самостоятельное дыхание 267
при респираторном дистресс-синдроме взрослых 286
Положительное давление, перемежающееся, при вспомогательной вентиляции легких 256
Портальная гипертензия 442
и варикоз вен пищевода 394
Портокавальный шунт 395–396
Порфирины, уровень в моче 711
Посев 323
из зева 347
кала 363
крови, при эндокардите 359
мокроты, при СПИДе 289
мочи 352
очага поражения кости 368
плеврального выпота 297
при пневмонии 349
спинномозговой жидкости 355
из уретры, при гонорее 371
Посленагрузка, уменьшение
при аортальной недостаточности 175
при дилатационной кардиомиопатии 178
при митральной недостаточности 174
Послеоперационные осложнения 41, 43–44
Послеродовой тиреоидит 558
Постельный режим
при артериальной гипертонии и инфаркте миокарда 148
при асците 441
при сердечной недостаточности 158
Постинфарктный синдром 154
Постоянное положительное давление, при вспомогательной вентиляции легких 256, 268–269
Постстрептококковый гломерулонефрит 311
Посттрансфузионная пурпура 488–489
Постуральный дренаж, при абсцессе легкого 290
Пот, электролитный состав 77
Почечная недостаточность
и ацидоз 314
острая почечная недостаточность 302–308
лечение 305–308
при лечении аминогликозидами 335
обструктивная нефропатия 303–304
при панкреатите 422
паренхиматозная 304–305
преренальная азотемия 303
причины 301
при тепловом ударе 674
хроническая почечная недостаточность 311–315
и анемия 474
гемофильтрация 318–319
диализ 316–319
дозы лекарственных средств 721–726
консервативное лечение 312–314
и метаболический ацидоз 94
и остеодистрофия 314–315
питание 57, 59
резкое прогрессирование 313
трансплантация 319–320
ультрафильтрация 319
Почечной вены тромбоз 309
Почечнокаменная болезнь 321–322

Почечный канальцевый ацидоз 95–96
Почки – см. также Гломерулонефропатии; Почечная недостаточность; Нефропатия
аллергический интерстициальный нефрит 305
биопсия 302
при гемолизе 304
при гиперкальциемии 584
при гипотермии 676
дефекты канальцев при серповидноклеточной анемии 482
при злокачественных новообразованиях 502
исследование функции 300–302
канальцевый ацидоз 95–96
метаболизм и выведение антимикробных средств 324–325
нефротический синдром 311
нефротоксическое действие аминогликозидов 304, 335
нестероидных противовоспалительных средств 614
пигментов 304
почечнокаменная болезнь 321–322
почечноклеточный рак 493
при рабдомиолизе 304
при склеродермии 630
скорость клубочковой фильтрации 300
трансплантация 319–320
иммуносупрессивная терапия 319–320
отторжение 320
при системной красной волчанке 625
ультразвуковое исследование 301–302
экстракорпоральные методы лечения 316–319
Празозин
при артериальной гипертонии 117
дозы при почечной недостаточности 724
при сердечной недостаточности 166–167
феномен первой дозы 117
Пралидоксим
при отравлении фосфорорганическими соединениями 694
при передозировке антихолинергических средств 685
Преднагрузка
и вазоконстрикция 163
уменьшение при дилатационной кардиомиопатии 178
Преднизолон 617
Преднизон 617. См. также Глюкокортикоиды
Предоперационная оценка риска 40–41, 42, 43
Предсердные аритмии
при гипертрофической кардиомиопатии 180
при инфаркте миокарда 145–146
мерцательная аритмия 196–197
политопная предсердная тахикардия 198–199
трепетание предсердий 197–198
экстрасистолия
лечение 210
в периоперационном периоде 42
Предстательная железа
простатит 355
рак 493
Прекордиальный удар, при остановке кровообращения 242
Премедикация при кардиоверсии 25, 232
Преренальная азотемия 303
Прерывистая принудительная вентиляция 260. См. также Вентиляция легких, искусственная
Приапизм, при серповидноклеточной анемии 482
Примидон
дозы при почечной недостаточности 725
терапевтический уровень 713
Принцметала стенокардия 132–133
Пробенецид 326
взаимодействие с другими препаратами 716
с пенициллинами 326
как урикозурическое средство 612
Пробукол 581
дозы при почечной недостаточности 725
Прогестерон
при аменорее 564–565
при остеопорозе 598
уровень в сыворотке 709

Прогестины, при злокачественных новообразованиях 510
Программируемая электрическая стимуляция
при аритмиях 207–208
при дилатационной кардиомиопатии 178
Продукты деградации фибрина 449
норма 710
Прокаинамид 212–213
у беременных 732
взаимодействие с другими препаратами 212
внутривенное введение и дозы 720
дозы при почечной недостаточности 723
при желудочковой тахикардии 200, 201
при инфаркте миокарда 145
при желудочковой экстрасистолии 145
при мерцательной аритмии 197
при наджелудочковой тахикардии 195
препараты и дозы 202, 213
применение 210
при сердечно-легочной реанимации 240, 248
терапевтический уровень 713
при трепетании предсердий 198
фармакокинетика 212
Прокарбазин 509
дозы и побочное действие 505
Проктит, язвенный 416
Пролактин 559–561
гиперпролактинемия 559–562
уровень в сыворотке 710
Пролактиномы 561–562
Пролежни, профилактика 639
Прометазин 400
Промывание желудка
при желудочно-кишечном кровотечении 391
при отравлениях 682
углеводородами 692
при передозировке антидепрессантов 701
Промывание кишечника 404
Пропафенон 220–221
взаимодействие с другими препаратами 221
влияние на гемодинамику 221
дозы при аритмиях 202
дозы при почечной недостаточности 723
при желудочковой тахикардии 201
побочное действие и меры предосторожности 221
препараты и дозы 221
применение 221
фармакокинетика 220
Пропилтиоурацил 552–553
при беременности 733
гепатотоксическое действие 434
Пропоксифен 20, 23
взаимодействие с другими препаратами 716
передозировка 680, 694
Пропранолол – см. также Бета-адреноблокаторы
при аритмиях 222–223
дозы 211
при мерцательной аритмии 170, 196
при наджелудочковой тахикардии 195
при полиморфной желудочковой тахикардии 203
при синдроме WPW 206, 207
при трепетании предсердий 198
при артериальной гипертонии 113–114
при беременности 732
влияние на показатели функции щитовидной железы 557
дозы и действие 128
при почечной недостаточности 723
при инфаркте миокарда 142
и синусовой тахикардии 145–146
побочное действие 112–113, 221–222
для профилактики головной боли 659
при расслаивающей аневризме аорты 121
при сердечно-легочной реанимации 247, 248
при тиреотоксикозе 551
Простатит 355
Простациклин 446
Простейшие 365–366
диарея 401
желудочно-кишечные нарушения 365–366
малярия 381–382
при СПИДе 386–387

Протамин-цинк-инсулин 524
Протаминсульфат 465
Протеин С 446
  наследственный дефицит 461
Протеин S 446
  наследственный дефицит 461
Протеинурия – см. также Нефротический синдром
  при гломерулонефропатиях 308
  при лечении
    пеницилламином 620
    препаратами золота 619
  при нефротическом синдроме 311
Противовирусные средства 340–343
  дозы при почечной недостаточности 721–722
Противовоспалительные средства – см. Глюкокортикоиды; Нестероидные противовоспалительные средства
Противогрибковые средства 343–345
  дозы при почечной недостаточности 722
  при кожных болезнях 39
Противорвотные средства 400
  при химиотерапии 510, 513
Противосудорожные средства 651–652
  дозы при почечной недостаточности 725
Противотуберкулезная терапия 338–340
Протозойные инфекции – см. Простейшие
Протриптилин 27
  передозировка 700–701
Протромбинового комплекса концентрат, при гемофилии 457
Протромбиновое время 426, 448
  при болезнях печени 426, 442
  и витамин К 459
  влияние лекарственных средств 466
    варфарина 465–466, 467
  при желудочно-кишечном кровотечении 391
  норма 711
Профилактика эндокардита 361, 363
Прохлорперазин
  при головной боли 658
  передозировка 695
  при тошноте и рвоте 28, 400
Прямая кишка, болезни – см. Аноректальная область, болезни
Псевдогиперкалиемия 88
Псевдогипонатриемия 79
Псевдогипопаратиреоз 589, 590
Псевдомембранозный энтероколит – см. Энтероколит
Псевдоподагра 612–613
Психоз, лечение нейролептиками 27–29
Психостимуляторы 31
Психостимуляторы, передозировка 699–700
Псоралены, при лечении псориаза 38
Псориаз 37–38
  артрит 624–625
ПТГ – см. Паратиреоидный гормон
Пульс-оксиметрия 272
Пункция сустава 602–605
  голеностопного 604, 605
  при инфекционном артрите 602, 606
  коленного 604, 605
  лучезапястного 605
Пурпура
  при инфекционных заболеваниях 367
  посттрансфузионная 488–489
  сосудистая 455
  тромбоцитопеническая 450–454
Путешественников диарея 365
Пятнистая лихорадка Скалистых гор 367
pH – см. также Алкалоз; Ацидоз; Кислотно-основной баланс
  крови 91, 707
  мочи, при почечнокаменной болезни 321, 322
  плеврального выпота 297

Рабдомиолиз
  поражение почек 304
  при тепловом ударе 673–674
Радикулоалгия
  при остеоартрозе позвоночника 634
  при сдавлении спинного мозга 643
Радиоактивный йод
  при болезни Грейвса 551–552
  лучевой тиреоидит как осложнение 552
Радиоизотопные исследования
  при болезнях печени 427
  при болезнях почек 302
  при желудочно-кишечном кровотечении 398
  при инфаркте миокарда 136, 137

при митральной недостаточности 174
при остеомиелите 368
при стенокардии 124–125
при тромбоэмболии легочной артерии 283–284
Раздражающие газы 703
Раздраженной кишки синдром 420
Разрыв сердца – см. Сердце
Рак – см. Злокачественные новообразования
Рамиприл 109
Ранитидин 405. См. также Блокаторы H_2-рецепторов
дозы при почечной недостаточности 724
побочное действие 408–409
при рефлюкс-эзофагите 405
Распада опухоли синдром 514
Растворы, парентеральные добавки 74, 75
Растительные алкалоиды 505, 508–509
Рахит 54, 599
Рвота – см. Тошнота и рвота
Рвота кровью 390
Рвотные средства
при отравлениях 682
углеводородами 692
этиленгликолем 691
РДСВ – см. Респираторный дистресс-синдром взрослых
Реабилитация
при инфаркте миокарда 154–155
при ревматоидном артрите 623
при хронических обструктивных заболеваниях легких 282–283
Реанимация сердечно-легочная
адреналин 243
бикарбонат 243
вентиляция легких 236–237, 241
восстановление сердечного ритма 244–249
при гипотермии 676
кардиоверсия 239, 240, 241
кашель 242
массаж сердца
непрямой 237–238
прямой 243
основные приемы 236–238
оценка эффективности 242
постреанимационное лечение 249–250
прекордиальный удар 242
прекращение реанимационных мероприятий 250
прием Геймлиха 237, 666
проходимость дыхательных путей 236–237, 241
пути введения лекарственных препаратов 242
специализированные приемы 238–249
при утоплении 671
электрическая дефибрилляция 238–241
Ревматизм, профилактика 171, 348
Ревматическая полимиалгия 49, 632
Ревматоидный артрит 613–623
лечение
азатиоприн 622
гидроксихлорохин 621
глюкокортикоиды 615–616, 617
метотрексат 616–617
нестероидные противовоспалительные средства 614–615
пеницилламин 620–621
препараты золота 617–620
сульфасалазин 622
циклофосфамид 622
реабилитация 623
синдром Фелти 613
хирургическое лечение 622–623
Ревматоидный васкулит 631
Ревмокардит и митральный стеноз 169–170
Резерпин
при артериальной гипертонии 116
при беременности 732
Рейно синдром 630
Рейтера синдром 624
Ренин, активность в плазме 710
Рентгеноконтрастные вещества
анафилактоидные реакции 669
профилактика 670
и диабетическая нефропатия 543
нефротоксическое действие 304
и функция щитовидной железы 557
Респираторный алкалоз – см. Алкалоз
Респираторный ацидоз – см. Ацидоз
Респираторный дистресс-синдром взрослых 286
Ретикулоцитарный индекс 468
Ретикулоциты 468
норма 712
Ретиноиды

при злокачественных новообразованиях 511
изотретиноин при беременности 733
при обыкновенных угрях 36
применение этретината при псориазе 38
Ретинопатия — см. Сетчатки поражение
Рефлюкс-эзофагит 404—406
Рецепты 18
Рибофлавин 54
Ристоцетин
и агглютинация тромбоцитов 448
кофакторная активность 448
Рифампин 339
взаимодействие с другими препаратами 716
дозы при почечной недостаточности 722
побочное действие 339
для профилактики менингококкового менингита 356—357
при туберкулезе 377
Роговица
кератопатия 47
повреждения 46
профилактика при коме 639—640
отложения при лечении амиодароном 224
язвы 46
Рожа 366—367
Ртуть, отравление, антидот 684
Рэнсона критерии, при панкреатите 421—422
Re-entry в синусовом узле 194

Салицилаты 609. См. также Аспирин; Нестероидные противовоспалительные средства
при беременности 731
при бородавках 40
взаимодействие с другими препаратами 716
влияние на показатели функции щитовидной железы 557
меры предосторожности 614—615
передозировка 615, 680, 695—697
побочное действие 19—20, 21
при псориазе 37
терапевтический уровень 713
Салсалат 609
Сальбутамол — см. Альбутерол
Сальпингит, при гонорее 372
Саркоидоз, поражение легких 293
Саркомы 495—496
Капоши 496
поражение легких 289
Сахарный диабет 515—546. См. также Инсулин
при беременности 515, 538—539
вторичный 515, 534
гипогликемия 544—546
диагностика 516—517
диета 519—520
при беременности 539
при инсулинозависимом диабете 527
при инсулинонезависимом диабете 535
инсулинозависимый 515, 527—534
диета 527
инсулинотерапия 527—531
инсулинонезависимый 515, 534—538
диета 535
инсулинотерапия 536—537
пероральные гипогликемизирующие препараты 535—536
инсулинотерапия, общие принципы 523—527
при беременности 539
при инсулинозависимом диабете 527—534
при инсулинонезависимом диабете 536—537
при перитонеальном диализе 318
у хирургических больных 540—541
кетоацидоз 531—534
инфекции 521
классификация 515
и лактация 539
лечение, общие принципы 517—527
хирургических больных 539—541
нейропатия 542—543
некетоацидотический гиперосмолярный синдром 537—538
нефропатия 543
обострение гипергликемии 520—531
обучение больного 519
определение гликозилированного гемоглобина 518, 531, 537
определение глюкозы 517—518
определение кетоновых тел 519—520

пероральные гипогликемизирующие препараты 522–523, 535–536
дозы и сила действия 523
осложнения 523
у хирургических больных 540
поражение глаз 541–542
поражение сосудов 543
поражение стоп 544
профилактическая помощь 522
тест на толерантность к глюкозе 517
употребление алкоголя 520
физические нагрузки 520, 535
хронические осложнения 521–522, 541–544
при беременности 539
у хирургических больных 541
целлюлит 366–367
энтеропатия 543–544
Свана–Ганса катетер – см. Легочная артерия, катетеризация
Свертывание крови см. также Факторы свертывания
при болезнях печени 442
диссеминированное внутрисосудистое
при септическом шоке 370
при тепловом ударе 674
исследование 444–449
каскадный механизм 444–445
лабораторные тесты 447–449
нарушения
при болезнях печени 442, 459
при гемодиализе 316
при желудочно-кишечном кровотечении 391
при наследственных коагулопатиях 455–459
физиологические антикоагулянты 445–446
Свечи, при геморрое 421
Свищи
аорто-кишечный 397
при болезни Крона 419
Себорейный дерматит 37
Седативные средства 24–27. См. также отдельные препараты
при беременности 732
дозы при почечной недостаточности 725
при инфаркте миокарда 144
при искусственной вентиляции 263
меры предосторожности, при болезнях печени 439
передозировка 697–699
Секвестрационный криз, при серповидноклеточной анемии 482
Секобарбитал 26
передозировка 697
Селен 55
Селена сульфид
при отрубевидном лишае 39
при себорейном дерматите 37
Семинома 493–494
Сенгстейкена–Блейкмора зонд, при варикозе вен пищевода 395
Сенны экстракт 404
Септицемия 369–370
менингококковая 367
Септический артрит 606–607
Септический шок 183, 369–370, 667
Сердечная недостаточность 156–185
при аортальном стенозе 171–172
при болезнях перикарда 181–182
диагностика 156–157
при инфаркте миокарда 148–152
при кардиомиопатии
гипертрофической 179–180
дилатационной 178
рестриктивной 180–181
при клапанных пороках 169–176
клинические проявления 156
мониторинг гемодинамики 149–152
лечение
вазодилататоры 163–167
диуретики 159–160
немедикаментозные методы 158
сердечные гликозиды 160–163
средства с положительным инотропным действием 168–169
трансплантация сердца 184–185
отек легких 176–177
в периоперационном периоде 41, 42, 43
факторы, ускоряющие прогрессирование 156–157
шок 182–184
этиология 157
Сердечно-легочная реанимация – см. Реанимация сердечно-легочная
Сердечные гликозиды – см. Дигоксин
Сердечный выброс – см. Гемодинамики мониторинг

Сердце — см. также Коронарные артерии; Нарушения ритма сердца
болезни
влияние липопротеинов 573
ишемическая болезнь 123—155
клапанные пороки 169—176
при сахарном диабете 543
при склеродермии 630—631
искусственные клапаны, эндокардит 362
кардиотоксическое действие
противоопухолевых антибиотиков 508
трициклических антидепрессантов 701—702
разрыв при инфаркте миокарда 153
трансплантация 184—185
Сероводород, отравление 705
Серповидноклеточная анемия 480—482
при беременности 482
криз 482
лечение 480—482
Серы двуокись, отравление 703
Сетчатки поражение
при лечении гидроксихлорохином 621
при отравлении угарным газом 704
ретинит, при нарушениях иммунитета 48
при сахарном диабете 541—542
Сибирская язва, меры защиты 730
Сидеробластная анемия 476
Сидячие ванны, при геморрое 421
Симпатомиметические средства — см. также Альфа-адреностимуляторы; Бета-адреностимуляторы
при сердечной недостаточности 168—169
Симптоматическое лечение, при злокачественных новообразованиях 490
Синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона 81—82
при злокачественных новообразованиях 501
Синдром приобретенного иммунодефицита — см. СПИД
Синильная кислота, отравление 704—705
Синкопальные состояния 646
при аортальном стенозе 171
Синовиальная жидкость 603
Синовит
вызываемый кристаллами 608, 610—613
при апатитной болезни 613
при подагре 608, 610—612
при псевдоподагре 612—613
постинъекционный 603
Синовэктомия, при ревматоидном артрите 622
Синусовая брадикардия 188—189
при инфаркте миокарда 146
Синусовая тахикардия 188
при инфаркте миокарда 145—146
лечение β-адреноблокаторами 222
Системная красная волчанка 625—629
и беременность 629
диализ и трансплантация почки 629
консервативное лечение 625—626
гидроксихлорохин 625—626
нестероидные противовоспалительные средства 625
лекарственная
при лечении гидралазином 118
при лечении прокаинамидом 212
лечение глюкокортикоидами 626—628
лечение иммунодепрессантами 628—629
плазмаферез 629
поражение почек 310
приобретенные антикоагулянты 460—461, 462
Сифилис 374—375
серологические тесты 374
при СПИДе 384
СКВ — см. Системная красная волчанка
Склеродермия 629—631
Склерозирующая терапия
при варикозе вен пищевода 394
при плевральном выпоте 299
Скорость клубочковой фильтрации 300
Скорость оседания эритроцитов, норма 712
СКФ — см. Скорость клубочковой фильтрации
Слабительные 403—404
при беременности 732
при запорах 403—404
при отравлениях 682
при печеночной энцефалопатии 440

Слабости синусового узла синдром 204
Слабость мышечная 659–663
при ботулизме 663
при миастении 660–662
при полимиозите и дерматомиозите 663
при синдроме Гийена–Барре 662–663
Слезы искусственные 50
при вирусном конъюнктивите 45
Слизистых воспаление, при химиотерапии 504–504
Смешанная венозная кровь, насыщение гемоглобина кислородом 254, 272
СМЖ – см. Спинномозговая жидкость
Смолы, анионообменные, при гиперхолестеринемии 579
Смягчающие средства 33
Снотворные средства 24–27
передозировка 697–699
Согревание
при гипотермии 676–677
при отморожении 674
Согревание внешнее, методы 676–677
Солевой диурез
при гиперкальциемии 585
при гиперфосфатемии 592
Солнцезащитные средства 35
Соль поваренная – см. Натрий
Соматостатин
при акромегалии 558
инфузия при варикозе вен пищевода 396
Соматотропный гормон 558–559
уровень в сыворотке 710
Сонная артерия, поражения и неврологические нарушения 646
эндоартрэктомия 648
Сосудистый доступ, при гемодиализе
инфекционные осложнения 317
тромбоз 317
Сотрясение головного мозга 642
СОЭ – см. Эритроциты, скорость оседания
Спазм коронарных артерий 132–133
Спектиномицин 371, 372
СПИД 382–387. См. также Вирус иммунодефицита человека
и абсцесс головного мозга 358
и бактериальные инфекции 384
и вирусные инфекции 383–384
и гломерулонефрит 311
и грибковые инфекции 385–386
и диарея 401–403
и инфекции, вызванные микобактериями 384–385
и инфекции, вызванные простейшими 386–387
и инфекции, вызванные сальмонеллами 364
и инфильтративные поражения легких 288–289
лечение
дидезоксиинозин 343
дидезоксицитозин 343
зидовудин 342–343
фоскарнет 342
пневмоцистная пневмония 386
саркома Капоши 496
СПИД-ассоциированный комплекс 382–383
Спинной мозг, сдавление 643–645
при злокачественных новообразованиях 499–500
при эпидуральных метастазах 644–645
Спинномозговая жидкость
исследование 355–356
люмбальная пункция – см. Люмбальная пункция
проникновение лекарственных веществ
макролиды и азалиды 332–333
противовирусные препараты 341
противогрибковые препараты 344, 345
сульфаниламиды 336
тетрациклины 333–334
содержание белка и глюкозы 356
Спирометрия – см. Дыхание, функциональные исследования
Спиронолактон
при артериальной гипертонии 111
при асците 441
дозы при почечной недостаточности 724
при сердечной недостаточности 160
Спленоренальный шунт, дистальный, при варикозе вен пищевода 396
Спленэктомия
при аутоиммунной гемолитической анемии 479

при аутоиммунной тромбоцитопении 450
при гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютининами 479
при наследственном микросфероцитозе 483
и септицемия 369
при талассемии 475–476
Спондилит, анкилозирующий 623–624
Спондилоартропатии 623–625
Споротрихоз 380–381
Спорыньи препараты, для профилактики мигрени 659
Спру – см. Целиакия
Спутанность сознания, острая 654–655
Среднецепочечные триглицериды 57
Средний эритроцитарный объем 469–470
норма 712
Средостения опухоли 496
Стафилококковые инфекции – см. также Инфекции, вызванные конкретными микроорганизмами
ванкомицин 333
пенициллин 327
эритромицин 332
Стеаторея – см. также Нарушенного всасывания синдром
при нарушенном всасывании 413
при панкреатите 423
Стенокардия 123–133
при аортальном стенозе 171
и гипотиреоз 548–549
диагностика 123–125
коронарная ангиография 125
медикаментозная терапия 125–129
нестабильная 131–132
в периоперационном периоде 41–42
спонтанная 132–133
хирургическое лечение 130
Стероиды – см. Глюкокортикоиды
Столбняк 663–664
иммунизация 727, 728
Стоматит, при лечении пеницилламином 620
препаратами золота 619
химиопрепаратами 513
Стопа
«окопная» 674
пункции суставов 604, 605
язвы, при сахарном диабете 544
Стрептозоцин 505
Стрептокиназа 467. См. также Тромболитическая терапия
Стрептококковые инфекции – см. также Инфекции, вызванные конкретными микроорганизмами
артрит 606–607
гломерулонефрит 311
лечение
пенициллином 326–327
эритромицином 332
профилактика ревматизма 171, 348
рожа 366–367
тесты на антиген 347
фарингит 347–348
целлюлит 366–367
эндокардит 360
Стрептомицин 335
при микобактериальных инфекциях 340
Стрессовые язвы и кровотечение 397
Субарахноидальное кровоизлияние 650–651
Субдуральная гематома
острая 642
хроническая 642
Судороги 651–653
при алкогольной абстиненции 654
поддерживающие меры 652
противосудорожные средства 651–652
тепловые 672
Сукральфат 409
дозы при почечной недостаточности 724
Сукцимер 684
Сукцинилхолин 263
Сулиндак 609
дозы при почечной недостаточности 725
меры предосторожности 614–615
Сульбактам 331
Сульфадиазин 336
при нокардиозе 379
для профилактики менингококкового менингита 357
Сульфаметоксазол 336
дозы при почечной недостаточности 722
терапевтический уровень 713
с триметопримом 336–337. См. также Триметоприм/сульфаметоксазол

Сульфаниламиды 336
взаимодействие с другими препаратами 717
гепатотоксическое действие 434
Сульфасалазин
при болезни Крона 418
при неспецифическом язвенном колите 416
побочное действие 416
при ревматоидном артрите 622
Сульфацетамид 45
Сульфизоксазол 336
дозы при почечной недостаточности 722
при инфекциях мочевыводящего тракта 353
при нокардиозе 379
Сульфинпиразон 612
Сульфонилмочевины производные, при лечении сахарного диабета 522–523
Суставы
гемартроз при гемофилии 458
исследование синовиальной жидкости 603
инфекционный артрит 606–607
остеоартроз 634
протезирование 622–623
пункции и инъекции 602–605
рентгенография 602
ревматоидный артрит 613–623
синовит, вызываемый кристаллами 608, 610–613
спондилоартропатии 623–625
Суточные нормы питания 52, 54–55
Сухость глаз 47
Сцинтиграфия – см. Радиоизотопные исследования
СЭО – см. Средний эритроцитарный объем

Талассемия 474–476
лабораторные исследования 475
лечение 475–476
Таллий, сцинтиграфия, при стенокардии 124–125
Тамоксифен
влияние на показатели функции щитовидной железы 557
при злокачественных новообразованиях 510–511
при раке молочной железы 491–492
Тампонада сердца 181–182
при опухолевом выпоте в полость перикарда 500
при электромеханической диссоциации 249
Тахикардии-брадикардии синдром 204
Тахикардия
желудочковая – см. Желудочковая тахикардия
наджелудочковая 191–196
политопная предсердная 198–199
синусовая 188. См. также Синусовая тахикардия
узловая 146
Темазепам 22
дозы при почечной недостаточности 725
Температура тела
при гипотермии 675
при тепловом ударе 672, 673
Температурные воздействия 672–677
Тендинит 635
Теносиновит 635
Теофиллин – см. также Аминофиллин
при бронхиальной астме 277, 278
взаимодействие с другими препаратами 717
для внутривенного введения 277
дозы при почечной недостаточности 726
побочное действие 277
терапевтический уровень 713
уровень в сыворотке 277
при хронических обструктивных заболеваниях легких 281, 282
Тепловые повреждения 672–674
изнурение 672
судороги 672
удар 672–674
Теразозин 117
Тербуталин
при бронхиальной астме 276
дозы при почечной недостаточности 726
Термодилюция, определение сердечного выброса 272
Терпингидрат, при беременности 732
Терфенадин 34
при беременности 731
Тест на толерантность к глюкозе
при панкреатите 423
при сахарном диабете 517

Тестостерон, уровень в сыворотке 710
при гипогонадизме у мужчин 566
при гирсутизме 563
Тетания, при гипокальциемии 590
Тетрациклины 333–334
дозы при почечной недостаточности 722
при избыточном росте бактерий 415
при лаймской болезни 368
при малярии 381
при беременности 731
для склерозирующей терапии 299
при столбняке 663
Технеций-99m, сцинтиграфия
при инфаркте миокарда 136
при остеомиелите 368
Тиазидные диуретики 109–110, 159, 160
взаимодействие с другими препаратами 717
и гиперкальциемия 583
дозы при почечной недостаточности 724
и уровень липидов 578
Тиамин
при алкогольной абстиненции 653
при коме 639
Тикарциллин 328
дозы при почечной недостаточности 721
с клавулановой кислотой 332
Тиклопидин 648, 649
Тимолол
при артериальной гипертонии 114
дозы и действие 128
при почечной недостаточности 723
при инфаркте миокарда 142
Тимэктомия, при миастении 661
Тиогуанин 504
Тиоридазин 26, 695
Тиосульфат натрия, при отравлении цианидами 685, 705
Тиотиксен 26, 695
ТиоТЭФ 507
внутриполостное введение 503
дозы и побочное действие 505
Типирование крови 484–485
Тиреоидит 550
лучевой 552
послеродовой 558
Хасимото 547
Тиреотоксикоз 549–554
лечение 551–554
антитиреоидные препараты 552–553
радиоактивный йод 551–552
хирургическое 553–554
офтальмопатия Грейвса 554
вызванная амиодароном 224–225
вызванная йодом 549
Тиреотоксический криз 554
Тиреотропный гормон, уровень в сыворотке 710
при гипотиреозе 547
при тиреотоксикозе 548
Тиреоэктомия, при тиреотоксикозе 553
Тироксин
применение
при беременности 557, 733
при гипотиреозе 548, 549
уровень в сыворотке 710
при гипотиреозе 547
при тиреотоксикозе 550
L-Тироксин — см. Тироксин
Титана двуокись 35
Титралак 406
Тиф брюшной 364
Тиэтилперазин 400
Тканевой активатор плазминогена — см. Алтеплаза
ТМП/СМК — см. Триметоприм/сульфаметоксазол
Тобрамицин 335
дозы при почечной недостаточности 721
при перитонеальном диализе 320
терапевтический уровень 713
Токаинид 217
взаимодействие с другими препаратами 217
дозы при почечной недостаточности 723
при желудочковой тахикардии 201
побочное действие 217
Токсический зоб 550
Токсического шока синдром 367–368
Толазамид
дозы и действие 523
при почечной недостаточности 723
Толбутамид
дозы и действие 523
при почечной недостаточности 723
при беременности 731

Толметин 609
Тонкая кишка
биопсия 413
избыточный рост бактерий 414—415
кишечные инфекции 363—366
Торакоцентез 297. См. также Плевральный выпот
Тофусная подагра, хроническая 612. См. также Подагра
Тошнота и рвота 400
после ваготомии 411
лечение прохлорперазином 28
при лечении отравлений 682
при парезе желудка 412—413
противорвотные средства при химиотерапии 510
при сахарном диабете 544
при стенозе антрального отдела желудка 410
при химиотерапии 504—504
Травмы
и гемолитическая анемия 483—484
при гипотиреозе 549
глаз 47—48
сдавление спинного мозга 643—645
черепномозговые 641—642
Тразодон 27, 31
взаимодействие с другими препаратами 717
дозы при почечной недостаточности 725
передозировка 700—701
Транзиторная ишемическая атака 647—648
Транилципромин, взаимодействие с другими препаратами 31
Трансаминазы — см. Аминотрансферазы
«Трансплантат против хозяина», реакция при гемотрансфузии 488, 513
Трансплантация
инфекционные осложнения, легочные инфильтраты 287
костного мозга, при апластической анемии 477
легких 294, 295, 299
печени 443
при варикозе вен пищевода 396
почек 319—320
при системной красной волчанке 629
сердца 184—185
Транссудат, плевральный 297
Трансферрин, норма 707
Трансфузионная терапия 484—489
при апластической анемии 477
при аутоиммунной гемолитической анемии 479
при гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютининами 479
при желудочно-кишечном кровотечении 389
заместительная терапия факторами свертывания, при гемофилии 455—458
массивная, побочные реакции 488
неотложная 489
осложнения 486—489
гемолитические реакции 486, 487—488
отсроченные 487
изосенсибилизация 486, 488
инфекции 486
кровотечение 487—488
негемолитические реакции 486
объемная перегрузка 487—487
отек легких 487
реакция «трансплантат против хозяина» 488, 513
тромбоцитопения 452—453
переливание криопреципитата
при болезни фон Виллебранда 459
при гемофилии 456
при тромбоцитопатии 455
переливание свежезамороженной плазмы 485—486. См. также Плазма свежезамороженная
переливание тромбоцитарной массы 485
при аутоиммунной тромбоцитопении 452
осложнения 488—489
переливание эритроцитарной массы 484—485
осложнения 487—488
при осложнениях химиотерапии 513
реакция «трансплантат против хозяина» 488, 513
при серповидноклеточной анемии 481
при талассемии 475
Трахеостомия 257—258
при асфиксии 667
осложнения 258—259

перераздувание манжетки 259
повреждение манжетки 259
самопроизвольное удаление трубки 259
трахеопищеводный свищ 259
эрозия безымянной артерии 259
уход за манжеткой 258
Тревога, лечение 24—27
Тренделенбурга положение, при шоке 668
Трепетание предсердий 197—198
при инфаркте миокарда 146
кардиоверсия 230
лечение 198
амиодарон 224
β-адреноблокаторы 222
верапамил 227
дигоксин 160—163
при предсердной экстрасистолии 189
прерывание и профилактика 213
Трещины анальные 421
Триазолам 22
Триамтерен
при артериальной гипертонии 111
взаимодействие с другими препаратами 717
при сердечной недостаточности 160
Триамцинолон 617
для наружного применения 34
Триглицериды 574, 575, 576
гипертриглицеридемия 574, 575, 576
лечение 576—581
в плевральном выпоте 297
среднецепочечные 57
уровень в сыворотке 574, 708
Трийодтиронин
уровень в сыворотке 710
влияние лекарственных средств 556—557
Триметобензамид 400
при беременности 732
Триметоприм 336
при беременности 731
дозы при почечной недостаточности 722
терапевтический уровень 713
Триметоприм/сульфаметоксазол 336—337
при брюшном тифе 364
при диарее путешественников 365
при инфекциях мочевыводящего тракта 353
при пиелонефрите 354
при пневмоцистной пневмонии 386
при простатите 355
при шигеллезе 364
Трипеленамин, при беременности 731
Трифторперазин 26
Трихлорметиазид 111
Трициклические антидепрессанты 29—31. См. также Амитриптилин; отдельные препараты
взаимодействие с другими препаратами 717
при беременности 733
передозировка 680, 700—701
для профилактики головной боли 659
при синдроме раздраженной кишки 420
Тромбиновое время 448
норма 711
Тромбоз
артериальный, при диабетическом кетоацидозе 534
воротной вены 438
глубоких вен 462—464
диагностика 284, 462—463
при искусственной вентиляции 266
лечение и профилактика 463—466
при полном парентеральном питании 73
и тромбоэмболия легочной артерии 283
печеночных вен 438
почечных вен 309
сосудистого доступа, при гемодиализе 317
Тромболитическая терапия
при инфаркте миокарда 139—141
контроль за лечением 140—141
лекарственные средства 141
осложнения 141
при острой окклюзии артерии 462
при постреанимационном лечении 249—250
противопоказания 139
при тромбозе глубоких вен 464
при тромбоэмболии легочной артерии 285
Тромбомодулин 446
Тромбопластиновое время, активированное частичное 448
норма 710

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура 453—454
Тромбофлебит
поверхностных вен 462
профилактика при парентеральном питании 64
Тромбоцитоз 454
при злокачественных новообразованиях 502
Тромбоцитоз, первичный 454
Тромбоцитопеническая пурпура
идиопатическая
острая 451
хроническая 451
тромботическая 453—454
Тромбоцитопения 450—454
аутоиммунная 451—452
при беременности 452
при ВИЧ-инфекции 452
гемолитико-уремический синдром 453
при гемотрансфузии 452—453
и гиперспленизм 454
при желудочно-кишечном кровотечении 389
при злокачественных новообразованиях 502
лекарственная 450—451
при лечении гепарином 465
при химиотерапии 513
Тромбоциты 447—448, 712
агглютинация, индуцированная ристоцетином 448
агрегация при лечении нестероидными противовоспалительными средствами 614
исследование агрегационной функции 447
переливание тромбоцитарной массы 485
при аутоиммунной тромбоцитопении 452
осложнения 488—489
тромбоцитоз 454, 502
тромбоцитопатии 454—455
тромбоцитопения 450—454. См. также Тромбоцитопения
Тромбоэмболические заболевания 461—464. См. также Тромбоз; Эмболия
при дилатационной кардиомиопатии 178
при злокачественных новообразованиях 502
лечение 462, 463—464
при нефротическом синдроме 311
острая артериальная окклюзия 462
предрасполагающие состояния 461—462
профилактическое лечение 462
тромбоз вен 462—464
Тромбоэмболия легочной артерии 283—285
лечение 285
и электромеханическая диссоциация 249
эмболэктомия 285
Тромбэндокардит, при злокачественных новообразованиях 502
Труссо симптом, при гипокальциемии 590
ТТГ — см. Тиреотропный гормон
Туберкулез 376—378
при беременности 377
внелегочный 377
лечение 338—340
меры защиты 730
профилактическое лечение 377—378
при СПИДе 384—385
Туляремия и пневмония 352
ТЭЛА — см. Тромбоэмболия легочной артерии
T_3 — см. Трийодтиронин
T_4 — см. Тироксин
Т-образная трубка для подачи кислорода 255
при переводе на самостоятельное дыхание 267—268

Увлажнение кислорода 254
Угарный газ
антидоты 685
отравление 680, 703—704
Углеводороды, отравление 692
Углеводы — см. также Глюкоза
при гипогликемии 545
при сахарном диабете 519
Углекислый газ
в выдыхаемом воздухе 272—273
гиперкапния при полном парентеральном питании 72
парциальное давление 707
при нарушениях кислотно-основного баланса 90

Углерод четыреххлористый, гепатотоксичность 433
Угнетение дыхательного центра
бензодиазепинами 26
наркотическими анальгетиками 23
Уголь активированный, при отравлениях 679, 682
Угри обыкновенные 36
Удушающие газы 703
Узелковый полиартериит 631
Укороченной кишки синдром
и полное парентеральное питание 65
Ультразвуковое исследование
при болезнях печени 427
почек 301–302
при тромбозе глубоких вен 463
Ультрафильтрация, при хронической почечной недостаточности 319
Ультрафиолетовое облучение
при псориазе 38
и солнцезащитные средства 35
Уремия, клинические признаки 307. См. также Почечная недостаточность
Уретрит 352–353
при гонорее 371–372
негонококковый 373
Урикозурические средства 611–612
Урография, экскреторная 321
Урокиназа 467. См. также Тромболитическая терапия
при катетерной инфекции 73
Уропорфирины, уровень в моче 711
Урсодезоксихолевая кислота
при желчнокаменной болезни 423
при первичном билиарном циррозе 436
Ускоренный идиовентрикулярный ритм 145
Условно-патогенные микроорганизмы – см. также Оппортунистические инфекции
микобактерии, при СПИДе 384–385
поражение легких, при СПИДе 288
Усталость дыхательных мышц 253, 270
Утопление 670–671
Ушиб головного мозга 642

Факторы свертывания
заместительная терапия 455–456
исследование 447, 449
приобретенные антикоагулянты 460–461, 462
приобретенные коагулопатии 459–461
синтез в печени 426
фактор VIII
антитела к 457–458
при болезни фон Виллебранда 458
заместительная терапия 455–456
фактор IX
антитела к 457–458
заместительная терапия 455–456
фактора XI дефицит 459
Фамотидин 405, 408–409
дозы при почечной недостаточности 724
Фанзидар 381
Фарингит 347–348
при гонорее 372
Фелти синдром, при ревматоидном артрите 613
Феназопиридин 353
Фенелзин, взаимодействие с другими препаратами 31
Фенилбутазон 609
меры предосторожности 614–615
Фенилэфрин, внутривенное введение и дозы 720
Фенитоин
взаимодействие с другими препаратами 717
влияние на показатели функции щитовидной железы 556
внутривенное введение
при аритмиях 217–218
при полиморфной желудочковой тахикардии 203
дозы 218
побочное действие 218
применение 217–218
при судорогах 651–652
фармакокинетика 217
при гликозидной интоксикации 162
дозы при почечной недостаточности 725
побочное действие 652
как противосудорожное средство 651–652
терапевтический уровень 713
Фенобарбитал 26
передозировка 697–698

как противосудорожное средство 652
терапевтический уровень 713
Феноксибензамин
при артериальной гипертонии 117
при феохромоцитоме 570–571
Фенол, при зуде 33
Фенопрофен 609
Фенотиазины
взаимодействие с другими препаратами 717
при делирии 28
при икоте 28
передозировка 680, 695
побочное действие 28–29
злокачественный нейролептический синдром 29
при рвоте 400, 510
Фентоламин 117
Фенциклидин, отравление 694–695
Феохромоцитома 570–571
Ферритин, уровень в сыворотке 708
при анемии на фоне хронических заболеваний 474
при железодефицитной анемии 471
ФЖ – см. Фибрилляция желудочков
Фибрилляция желудочков 239, 244–245. См. также Дефибрилляция
при гипотермии 675–676
дифференциальная диагностика с асистолией 247
при инфаркте миокарда 145
лечение
амиодарон 224
бретилий 226
лидокаин 239
схема лечения 239
электрическая дефибрилляция 238–241
при лечении антиаритмическими препаратами класса Ia 209
программируемая электрическая стимуляция 201
профилактика 210
реанимационные мероприятия 239
Фибриноген, уровень в сыворотке 711
Фибринолитическая терапия – см. Тромболитическая терапия
Фибробронхоскопия – см. Бронхоскопия
Фиброзит 634–635
Физиотерапия
при острой дыхательной недостаточности 256
при хронических обструктивных заболеваниях легких 281
Физические нагрузки
при артериальной гипертонии 102
при гиперлипидемии 578
для профилактики остеопороза 599
при сахарном диабете 520, 535
пробы
при аритмиях 229
после инфаркта миокарда 155
при стенокардии 124
Физостигмин, при передозировке антихолинергических средств 684
Флекаинид 220
Флудрокортизон 96, 568
Флуконазол 345
дозы при почечной недостаточности 722
при криптококковом менингите 379
Флумазенил 639, 698
Флуоксетин 27, 31
дозы при почечной недостаточности 725
Флуоресцентный тест, при сифилисе 374
Флуоцинолон 34
Флуразепам 22
дозы при почечной недостаточности 725
передозировка 698
Флурандренолид 34
Флурбипрофен 609
Фозиноприл
при артериальной гипертонии 109
дозы при почечной недостаточности 723
Фокально-сегментарный гломерулосклероз 308–309
Фолиевая кислота
дефицит 54, 472–473
при мегалобластной анемии 472–473
при серповидноклеточной анемии 481
при синдроме нарушенного всасывания 414
суточная потребность 54
уровень в сыворотке 708
Фолликулостимулирующий гормон 558
уровень в сыворотке 710
при гипогонадизме 564, 565

Формальдегид, отравление 703
Фоскарнет 342
  при цитомегаловирусной инфекции 384
Фосфат — см. также Фосфор
  препараты, связывающие фосфат 592
  применение
    при гиперкальциемии 586—587
    при гипофосфатемии 593—594
    при диабетическом кетоацидозе 533—534
  в растворах для парентерального введения 74, 75
  уровень в сыворотке 708
    нарушения 592—594
    при острой почечной недостаточности 306
    при хронической почечной недостаточности 312—313, 315
Фосфатазы, активность в сыворотке 708, 709
Фосфодиэстеразы ингибиторы 169. См. также Амринон; Теофиллин
  при инфаркте миокарда 150
Фосфор 591—594. См. также Фосфат
  гиперфосфатемия 592
  гипофосфатемия 592—594
  суточная потребность 54
Фосфорорганические соединения, отравление 681, 693—694
Фотокоагуляция лазерная, при диабетической ретинопатии 541
Фотосенсибилизация на фоне лечения
  амиодароном 224
  нейролептиками 29
  тетрациклинами 334
ФСГ — см. Фолликулостимулирующий гормон
Фтор
  дефицит 55
  суточная потребность 55
Фторурацил 506
  дозы и побочное действие 504
Фторфеназин 26
Фторхинолоны 337
Фторцитозин 344—345
  дозы при почечной недостаточности 722
  терапевтический уровень 713
Фуразолидон 365
Фуросемид
  при артериальной гипертонии 111
  при асците 441
  взаимодействие с другими препаратами 717
  при гиперкалиемии 89
  при гиперкальциемии 585
  дозы при почечной недостаточности 724
  при митральной недостаточности 174
  при нефротическом синдроме 311
  при отеке легких 177
  при сердечной недостаточности 160
  синергизм с метолазоном 303
  при синдроме неадекватной продукции антидиуретического гормона 81

ХАГ — см. Гепатит, хронический активный
Хасимото тиреоидит 547
Хвостека симптом, при гипокальциемии 590
Хелирующие средства, при отравлении тяжелыми металлами 684
Хенодезоксихолевая кислота, при желчнокаменной болезни 423
Химекс-тест, при панкреатите 423
Химиотерапия 502—514
  адъювантная 490
  дозы и побочное действие 504—504
  индукционная 490
  консолидирующая 490
  осложнения 511—514
    антидоты 512
  при плевральном выпоте 299
  поддерживающая 490
  препараты 503—511. См. также отдельные препараты
    при беременности 733
  при псориазе 38
  способы введения
    внутриартериальный 503
    внутривенный 503
    внутриполостной 503
    внутрь 503
    эндолюмбальный 503
Хинакрин 365, 401
Хинетазон 111
Хинидин
  при аритмиях 210, 212
    побочное действие 210
    препараты и дозы 202, 212

применение 210
взаимодействие с другими препаратами 210, 717
дозы при почечной недостаточности 723
при желудочковой тахикардии 201
при малярии 381
при наджелудочковой тахикардии 195
при политопной предсердной тахикардии 199
терапевтический уровень 714
фармакокинетика 210
Хинин
и гемолитическая анемия 480
при малярии 381
при беременности 733
Хинолоны 337
дозы при почечной недостаточности 721
Хирургические больные 40–44
антикоагулянтная терапия 44
гипотиреоз 549
глазные болезни 51
легочные осложнения 43–44
недостаточность коры надпочечников 568
оценка состояния сердечно-сосудистой системы 40–43
риск сердечно-сосудистых осложнений 40–41, 42, 43
сахарный диабет 539–541
тиреотоксикоз 553–554
Хирургическое лечение
при аортальной недостаточности 176
при аортальном стенозе 172–173
при асците 441
при болезни Крона 419
при варикозе вен пищевода 396–397
при гиперпаратиреозе 588
при тиреотоксикозе 553–554
при инфекционном артрите 606
при ишемической болезни сердца 130–131
при митральной недостаточности 174, 175
при митральном стенозе 171
при неспецифическом язвенном колите 417
при ревматоидном артрите 622–623
при синдроме WPW 207
трансплантация — см. Трансплантация
при эндокардите 362–363
при язвенной болезни, осложнения 410–411
Хламидиоз
венерическая лимфогранулема 373–374
и гонорея 373
острый уретральный синдром 353, 373
эпидидимит 355
Хлор, отравление 703
Хлоралгидрат 27
взаимодействие с другими препаратами 717
побочное действие 27, 699
Хлорамбуцил 507, 504
при болезни минимальных изменений 308
Хлорамфеникол 334
при абсцессе головного мозга 358
взаимодействие с другими препаратами 717
дозы при почечной недостаточности 722
при менингите 356
Хлордиазепоксид 22
при алкогольной абстиненции 653
при делирии 25, 654
дозы при почечной недостаточности 725
передозировка 698
Хлорид
натрия, в растворах для парентерального введения 74, 75
снижение уровня при алкалозе 96–97
уровень в сыворотке 708
Хлорохин, при малярии 381, 382
Хлорпромазин
взаимодействие с другими препаратами 717
при головной боли 658
дозы при почечной недостаточности 725
передозировка 695
гепатотоксическое действие 434
при тепловом ударе 673
Хлорпропамид 523
дозы при почечной недостаточности 723
Хлорталидон
при артериальной гипертонии 111

при сердечной недостаточности 160
Хлортиазид
при артериальной гипертонии 111
при сердечной недостаточности 160
Ходжкина лимфома – см. Лимфогранулематоз
ХОЗЛ – см. Хронические обструктивные заболевания легких
Холангиография, чрескожная чреспеченочная 427
Холангиопанкреатография, эндоскопическая ретроградная 427
Холангит
восходящий 424
первичный склерозирующий 436–437
Холедохолитиаз 424
Холестерин – см. также Гиперлипидемия
при гиперхолестеринемии 572–574
липопротеинов высокой плотности 573
липопротеинов низкой плотности 573
синтез в печени 426–427
уровень в сыворотке 572–573, 708
Холестирамин
при гиперхолестеринемии 579
при нарушении всасывания после резекции подвздошной кишки 415
при холестатических заболеваниях и зуде 436
Холецистит 424
при серповидноклеточной анемии 482
Холин-салицилат 609
Холинергические средства, побочное действие при глаукоме 50
Холинолитики – см. Антихолинергические средства
Холиномиметики – см. Холинергические средства
Холинтрисалицилат магния 609
Холодовая гемоглобинурия, пароксизмальная 479
Холодовая проба, при коме 638
Холодовые повреждения 674–677
гипотермия 675–677
иммерсионное 674
обморожение 674
отморожение 674
Хондрокальциноз, при псевдоподагре 612–613
Хориокарцинома и тиреотоксикоз 550–551
ХПН – см. Хроническая почечная недостаточность
Хром
дефицит 55
суточная потребность 55
Хронические болезни и анемия 473–474
Хронические обструктивные заболевания легких 279–283
диагностика и исследование 279–280
длительное лечение 281–283
лечение обострений 280–281
и пневмония 350
физиотерапия 281

Целиакия 413
Целлюлит 366–367
при сахарном диабете 521
Цереброваскулярные заболевания 645–651
ишемия и инсульт 645–649
инсульт 648–649
кардиогенная эмболия 647
преходящее нарушение мозгового кровообращения 647–648
транзиторная ишемическая атака 647–648
кровоизлияние 649–651
внутримозговое 649
субарахноидальное 650–651
Церулоплазмин, уровень в сыворотке 708
Цефадроксил 329
Цефазолин 329
дозы при почечной недостаточности 721
Цефаклор 329
Цефалексин 329
дозы при почечной недостаточности 721
Цефалоспорины 328–331. См. также отдельные препараты
при беременности 731
второго поколения 329–330
гиперчувствительность 328
дозы при почечной недостаточности 721

первого поколения 329
третьего поколения 329
Цефалотин 329
дозы при почечной недостаточности 721
Цефамандол 329
дозы при почечной недостаточности 721
Цефамицины 329
Цефапирин 329
Цефиксим 329
дозы при почечной недостаточности 721
Цефметазол 329
Цефокситин 329
дозы при почечной недостаточности 721
Цефоницид 329
Цефоперазон 329
дозы при почечной недостаточности 721
Цефоранид 329
Цефотаксим 329
дозы при почечной недостаточности 721
при менингите 357
Цефотетан 329
дозы при почечной недостаточности 721
Цефрадин 329
Цефтазидим 329
дозы при почечной недостаточности 721
при менингите 357
Цефтизоксим 329
дозы при почечной недостаточности 721
Цефтриаксон 329
дозы при почечной недостаточности 721
при менингите 356, 357
Цефуроксим 329
дозы при почечной недостаточности 721
Цианиды, отравление 681, 704—705
антидоты 685
при инфузии нитропруссида 119, 164
Цианистый калий, отравление 704—705
Цианокобаламин 473. См. также Витамин B_{12}
Циклоплегические средства, побочное действие 51
Циклосерин 340
Циклоспорин
при болезни Крона 418
взаимодействие с другими препаратами 319—320
побочное действие 319—320
терапевтический уровень 714
Циклотиазид 111
Циклофосфамид 507
при аутоиммунной гемолитической анемии 479
при аутоиммунной тромбоцитопении 452
при болезни анти-БМК антител 310
при болезни минимальных изменений 308
взаимодействие с другими препаратами 717
при гранулематозе Вегенера 310
дозы и побочное действие 504
при идиопатическом фиброзирующий альвеолите 294
при некротическом васкулите 631
при ревматоидном артрите 621—622
при системной красной волчанке 628—629
Циметидин — см. также Блокаторы H_2-рецепторов
при анафилаксии 670
взаимодействие с другими препаратами 408, 718
дозы 405
при почечной недостаточности 724
при язвенной болезни 408
при рефлюкс-эзофагите 405
Цинга 54
Цинк
дефицит 55
при первичном билиарном циррозе 436
суточная потребность 55
Цинка окись 35
Ципрофлоксацин 337—338
взаимодействие с другими препаратами 718
дозы при почечной недостаточности 721
Цирроз печени
алкогольный 435
первичный билиарный 435—436
Цисплатин 509
дозы и побочное действие 505

при паранеопластической гиперкальциемии 587
Цистиновые камни 322
Цистит 352
геморрагический, при химиотерапии 513–514
грибковый, лечение амфотерицином В 344
Цитозин арабинозид 506
дозы и побочное действие 504
в позвоночный канал 503
Цитологическое исследование мокроты, при СПИДе 289
плеврального выпота 297
узлов щитовидной железы 555–556
Цитомегаловирусная инфекция
лечение ганцикловиром 341–342
ретинит 48
при СПИДе 383–384
эзофагит 407
Цитостатики – см. Химиотерапия; Иммуносупрессивные средства
Цитрат
выведение и камни почек 322
интоксикация при гемотрансфузиях 488

Черепномозговая травма 641–642
и повреждение позвоночника 642
Чесотка 39–40
Чувствительности потеря – см. также Нейропатия
при сдавлении спинного мозга 643
Чума и пневмония 352

Шанкр, при сифилисе 374
Шарко триада, при восходящем холангите 424
Шегрена синдром, при ревматоидном артрите 613
Шейки матки, рак 494
Шейная лимфаденопатия, при злокачественных заболеваниях 496
Шиллинга проба, при пернициозной анемии 473
Шихана синдром 559
Шок 182–184, 667–668
гиповолемический 183–184, 667
при адреналовом кризе 184
при желудочно-кишечном кровотечении 388
кардиогенный 182–183, 667
классификация 183
лечение 667–668
обструктивный 184
перераспределительный (септический) 183, 369–370, 667
синдром токсического шока 367–368
Шола раствор
при метаболическом ацидозе 93
при почечнокаменной болезни 322
Шунтирование хирургическое
артерио-венозное, при гемодиализе 316
при варикозе вен пищевода 396, 397
коронарное 130
при инфаркте миокарда 142
при ишемической кардиомиопатии 179
перитонеовенозное, при асците 441

Щелочи, отравления 686, 688
Щелочная фосфатаза 425–426
активность в сыворотке 709
Щитовидная железа
влияние других болезней на функцию 556–557
гипотиреоз 547–549. См. также Гипотиреоз
гипотироксинемия, эутиреоидная 556
гормоны – см. Тироксин; Трийодтиронин
зоб, многоузловой 555
нарушения функции при лечении амиодароном 224–225
одиночный узел 556
цитологическое исследование пунктата 555–556
препараты, влияющие на показатели функции 556–557
тиреотоксикоз 549–554. См. также Тиреотоксикоз
ЩФ – см. Щелочная фосфатаза

Эдрофоний, тест при миастении 660
ЭДТА
при беременности 733
при отравлении солями тяжелых металлов 684
Эзофагит
герпетический 407
кандидозный 406–407

рефлюкс-эзофагит 404–406
при склеродермии 630
при цитомегаловирусной инфекции 407
Эзофагогастродуоденоскопия – см. Гастроскопия
Экзематозный дерматит 36–37
Экзофтальм, при офтальмоплегии Грейвса 554
ЭКС – см. Электрокардиостимуляция
Экскреторная урография 321
Экссудат, плевральный 297
Экстрапирамидные нарушения 29
Экстубация 269–270
Электрическая дефибрилляция – см. Дефибрилляция
Электрическая кардиоверсия – см. Кардиоверсия
Электрокардиография
при аритмиях 187
биполярные отведения 187
внутрипредсердная электрограмма 187
при гиперкалиемии 87
при гиперкальциемии 584
при гипокалиемии 85
при гипокальциемии 590
при гипомагниемии 595
при гипотермии 675
длительный мониторинг 229
при инфаркте миокарда 134–135
при ишемии головного мозга 647
и массаж каротидного синуса 187
при мерцательной аритмии 196
пищеводное отведение 187
при синдроме WPW 205–206
при стенокардии 124
при тахикардии
желудочковой 199
наджелудочковой 191
полиморфной желудочковой 201
политопной предсердной 198–199
при трепетании предсердий 197–198
при экстрасистолии
желудочковой 190
предсердной 189
Электрокардиостимуляция
при брадикардии 233–234
временная 233–234
при желудочковой тахикардии 200, 201
при инфаркте миокарда 147
наружная, при реанимации 244
осложнения 234–235
при пароксизмальной наджелудочковой тахикардии 195
при полиморфной желудочковой тахикардии 203
постоянная 232–235
программируемая 207–208
режимы 233
при синдроме Морганьи–Эдемса–Стокса 203–204
при синдроме слабости синусового узла 204
установка в предоперационном периоде 43
Электролиты – см. также отдельные нарушения
возмещение больших потерь 75–76
при парентеральном питании 65
при поддерживающей инфузионной терапии 74, 75
в поте и секретах желудочно-кишечного тракта 77
Электромеханическая диссоциация
реанимационные мероприятия 248–249
Электромиография, при миастении 660
Электросудорожная терапия 32
Электрофизиологическое исследование 207–208
Эмболизация артерии при язвенной болезни 393–394
Эмболия – см. также Тромбоэмболические заболевания
кардиогенная, ишемия головного мозга 647
острая артериальная окклюзия 462
легочной артерии – 283–285. См. также Тромбоэмболия легочной артерии
Эмболэктомия
при острой артериальной окклюзии 462
при тромбоэмболии легочной артерии 285
Эмпиема плевры 298
Эмфизема
легких 279
подкожная 265
Эналаприл
при артериальной гипертонии 109

дозы при почечной недостаточности 723
при митральной недостаточности 174
при сердечной недостаточности 165
и инфаркте миокарда 149
Эндартерэктомия, каротидная 648
Эндоваскулярное шунтирование, при варикозе вен пищевода 397
Эндокардит, бактериальный 358–363
при аортальном стенозе 172
гонококковый 373
грибковый 363
диагностика 359
искусственных клапанов 362
лечение 359–363
при митральном стенозе 171
острый 359
профилактика 175, 180, 361, 363
Эндокринная система, болезни 547–571
аденогипофиза 558–559
гиперлипидемия 572–581
гирсутизм 562–564
гипогонадизм 564–566
метаболические болезни костей 596–601
надпочечников 566–571
паращитовидных желез 582, 587–591
сахарный диабет 515–546
щитовидной железы 547–558
Эндолюмбальное введение химиопрепаратов 503
Энергетические потребности 52–53, 56
Энкаинид 219–220
Энтеральное питание 59–62. См. также Питание
Энтерококковый эндокардит 360
Энтероколит
псевдомембранозный 365
при лечении антимикробными средствами 332, 365, 401
при сальмонеллезной инфекции 364
Энтеропатия диабетическая 543–544
Энцефалит, герпетический 358
Энцефалопатия
метаболическая 654
печеночная 439–440
Эпиглоттит 348
и асфиксия 665
Эпидемический паротит, меры защиты 730
Эпидидимит 355
Эпидуральная гематома 642
Эпидуральные метастазы и сдавление спинного мозга 644–645
Эпилепсия – см. Судороги
Эпилептический статус 651
применение диазепама 25
Эпсилон-аминокапроновая кислота, при гемофилии 457
Эпштейна–Барр вирус, инфекция
лечение ацикловиром 341
при СПИДе 384
Эрготамин, при головной боли 658, 659
Эритема, хроническая мигрирующая, при лаймской болезни 368
Эритромицин 332
взаимодействие с другими препаратами 718
дозы при почечной недостаточности 722
при парезе желудка 413
Эритропоэтин 474
Эритроциты – см. также Анемии
наследственные аномалии 482–483
норма 712
переливание эритроцитарной массы 484–485
осложнения 487–488
при осложнениях химиотерапии 513
реакция «трансплантат против хозяина» 488, 513
скорость оседания, норма 712
средний эритроцитарный объем 469–470, 712
эритроцитоз при злокачественных новообразованиях 501
эритроцитометрическая кривая 470
разброс размеров эритроцитов, норма 712
Эсмолол 223
при аритмиях, дозы 211
при артериальной гипертонии 113
при гипертоническом кризе 120
при инфаркте миокарда 142
при мерцательной аритмии 196
при наджелудочковой тахикардии 195
при расслаивающей аневризме аорты 121

при синусовой тахикардии 188
при трепетании предсердий 198
Эстрогены, конъюгированные
влияние на показатели функции щитовидной железы 557
после менопаузы 598
при тромбоцитопатиях 455
Этакриновая кислота
при артериальной гипертонии 111
взаимодействие с другими препаратами 718
при сердечной недостаточности 160
Этамбутол 339–340, 377
дозы при почечной недостаточности 722
Этанол – см. Этиловый спирт
Этидронат
при болезни Педжета 601
при гиперкальциемии 585
при остеопорозе 599
Этиленгликоль
анионный интервал 92
осмоляльный интервал 95
отравление 680, 691–692
антидот 685
Этиловый спирт
взаимодействие с другими препаратами 717
гепатотоксическое действие 434–435
интоксикация 680, 689
ограничение приема
при артериальной гипертонии 102
при сахарном диабете 520
при отравлении
метиловым спиртом 684, 690–691
этиленгликолем 685, 691
и панкреатит 421, 422
Этионамид 340
Этодолак 609
Этопозид 509
антидот 512
дозы и побочное действие 505
Этосуксимид
дозы при почечной недостаточности 725
терапевтический уровень 714
Этретинат 38
ЭФИ – см. Электрофизиологическое исследование
Эхокардиография
при болезнях перикарда
при гипертрофической кардиомиопатии 179
при дилатационной кардиомиопатии 178
при ишемической болезни сердца 125
при инфаркте миокарда 148
при клапанных пороках 169–176
при рестриктивной кардиомиопатии 181
при эндокардите 359

Ядерно-магниторезонансная томография – см. Магниторезонансная томография
Язва
нижних конечностей, при серповидноклеточной анемии 482
роговицы 46
стопы, при сахарном диабете 544
стрессовая 397
Язвенная болезнь 392–394, 407–412
двенадцатиперстной кишки 408
желудка 407–408
лечение 408–410
неэффективность терапии 410–411
осложнения 410–411
кровотечение 392–394
прободение 410
при резекции желудка и ваготомии 411
при синдроме Золлингера–Эллисона 411–412
Яичка рак – см. Семинома
Яичники
недостаточность функции 564–566
опухоли 494
и гирсутизм 563
поликистоз и гирсутизм 563
Ячмень 47