

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к четвертому изданию	8
Авторский коллектив	9
Список сокращений и условных обозначений	19
ЧАСТЬ I. ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ КРОВООБРАЩЕНИЯ	25
Глава 1. Атеросклероз	27
Глава 2. Ишемическая болезнь сердца	49
2.1. Стабильная стенокардия напряжения	49
2.2. Острый коронарный синдром	73
2.3. Вариантная стенокардия (стенокардия Принцметала)	84
2.4. Инфаркт миокарда	87
Глава 3. Профилактика ишемической болезни сердца	112
Глава 4. Артериальная гипертензия	126
Глава 5. Инфекционный эндокардит	168
Глава 6. Перикардиты, гидроперикард и тампонада сердца	187
Перикардит	187
6.1. Сухой перикардит	189
6.2. Экссудативный перикардит и тампонада сердца	191
6.3. Констриктивный перикардит	195
Глава 7. Приобретенные пороки сердца	199
7.1. Функция нормальных клапанов сердца	199
7.2. Пороки аортального клапана	208
7.3. Пороки митрального (левого предсердно-желудочкового) клапана	222
7.4. Пороки трехстворчатого (трикуспидального) клапана	234
7.5. Сочетанные и комбинированные пороки сердца	238
7.6. Инструментальная диагностика клапанных пороков сердца	239
7.7. Лечение больных с клапанными пороками сердца	243
Глава 8. Врожденные пороки сердца	250
8.1. Дефект межжелудочковой перегородки	250
8.2. Тетрада Фалло	254
8.3. Триада Фалло	257
8.4. Пентада Фалло	258
8.5. Дефект межпредсердной перегородки	258
8.6. Открытый артериальный проток	262
8.7. Коарктация аорты	266
8.8. Врожденный стеноз устья аорты	269
8.9. Стеноз легочной артерии	271
8.10. Аномалия Эбштейна	275

Глава 9. Пропалс митрального клапана	279
Глава 10. Сердечная недостаточность.	290
10.1. Хроническая сердечная недостаточность	290
10.2. Острая декомпенсированная сердечная недостаточность	329
Глава 11. Кардиомиопатии и миокардиты.	339
11.1. Дилатационная кардиомиопатия	341
11.2. Гипертрофическая кардиомиопатия	351
11.3. Рестриктивная кардиомиопатия	363
11.4. Аритмогенная правожелудочковая дисплазия	368
11.5. Неклассифицируемые кардиомиопатии.	368
Глава 12. Аритмии и блокады сердца	380
Глава 13. Внезапная сердечная смерть	475
Глава 14. Легочная гипертензия	487
Глава 15. Болезни аорты	492
15.1. Аневризма аорты	492
15.2. Острые аортальные синдромы	493
15.3. Сифилитический аортит	496
ЧАСТЬ II. БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ	499
Глава 16. Инфекции нижних дыхательных путей.	501
16.1. Острый бронхит.	502
16.2. Пневмонии.	505
16.3. Абсцесс легкого	523
Глава 17. Обструктивные болезни органов дыхания	528
17.1. Бронхиальная астма	528
17.2. Хроническая обструктивная болезнь легких	544
17.3. Бронхоэктазы.	559
Глава 18. Интерстициальные заболевания легких	565
18.1. Идиопатические интерстициальные пневмонии	565
18.2. Экзогенный аллергический альвеолит	577
18.3. Саркоидоз	584
Глава 19. Заболевания плевры	596
Глава 20. Дыхательная недостаточность	606
Глава 21. Тромбоэмболия легочной артерии.	618
Приложение к II части	631
ЧАСТЬ III. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК.	635
Глава 22. Гломерулонефрит	637
22.1. Острый гломерулонефрит	638
22.2. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит	645
22.3. Хронический гломерулонефрит	652

Глава 23. Сосудистые нефропатии	677
23.1. Ишемическая болезнь почек.	677
23.2. Поражение почек при антифосфолипидном синдроме	682
Глава 24. Волчаночный нефрит.	686
Глава 25. Пиелонефрит.	691
Глава 26. Тубулоинтерстициальные нефропатии	701
Глава 27. Амилоидоз почек.	710
Глава 28. Острое повреждение почек	719
Глава 29. Хроническая болезнь почек	735
Глава 30. Хроническая почечная недостаточность.	739
Предметный указатель	756

Глава 1

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Атеросклероз — процесс, изменяющий стенку артерии так, что в некоторых ее участках образуются **атеросклеротические бляшки** — локальные утолщения, вызванные отложением холестерина (ХС), жира и некоторых других компонентов крови, приводящие к сужению внутреннего просвета артерии.

По мере прогрессирования атеросклероза сужение достигает такой степени, что кровь, богатая кислородом и другими питательными веществами, с трудом достигает кровоснабжаемого данным сосудом органа, например сердца или мозга. В тяжелых случаях просвет артерии может полностью закрыться. Процесс закрытия артерии называют окклюзией. Она происходит за счет перекрытия просвета сосуда нарастающими отложениями, а также в результате закупорки суженного просвета тромбом. В последнем случае речь идет о формировании так называемой **осложненной бляшки** (рис. 1.1), поверхность которой повреждена в результате разрыва или эрозии из-за сочетания нескольких факторов (рыхлого липидного ядра, ослабленной покрывки бляшки — из-за малого количества коллагена и кальция, воспаления, неблагоприятных гемодинамических условий и других причин). Вследствие нарушения целостности поверхности бляшки («треснул» эндотелий и прилежащие к нему структуры сосудистой стенки) кровь начинает контактировать с внутренним содержимым бляшки, включающим вещества, способные запускать процессы тромбообразования. Следствие разрыва бляшки — тромбоз различной выраженности (пристеночный или окклюдующий, т.е. полностью закрывающий просвет сосуда). Для описания последнего состояния используют термин **«атеротромбоз»** — наиболее грозное осложнение атеросклероза.

Атеротромбоз считается основной причиной смертности и инвалидизации, связанных с атеросклерозом. Клинические следствия атеротромбоза — острая ишемия, некроз той части органа или ткани (миокарда, мозга, конечности, почки, органов брюшной полости и т.п.), которая получает кровь по данной артерии, или смерть человека (если ишемии или некрозу подверглась значительная часть жизненно важного органа). Наиболее частые клинические проявления атеротромбоза — острые коронарные синдромы (ОКС; инфаркт миокарда — ИМ) и ишемические острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК — инсульты). Если процесс атеротромбоза происходит в сосудах других органов (почек, конечностей, органов брюшной полости), это приводит к аналогичным тяжелым нарушениям их деятельности.



Рис. 1.1. Развитие атеросклероза. Схематичное представление поперечного среза артерии на разных этапах атеросклеротического процесса. ГМК — гладкомышечные клетки

Патогенез

Атеросклеротическое поражение артерий начинается с накопления липопротеиновых частиц, богатых ХС, в интима артерий. Возможность попадания и задержки в структурах интимы липопротеинов обусловлена, с одной стороны, повышенной проницаемостью эндотелия, с другой — связыванием липопротеиновых частиц с компонентами внеклеточного матрикса, прежде всего с молекулами протеогликанов. В настоящее время наиболее обоснованной считается точка зрения, согласно которой начальные этапы развития атеросклероза расценивают как следствие повреждения эндотелия. Термин «повреждение» в данной ситуации предполагает не столько механическую травму эндотелия, сколько нарушение его функции, проявляющееся повышенными проницаемостью и адгезивностью. В норме межэндотелиальные промежутки доста-

точно узки и непроницаемы для липопротеинов. Под влиянием некоторых веществ (например, катехоламинов, ангиотензина II, серотонина, эндотелина и др.), а также под действием гиперхолестеринемии межэндотелиальные промежутки расширяются, и частицы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) проникают в интиму артерий (рис. 1.2, часть 1). Среди основных факторов, вызывающих повреждение эндотелия артерий, рассматривают увеличение содержания в крови богатых ХС липопротеинов, артериальную гипертензию (АГ), локальные изменения гемодинамики, курение, воспалительные заболевания. Считается, что эти, а возможно, и другие неизвестные факторы приводят к разрыхлению и истончению защитного гликокаликса на поверхности эндотелиальных клеток, расширению межэндотелиальных щелей, разъединению волнообразных структур эндотелия и отеку субэндотелиального слоя интимы.

Изменение липидов в интимае артерии — следующий этап развития атеросклероза. Липопротеиновые частицы, проникшие во внеклеточное пространство интимы, связанные и удерживаемые там протеогликанами, подвергаются модификации. К модифицированным липопротеинам относят перекисномодифицированные и гликозилированные липопротеины, аутоиммунные комплексы «липидопротеин—антитело», продукты ограниченного протеолиза липопротеинов, дезаилированные и агрегированные липопротеины, уже упоминавшиеся комплексы липопротеинов с гликозаминогликанами. Модификация липопротеинов происходит не только в интимае артерий, но и в крови.

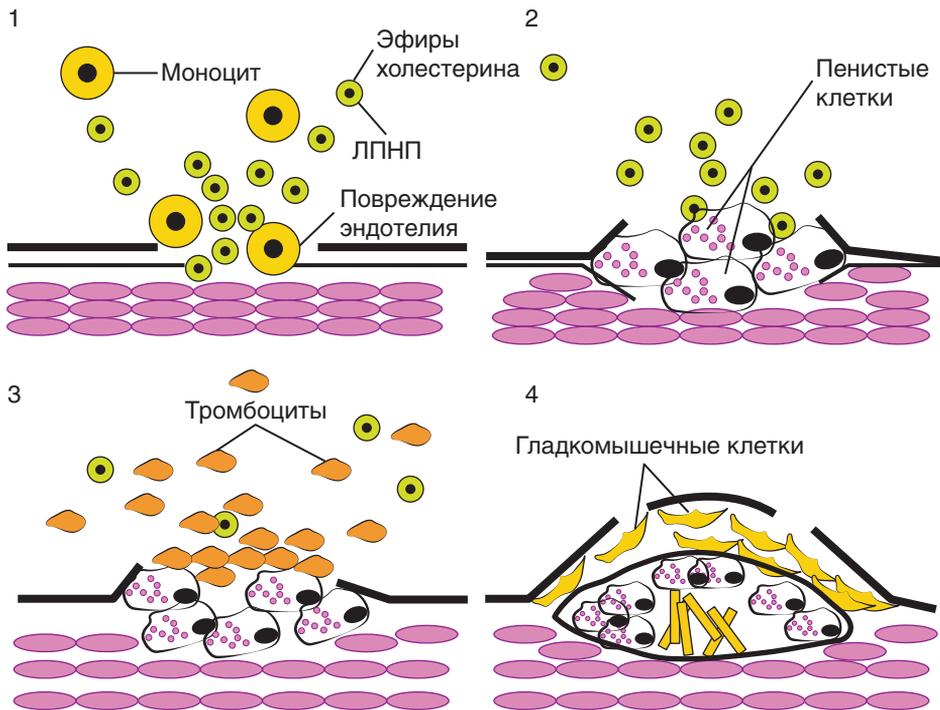


Рис. 1.2. Образование атеросклеротической бляшки

Наибольшее значение в развитии атеросклероза в настоящее время придают происходящей в интиме химической модификации липопротеинов: пероксидации и гликозилированию.

Инфильтрация интимы циркулирующими лейкоцитами и моноцитами, которые затем трансформируются в макрофаги и, захватив модифицированные ЛПНП, превращаются в пенистые клетки (см. рис. 1.2, часть 2) — следующий этап развития атеросклероза. До взаимодействия моноцитов и Т-лимфоцитов с эндотелиальными клетками и их проникновения в субэндотелиальное пространство происходит прилипание (адгезия) этих клеток к эндотелию. В этом процессе участвуют специальные адгезивные молекулы и некоторые цитокины. Миграция лейкоцитов в субэндотелиальное пространство происходит не только под влиянием хемоаттрактантных цитокинов (хемокинов), но и при участии модифицированных ЛПНП. Нагружаясь липидами, макрофаги участвуют в выведении липопротеинов, скопившихся в очаге развивающегося атеросклеротического поражения. Но при гиперлипидемии и значительном накоплении липидов в стенке артерий эта функция макрофагов нарушена. В результате пенистые клетки, т.е. макрофаги, перегруженные липидами, в большинстве своем остаются в интиме артерий и погибают, подвергаясь апоптозу. При этом происходит выделение скопившихся в пенистых клетках эфиров ХС, неэтерифицированного ХС и кристаллов моногидрата ХС. Эти процессы приводят к очаговым скоплениям ХС в интиме артерий и создают предпосылки для развития сначала липидных пятен, затем липидных полосок, а в последующем — атеросклеротических бляшек. Пенистые клетки также служат источником ряда цитокинов и эффекторных молекул, таких как супероксидный анион кислорода и металлопротеиназы матрикса, участвующих в развитии и прогрессировании атеросклеротических поражений.

В целом большое значение в развитии атеросклеротической бляшки придает процессу воспаления. Существует теория, согласно которой в основе развития атеросклероза лежат хронический воспалительный процесс и локальные реакции эндотелия в ответ на разные метаболические, механические повреждения и воздействие инфекционных агентов, иммунных комплексов (ИК), различных токсинов. Роль воспаления в патогенезе атеросклероза была доказана в плацебо-контролируемом исследовании препарата канакинумаб, моноклонального антитела (АТ) к интерлейкину-1 β (IL-1 β), который снижал частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ, при добавлении к стандартной медикаментозной терапии, однако не был зарегистрирован по данному показанию ввиду увеличения вероятности наступления септических осложнений.

В норме гладкомышечные клетки располагаются в *tunica media* (средней оболочке артерий) и выполняют сократительную функцию. Гладкомышечные клетки мигрируют в интиму под влиянием хемоаттрактантов, которые продуцируются макрофагами, эндотелиоцитами, фибробластами интимы артерий в ответ на появление в ней модифицированных ЛПНП. Большое значение для перемещения гладкомышечных клеток в интиму артерий имеет тромбоцитарный фактор роста, который секретируется не только тромбоцитами

(см. рис. 1.2, часть 3), но и клетками эндотелия, самими гладкомышечными клетками и макрофагами. Мигрировавшие в интиму гладкомышечные клетки (см. рис. 1.2, часть 4) интенсивно разрастаются под влиянием фактора роста фибробластов и, возможно, фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) и IL-1. После попадания в интиму и пролиферации гладкомышечные клетки претерпевают ряд изменений и приобретают новые свойства. Во-первых, они начинают производить коллаген, эластин, гликозаминогликаны, т.е. соединительнотканную основу будущей атеросклеротической бляшки. Во-вторых, гладкомышечные клетки приобретают способность к нерегулируемому захвату модифицированных ЛПНП без участия апорецепторов (эти рецепторы имеются на поверхности гладкомышечных клеток) путем прямого эндоцитоза, что приводит к накоплению в них эфиров ХС. В процессе атерогенеза в развивающейся атероме наряду с пролиферацией гладкомышечных клеток наблюдается их гибель (апоптоз), которая стимулируется провоспалительными цитокинами и протекает с участием цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров). В свою очередь, другая субпопуляция Т-лимфоцитов — Т-хелперы-1 выделяют провоспалительные цитокины (интерферон- γ , IL-1, ФНО α). Эти цитокины способствуют развитию воспаления путем активации эндотелиоцитов, макрофагов, стимуляции продукции свободных радикалов, протеолитических ферментов и значительного повышения прокоагулянтной активности. Еще одна субпопуляция Т-лимфоцитов — Т-хелперы-2, напротив, продуцируют цитокины, обладающие противовоспалительным эффектом, а также тканевый фактор роста. Эти вещества способствуют пролиферации гладкомышечных клеток, развитию фиброза, усиливают процессы заживления.

По мере прогрессирования атеросклеротического поражения формируется усиленное кровоснабжение вновь образованных структур в виде обильного сплетения микрососудов в атеросклеротической бляшке. Формирование новой сосудистой сети обусловлено действием факторов ангиогенеза, к которым относятся экспрессируемые в атероме факторы роста фибробластов, эндотелиальный ростовой фактор и другие молекулы. Формирующаяся новая сеть сосудов во многом ответственна за развитие осложнений атеросклероза. Сосуды этой сети способствуют кровоизлияниям во внутренние структуры бляшки (см. рис. 1.1), создают на своей поверхности обильные скопления лейкоцитов («лейкоцитарные пробки»), что, в свою очередь, способствует проникновению лейкоцитов, в том числе моноцитов, в сформировавшуюся бляшку и возникновению в ней впоследствии асептического воспаления. Кроме того, новые сосуды характеризуются резко повышенной проницаемостью и повышенной способностью к образованию в них микротромбов. Образовавшийся тромбин может стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток и выделение из них цитокинов и факторов роста.

Патоморфология

Наиболее ранними верифицированными морфологическими признаками атеросклероза считают липидные пятна и липидные полоски, в основе развития которых лежит появление пенистых клеток.

Липидные пятна представляют собой желтоватые точки диаметром до 1,5 мм мягкой консистенции, не возвышающиеся над поверхностью эндотелия и не создающие препятствий току крови. Липидные пятна могут появиться в любом участке артериальной системы, но, как правило, сначала они появляются в аорте. Дальнейшая их судьба весьма разнообразна. Считается, что в некоторых случаях липидные пятна подвергаются обратному развитию и бесследно исчезают. Иногда липидные пятна не претерпевают дальнейшего развития, процесс атеросклероза застывает на начальной стадии. Но в значительном числе случаев липидные пятна эволюционируют в сторону дальнейшего развития атеросклеротического процесса.

Липидные полоски — следующая ранняя стадия возникновения атеросклеротического поражения. Они образуются из липидных пятен, которые увеличиваются, становятся удлинёнными и более широкими. В отличие от липидных пятен, липидные полоски могут возвышаться над поверхностью эндотелия. Липидные полоски образуются, начиная со второго десятилетия жизни, и состоят, как и липидные пятна, из пенистых клеток макрофагального и миоцитарного происхождения, нагруженных липидами в виде эфиров ХС и Т-лимфоцитов. Внеклеточно расположенного ХС в липидных полосках почти нет. Следующая стадия в развитии атеросклероза характеризуется отложением липидов во внеклеточном пространстве в виде эфиров ХС и свободного ХС. Таким образом создаются предпосылки для образования липидного ядра атеросклеротической бляшки.

Атерома («комоч каши», от греч. *athera* — «каша») — следующая стадия эволюции атеросклеротического поражения. Она характеризуется большим количеством внеклеточных липидов и образованием настоящего липидного ядра. С точки зрения патоморфологии атероматозная бляшка может быть разделена на три отдельные составляющие:

- ▶ атерома — узловатое скопление мягкого, похожего на хлопья, желтоватого материала в центре крупных бляшек, состоящего из макрофагов, ближе к просвету артерий;
- ▶ расположенные глубже участки с кристаллами ХС;
- ▶ кальциноз, расположенный еще глубже, — у наружного основания (у длительно существующих бляшек).

Дальнейшее прогрессирование атеросклеротического процесса закономерно приводит к развитию **фиброатеромы** (рис. 1.3). Атеросклеротическая бляшка на этой стадии имеет липидное ядро и фиброзную покрывку. Степень выраженности фиброзных изменений в атеросклеротической бляшке зависит от типа пенистых клеток. Если в атеросклеротической бляшке преобладают пенистые клетки макрофагального происхождения, количество внеклеточных липидов в ней велико, липидное ядро достаточно хорошо выражено, а фиброзная покрывка сравнительно тонкая. Такие бляшки называют желтыми. Считают, что они развиваются на более ранних этапах по сравнению с фиброзными. Желтые бляшки более мягкие и, следовательно, более ранимые, однако они более эластичны и уменьшают просвет артерии в небольшой степени. Допускается, что тонкая соединительнотканная оболочка атеросклеротической бляшки может сравнительно легко повреждаться под влиянием

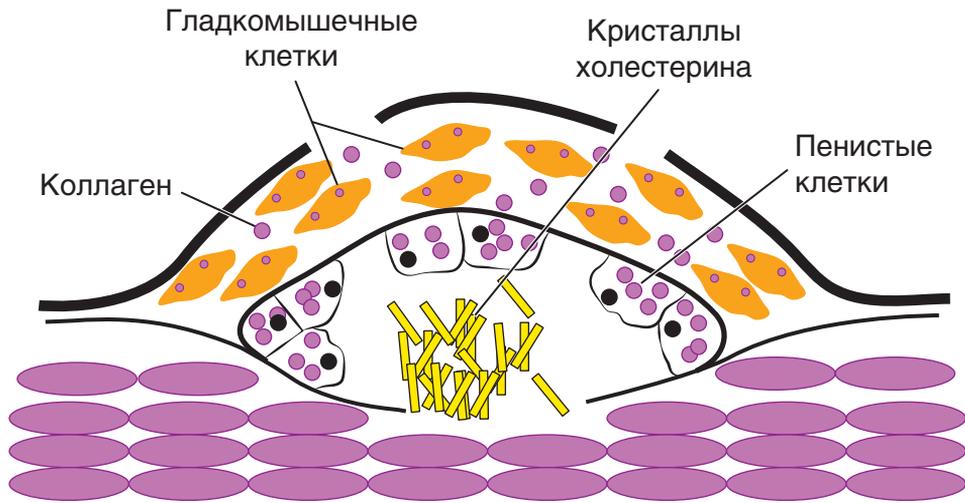


Рис. 1.3. Структура атеросклеротической бляшки

высокого давления в артерии, сдавления артерии извне и других факторов. Разрыву соединительнотканной оболочки атеросклеротической бляшки способствуют протеолитические ферменты металлопротеиназы, разрушающие внеклеточный матрикс, вырабатываемые макрофагами и тучными клетками. Истончению и разрыву фиброзной капсулы путем банального растяжения может способствовать увеличение размеров ядра бляшки. Если пенистые клетки имеют миоцитарный генез, липидное ядро бывает меньше (хотя выступать в просвет сосуда может в большей степени), отчетливо преобладают фиброзные изменения, фиброзная оболочка хорошо выражена, плотная — такая бляшка называется фиброзной, или белой. Именно такие бляшки способствуют возникновению гемодинамически значимого сужения артерии. Размер бляшек колеблется от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре, фиброзные бляшки могут сливаться между собой, они постепенно растут, увеличиваются в размерах за счет накопления липидов, фиброзной оболочки и пристеночного тромбоза, образующегося в связи с трещинами, изъязвлениями, мелкими разрывами фиброзной покрывки, повреждением и гибелью эндотелиальных клеток над бляшкой.

На более поздних стадиях бляшки **кальцифицируются**. Количество кальция в бляшке обратно пропорционально вероятности ее разрыва и может быть оценено с помощью современных визуализирующих методов (внутрисосудистых и томографических). Наиболее часто кальцифицируются брюшная аорта, коронарные артерии, артерии таза, бедренные артерии. Один из этапов эволюции атеросклеротической бляшки — критический стеноз пораженной артерии и, следовательно, ишемия соответствующего органа. Но ишемия — не самое опасное проявление поздних стадий атеросклеротического процесса, поскольку при медленном росте бляшки успевают сформироваться коллатеральное кровообращение. Дело в том, что течение атеросклероза характери-

зуюется многократным чередованием стабильной и нестабильной фаз. Именно дестабилизация атеросклеротической бляшки всегда представляет большую опасность для больного.

Основными патоморфологическими характеристиками нестабильной атеросклеротической бляшки считают эрозии, трещины, надрывы, разрывы и тромбоз. Предполагают, что в основе нестабильности бляшки лежит повышенная активность ферментов — металлопротеиназ, выделяющихся активированными макрофагами и повреждающих фибринозную оболочку бляшки. Нестабильность бляшки, особенно в случае окклюзирующего тромбоза, клинически влечет за собой острое событие, например ИМ, инсульт или гангрену конечности.

Клинико-морфологические соответствия при атеросклерозе

Атеросклероз ответствен за две основные проблемы.

- ▶ Атероматозные бляшки, несмотря на длительную компенсацию за счет увеличения просвета артерии, в конце концов разрываются (эрозируются) и/или ведут к сужению просвета артерии, а следовательно, и к недостаточному поступлению крови к органам и тканям, которые они питают, т.е. способствуют их острой или хронической ишемии.
- ▶ Избыточное компенсаторное расширение артерии ведет к формированию аневризм.

Атеросклероз имеет тенденцию развиваться локально, в определенных, предрасположенных к этому местах. Например, в системе коронарных сосудов такой мишенью служит проксимальный отдел передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. По аналогии, предпочтительными местами для развития атеросклероза считают проксимальные участки почечных артерий и место разделения (бифуркации) общей сонной артерии на внутреннюю и наружную. Это связано с тем, что атеросклеротические изменения артерий чаще всего формируются в местах ответвлений, т.е. там, где существуют условия для нарушенного (закрученного — турбулентного) тока крови. Считают, что нарушение ламинарного кровотока в артериях вызывает снижение образования эндотелиоцитами оксида азота.

Несмотря на системность действия известных факторов риска, предрасполагающих к развитию атеросклероза, этот процесс избирательно поражает различные бассейны артериального сосудистого русла и вызывает особые клинические проявления, зависящие от локализации вовлеченных в патологический процесс артерий. Атеросклероз коронарных артерий чаще всего вызывает ИМ и стенокардию. Атеросклероз артерий, кровоснабжающих центральную нервную систему (ЦНС), чаще других причин вызывает инсульт и транзиторные ишемические атаки. Атеросклероз периферических сосудов вызывает перемежающуюся хромоту и гангрену. Атеросклероз висцеральных артерий ответствен за мезентериальные ишемию и некроз, а поражение почечных артерий может повреждать почки из-за ишемии, вызванной сужением сосуда, и становится причиной развития реноваскулярной АГ.