

Республиканский центр развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан

**СБОРНИК
КЛИНИЧЕСКИХ
ПРОТОКОЛОВ**

**ПО ПРОФИЛЮ
ТЕРАПИЯ,
РАЗРАБОТАННЫХ
В 2014 ГОДУ**

**Том I
Издание I**

г. Астана

**Республиканский центр развития здравоохранения
Министерства здравоохранения и социального
развития Республики Казахстан**

**СБОРНИК
КЛИНИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ
ПО ПРОФИЛЮ ТЕРАПИЯ,
РАЗРАБОТАННЫХ В 2014 ГОДУ**

Издание I

г. Астана, 2015 год

Клинические протоколы – это рекомендации о применении профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий при определенном заболевании или клиническом состоянии, разработанные на основе клинических руководств. Клинические протоколы носят рекомендательный характер и являются одним из инструментов внедрения клинических руководств в практическое здравоохранение.

Целью внедрения клинических протоколов в практическое здравоохранение является создание эффективной и доступной системы оказания медицинской помощи населению. Клинические протоколы являются инструментом управления качеством и безопасностью медицинских услуг.

Клинические протоколы разрабатываются для решения следующих задач:

обеспечение целостности лечебно-диагностического процесса, преемственности и взаимосвязи в оказании медицинской помощи в различных медицинских организациях;

выбор оптимальных технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации для конкретной нозологии;

защита прав пациента и врача при разрешении спорных и конфликтных вопросов;

использования в проведении экспертизы и оценки качества медицинской помощи больным с определенным заболеванием, синдромом или в определенной клинической ситуации;

использования при планировании объемов медицинской помощи;

использования при расчете необходимых затрат на оказание медицинской помощи.

Клинические протоколы в Республике Казахстан являются национальными и применяются медицинскими организациями всей республики на всех этапах (диагностика, лечение, реабилитация и профилактика) и при всех видах и формах оказания медицинской помощи.

Содержание

1	Бронхиальная астма у взрослых	4
2	Аногенитальные (венерические) бородавки	15
3	Атопический дерматит у взрослых	25
4	Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек	55
5	Герпетическая инфекция половых органов и мочеполового тракта	69
6	Гонококковая инфекция	86
7	Дерматофитии	99
8	Крапивница	114
9	Урогенитальный трихомоноз	124
10	Хламидийная инфекция	135
11	Чесотка	150
12	Превентивное лечение сифилиса	157
13	Экстракорпоральное удаление липидов низкой плотности	163
14	Нефротический синдром	173
15	Острая почечная недостаточность	204
16	Хронический гломерулонефрит	228
17	Острый нефритический синдром	244
18	Сахарный диабет 1 типа	253
19	Сахарный диабет 2 типа	280
20	Сахарный диабет при беременности	316
21	Гипопаратиреоз	345
22	Тропическая малярия	357
23	Конго-крымская лихорадка	386
24	Корь	404
25	Болезнь, вызванная вирусом Эбола	415
26	Последствия инфаркта мозга	427
27	Гипертензивная энцефалопатия	447
28	Профилактика острых нарушений мозгового кровообращения	456
29	Хроническая ишемия мозга	469
30	Тромболизис при ишемическом инсульте	487
31	Перипортальная кардиомиопатия	507
32	Коронароангиография	532
33	Легочная гипертензия	539
34	Инфекционный эндокардит	559
35	«Гипертрофическая кардиомиопатия»	589
36	Тромбозомболия легочной артерии	630
37	«Фибрилляция предсердий»	654
38	Нарушения проводимости сердца	696
39	Хронический вирусный гепатит С у взрослых	712
40	Анафилактический шок	748

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ВЗРОСЛЫХ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Бронхиальная астма у взрослых

2. Код протокола:

3. Код (коды) по МКБ-10:

J45 - Астма

J45.0 - Астма с преобладанием аллергического компонента

J45.1- Неаллергическая астма

J45.8 - Смешанная астма

J45.9 - Астма неуточненная

J46 - Астматический статус

4. Дата разработки протокола: 2013 год

5. Сокращения, используемые в протоколе:

БА – бронхиальная астма

ГКС - глюкокортикостероиды

ИГКС - ингаляционный глюкокортикостероид

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОФВ1 –объем форсированного выдоха за 1 секунду

ПСВ – пиковая скорость выдоха

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

IgE – иммуноглобулин E

SpO₂ – сатурация кислорода

6. Категория пациентов: взрослые, больные бронхиальной астмой на всех этапах оказания медицинской помощи (поликлиника, стационар).

7. Пользователи протокола: медицинские работники, участвующие в оказании медицинской помощи пациентам с астмой; врачи общей практики, терапевты, пульмонологи, аллергологи, врачи терапевтических, пульмонологических и аллергологических стационаров.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение: Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки

и клеточные элементы. Хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, чувство заложенности в груди и кашель, особенно по ночам и ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности обструкцией дыхательных путей, которая обратима спонтанно, либо под воздействием лечения [1].

9. Классификация: Классификация астмы основывается на совместной оценке симптомов клинической картины и показателей функции легких.

В настоящее время наиболее значимой является классификация по уровню контроля, так как целью лечения БА является достижение и поддержание контроля над заболеванием. Понятие «ремиссия» БА не используется, выделяют стадию обострения.

При формулировке целесообразно указывать степень тяжести, уровень контроля и, при наличии симптомов, стадию обострения.

9.1. По этиологии: возможности классификации БА по этиологии ограничены, так как для некоторых пациентов не удастся выявить внешние факторы риска. В связи с чем целесообразно использовать единый шифр кода J45.

9.2. По уровню контроля выделяют: контролируемую, частично контролируемую и неконтролируемую БА [2]. При оценке контроля необходимо учитывать не только клинические проявления БА, но и возможные будущие риски (обострения, ухудшение функции легких, побочные эффекты препаратов).

Уровни контроля БА

А. Оценка текущего клинического контроля (в течение 4 недель)			
Характеристики	Контролируемая БА (при наличии всех перечисленных признаков)	Частично контролируемая БА (любое проявление)	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Отсутствуют (или <2 эпизодов в неделю)	<2 эпизодов в неделю	Наличие трех и более показателей частично контролируемой бронхиальной астмы
Ограничения активности	Отсутствуют	Имеются	
Ночные симптомы/ пробуждения	Отсутствуют	Имеются	
Потребность в препаратах неотложной помощи	Отсутствуют (или <2 эпизодов в неделю)	<2 эпизодов в неделю	
Функция внешнего дыхания (ПСВ или ОФВ1)	Нормальная	< 80% от должных или индивидуальных лучших показателей (если известны)	
Б. Оценка будущего риска (обострение, нестабильность, быстрое снижение функции легких, побочные эффекты)			
Признаки, ассоциируемые с неблагоприятными будущими осложнениями: плохой клинический контроль над БА, частые обострения в течение последнего года, любая госпитализация в отделение неотложной помощи по поводу БА, низкий ОФВ1, высокие дозы лекарственных препаратов.			

9.3. Определение степени тяжести астмы является основным направлением в выборе объема исходной терапии согласно ступенчатому подходу.

По степени тяжести БА различают:

- *интермиттирующая* (ступень I): короткие обострения, ночные симптомы <2 раз в месяц; дневные симптомы реже 1 раза в неделю. ОФВ1 или ПСВ $\geq 80\%$ нормы, разброс показателей ПСВ менее 20%

- *персистирующая легкая* (ступень II): симптомы <1 р/нед, но >1 р/мес; Обострения нарушают физическую активность и сон; ночные симптомы >2 р/мес. ОФВ1 или ПСВ $\geq 80\%$ нормы, разброс показателей ПСВ 20%-30%.

- *персистирующая средней тяжести* (ступень III): ежедневные симптомы; обострения нарушают физическую активность и сон; ночные симптомы >1 раза в неделю; прием в отсутствие эффекта от проводимой терапии в период обострения на амбулаторном этапе (см. пункт 14.2.2)

Госпитализация в ОАРИТ:

- Жизнеугрожающее состояние (слабые респираторные усилия, «немое легкое», цианоз, брадикардия или гипотензия, спутанность сознания или кома) - больной должен быть немедленно госпитализирован в ОАРИТ.

10. Показания для плановой госпитализации:

- Необходимость проведения дифференциальной диагностики при невозможности осуществления в амбулаторных условиях;
- Тяжелая, неконтролируемая астма при неэффективности лечения на амбулаторном этапе.

11. Перечень диагностических мероприятий:

На амбулаторном этапе:

Основные:

- общий анализ крови;
- измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ) с проведением пробы с бронхолитиком или/и исследование функции внешнего дыхания (спирография) с бронхолитиком.

Дополнительные:

- уровень общего иммуноглобулина E;
- общий анализ мокроты;
- цитологическое исследование мокроты;
- пульсоксиметрия;
- флюорография/рентгенография органов грудной клетки;
- специфическая аллергодиагностика in vivo и/или in vitro;
- эозинофильный катионный протеин;
- определение специфических антител к антигенам гельминтов и паразитов;

- компьютерная томография органов грудной клетки по показаниям;
- ЭКГ;
- ЭХО-кардиография по показаниям;
- фибробронхоскопия по показаниям;
- консультация аллерголога;
- консультация пульмонолога;
- консультация отоларинголога.

В стационаре дополнительно к вышеуказанным:

- определение газового состава артериальной крови при $SpO_2 < 92\%$;
- бронхопровокационное тестирование, в том числе с аллергенами.

12. Диагностические критерии:

12.1. Жалобы и анамнез

Эпизоды одышки, свистящие хрипы, кашель и/или заложенность в грудной клетке, особенно после контакта с аллергеном или неспецифическими ирритантами (дым, газ, изменение температуры и влажности воздуха, резкие запахи, физическая нагрузка и др.). Следует обратить внимание на наличие затяжных «простудных заболеваний» с сохранением кашля более 3 недель.

Наличиеотягощенного семейного аллергоанамнеза.

Наличие у пациента проявлений атопии: аллергический ринит, атопический дерматит, крапивница и др.

12.2. Физикальное обследование

Информативно приступообразное появление клинических симптомов: свистящие хрипы на выдохе, экспираторная одышка, участие вспомогательных мышц в акте дыхания, тахикардия. Отсутствие симптомов не исключает диагноз.

12.3. Лабораторные исследования

Наличие в общем анализе мокроты эозинофилов.

Повышение уровня общего Ig E в сыворотке крови.

Отрицательные результаты данных исследований не исключает диагноза бронхиальной астмы.

12.4. Инструментальные исследования

- **Спирометрия** является предпочтительным первоначальным тестированием для оценки наличия и степени тяжести обструкции дыхательных путей (измерение ОФВ1 и ФЖЕЛ). Общепринятым критерием диагностики БА является прирост ОФВ1 $\geq 12\%$ или ≥ 200 мл после ингаляции 200-400 мкг сальбутамола. При ОФВ1 более 80% прирост может отсутствовать. В этих случаях рекомендован мониторинг ПСВ.

- **Пикфлоуметрия** – определение ПСВ. Прирост ПСВ после ингаляции бронхолитика на 60 л/мин (или на величину $\geq 20\%$ ПСВ, измеренной до ингаляции брон-

холитика) либо изменение ПСВ в течение суток более чем на 20% указывают на наличие БА [1,3].

- **Оценка аллергического статуса** выявляет причинно-значимые и факторы риска БА. Основной диагностический метод - кожные пробы с аллергенами. Может использоваться определение специфических IgE в сыворотке крови. Положительные результаты тестов обязательно сопоставляются с симптомами БА и должны подтверждаться данными анамнеза.

- **Провокационные ингаляционные пробы** с предполагаемым аллергеном или сенсибилизирующим агентом применяются для диагностики профессиональной БА, у спортсменов и в сложных диагностических случаях. Проводится при исходном значении ОФВ₁ ≥ 80%. В связи с риском развития угрожающего жизни бронхоспазма для широкого использования не рекомендуются.

12.5. Показания для консультации специалистов

Пульмонолог при необходимости дифференциальной диагностики.

Аллерголог для оценки аллергологического статуса.

ЛОР для диагностики и лечения патологии верхних дыхательных путей.

Остальные специалисты по показаниям.

12.6. Дифференциальный диагноз

Признаки	БА	ХОБЛ
Возраст в котором начинается заболевание	Обычно молодой	Обычно пожилой или Средний
Начало заболевания	Часто внезапное	Постепенное
Курение в анамнезе	Редко	Очень часто (почти всегда)
Признаки аллергии	Присутствуют часто	Присутствуют редко
Одышка	Приступообразная	Постоянная, прогрессирующая
Кашель	Приступообразный во время обострения	Постоянный, без резких Колебаний
Мокрота	Редко	Характерна
Вариабельность ПСВ в течение суток	Характерна	Не характерна
Обратимость бронхиальной обструкции (прирост ОФВ ₁ или ПСВ)	Характерна	Частичная или необратимая
Эозинофилия крови и Мокроты	Характерна	Не характерна
Бронхиальная гиперреактивность	Выражена	Мало выражена или Отсутствуют

Хроническое легочное Сердце	Не характерно, либо в редких случаях и формируется реже и позже, чем при ХОБЛ	Формируется часто
Прогрессирование Заболевания	Эпизодическое	Постоянное
Увеличение СОЭ и Лейкоцитоз	Не характерно	Характерно при обострении
Аускультативные изменения в легких	Сухие свистящие хрипы в период появления симптомов	Часто сухие и влажные Хрипы
Мокрота	Слизистая, эозинофилы, кристаллы Шарко-Лейдена	Слизисто-гнойная, нейтрофилы, лимфоциты

13. Цели лечения: целью лечения БА является достижение и поддержание контроля над клиническими проявлениями заболевания.

14. Тактика лечения:

14.1. Немедикаментозное лечение

Неотъемлемая часть – **обучение** пациентов и членов их семей. Цель обучения: обеспечить пациента необходимой информацией и научить, как поддерживать состояние контроля, правильно использовать ингаляционные устройства, знать различие между базисными и неотложными препаратами, когда обращаться за медицинской помощью, как мониторировать свое состояние.

Гипоаллергенная диета.

Исключить контакт с причинным аллергеном, влияние неспецифических раздражителей (профессиональной вредности, поллютантов, резких запахов и др.). Отказ от курения (как активного, так и пассивного).

Для улучшения дренажной функции и санации бронхиального дерева применяют массаж, дыхательную гимнастику, ЛФК.

14.2. Медикаментозное лечение

14.2.1. Подбор базисной терапии

Выбор медикаментозного лечения зависит от текущего контроля БА и тяжести астмы до назначения терапии. На каждой ступени терапии пациенты должны использовать препараты неотложной помощи (бронхолитики короткого и длительного действия).

Ступень 1 (интермиттирующая): короткодействующие ингаляционные β_2 -адреномиметики (сальбутамол, фенотерол) по потребности. Альтернативными препаратами могут быть короткодействующие антихолинергические препараты (ипратропия бромид), пероральные β_2 -агонисты. В случае эпизодов ухудшения или учащения симптомов назначается регулярная терапия, как для ступени 2.

Ступень 2 соответствует легкой персистирующей астме. Необходим регулярный прием одного из поддерживающих препаратов, обычно ИГКС в низких дозах (бе-

клометазон 100-250 мкг/сут, будесонид 200-400 мкг/сут, флутиказон 100-250 мкг/сут, циклезонид 80-160 мкг/сут) а также ингаляции короткодействующего β_2 -адреномиметика при необходимости. Альтернативными являются антилейкотриеновые препараты (монтелукаст) при побочных эффектах ИГКС (охриплость голоса) при сочетании БА с аллергическим ринитом.

Ступень 3 (среднетяжелая персистирующая БА). Препарат неотложной помощи плюс один или два контролирующих: 1) комбинация низких доз ИГКС с ингаляционными β_2 -агонистами длительного действия в виде фиксированных препаратов (флутиказон/салметерола ксинафоат, Флутиказона пропионат или будесонид/формотерол); или 2) ИГКС в средних дозах (беклометазон 250-500 мкг/сут, будесонид 400-800 мкг/сут, флутиказон 250-500 мкг/сут, циклезонид 160-320 мкг/сут); или 3) ИГКС в низких дозах плюс антилейкотриеновый препарат; или 4) ИГКС в низких дозах плюс теofilлин замедленного высвобождения.

Аддитивный эффект ИГКС и пролонгированного β_2 -агониста обычно позволяет достичь контроля БА без наращивания доз ИГКС до средних и высоких. Увеличение дозы ИГКС требуется если контроль БА не был достигнут через 3-4 месяца данной терапии.

Монотерапия ингаляционными β_2 -агонистами длительного действия (салметерола ксинафоат, индакатерол) не допустима, они используются только в комбинации с ИГКС.

Ступень 4 (тяжелая персистирующая астма). Препарат неотложной помощи плюс два или более контролирующих. Выбор на этой ступени зависит от предшествующих назначений на ступени 2 или 3. Предпочтительна комбинация средних или высоких доз ИГКС (беклометазон 500-1000 мкг/сут, будесонид 800-1600 мкг/сут, флутиказон 500-1000 мкг/сут, циклезонид 320-1280 мкг/сут) с ингаляционными β_2 -агонистами длительного действия (флутиказон/салметерола ксинафоат или будесонид/формотерол). Возможна комбинация с третьим препаратом (антилейкотриеновый или теofilлин замедленного высвобождения). Добавление к комбинированной терапии (ИГКС+пролонгированные β_2 -агонисты) антилейкотриеновых препаратов увеличивает эффективность лечения.

Ступень 5 (тяжелая неконтролируемая БА на фоне терапии ступени 4, но с сохраняющимися ежедневными симптомами и частыми обострениями). Требуется добавление пероральных ГКС к другим препаратам, что увеличивает эффективность лечения, но сопровождается значимыми побочными реакциями. Пациент должен быть информирован о риске развития нежелательных эффектов.

При тяжелой аллергической астме, неконтролируемой комбинацией других препаратов (включая высокие дозы ИГКС или пероральные ГКС), целесообразно применение **антител к иммуноглобулину Е (anti-IgE - омализумаб)**. Данная группа препаратов должна назначаться только специалистом (пульмонолог, аллерголог).

Важную роль имеет способ доставки ингаляционного препарата в дыхательные пути. Все ингаляционные препараты (кроме циклезонида) должны применяться с использованием спейсера, при необходимости с маской.

14.2.2 Лечение обострений БА. Начинает проводиться сразу при обращении пациента на любом этапе

Легкое обострение БА (одышка при ходьбе, разговор предложениями, ЧСС<100, ПСВ >80%, SpO₂>95%): сальбутамол 0,5 мл или ипратропия бромид моногидрат/ фенотерола гидробромид 10-40 кап через небулайзер. При отсутствии эффекта через 20 мин повторить ингаляцию. Если после ингаляции короткодействующих β₂-агонистов приступ полностью купируется (ПСВ возвращается к должному или индивидуально лучшему значению) и улучшение сохраняется в течение 3-4 часов, пациент не нуждается в дополнительных назначениях и госпитализации. При отсутствии эффекта переход к пункту лечения обострения средней степени тяжести.

Обострение БА средней степени тяжести: (одышка при разговоре, говорит отдельными фразами, дистанционные хрипы, ЧСС 100-120, ПСВ 60-80%, SpO₂ 91-95%) сальбутамол 0,5-1,0 мл или ипратропия бромид моногидрат/ фенотерола гидробромид 15-60 кап ч/з небулайзер+будесонид-суспензия ч/з небулайзер 1000-2000 мкг (1-2 небулы). При отсутствии эффекта через 20 мин повторить ингаляцию бронхолитика. В течение первого часа возможно проведение 3-х ингаляций с интервалом 20 минут. При недостаточном эффекте дополнительно преднизолон 20-30 мг per os, в/в 60-90 мг. При улучшении состояния (ПСВ>80% от должного или индивидуально лучшего значения) и сохранении данного состояния в течение 3-4 часов, пациент не нуждается в дополнительных назначениях и госпитализации. При отсутствии эффекта от проводимых мероприятий в течение одного часа необходима срочная госпитализация.

Обострение БА тяжелой степени тяжести: (одышка в покое, разговор отдельными словами, ЧДД>30, возбужден, ЧСС>120, ПСВ<60% или <100 л/мин, цианоз, SpO₂<90%) сальбутамол или ипратропия бромид моногидрат/фенотерола гидробромид в тех же дозах + будесонид-суспензия ч/з небулайзер 1000-2000 мкг (1-2 небулы), плюс преднизолон 30-60 мг per os, или 60-90 мг. На фоне начатой терапии пациент срочно госпитализируется, при необходимости в отделение интенсивной терапии, при транспортировке продолжается ингаляционная терапия β₂-агонистами короткого действия и ИГКС через небулайзер, кислородотерапия под контролем пульсоксиметрии для достижения SpO₂>90%. В стационаре состояние постоянно контролируется (ПСВ, SpO₂, газы артериальной крови и при необходимости другие исследования) каждые 1-2 часа с последующей корректировкой назначений. При ПСВ 60-80% от должного продолжается кислородотерапия, ингаляции β₂-агониста и антихолинергического препарата (каждые 60 мин), пероральные ГКС. При достижении стабильного улучшения в течение 3-4 часов возможна выписка на амбулаторное лечение с увеличением дозы ИГКС в 2-4 раза и добавлением других базисных препаратов (по ступенчатой терапии).

При отсутствии улучшения или дальнейшем ухудшении состояния – перевод пациента в отделение реанимации: продолжение вышеуказанной терапии, перевод на внутривенное введение ГКС, при необходимости внутривенный теofilлин, интубация и ИВЛ (ПСВ<30%, PaO₂<60 мм рт ст, PaCO₂>45 мм рт ст).

Жизнеугрожающее состояние: (нарушение сознания, парадоксальное торакодиафрагмальное дыхание, брадикардия, отсутствие свистов при auscultации) сальбутамол или ипратропия бромид моногидрат/фенотерола гидробромид в тех

же дозах и будесонид-суспензия ч/з небулайзер 1000-2000 мкг (1-2 небул) + преднизолон в/в 90-150 мг. Остальная тактика как при тяжелом обострении БА.

14.3. Другие виды лечения. БА часто сочетается с аллергическим ринитом, что требует назначения соответствующей терапии: ингаляционные топические ГКС интраназально (беклометазон, флутиказон, мометазон).

Специфическая иммунотерапия может быть рассмотрена у пациентов с БА, где невозможно избежать клинически значимых аллергенов.

Особые ситуации:

Беременность. Течение БА может изменяться во время беременности, как в сторону улучшения, так и ухудшения. Чаще ухудшения следует ожидать у женщин с плохим контролем БА до беременности. Все принципы лечения БА сохраняются и во время беременности, целью является достижение полного контроля над заболеванием. Предпочтение отдается монотерапии иГКС, однако если контроль достичь не удастся, назначаются комбинированные препараты в тех же дозах, что и вне беременности. Применение любых противоастматических препаратов (иГКС, β_2 -агонисты, антилейкотриеновые), необходимых для достижения контроля над симптомами БА не сопровождается увеличением пороков развития плода. Наибольшее количество данных в отношении безопасности для развития ребенка касается применения будесонида и беклометазона, что позволяет считать их препаратами выбора. Обязателен контроль ПСВ, беременным необходимо иметь пикфлоуметр и своевременно сообщать врачу о снижении показателей. Женщины должны быть информированы о необходимости приема базисной терапии и отрицательном влиянии на плод острых эпизодов астмы у матери. Короткодействующие β_2 -агонисты назначаются «по требованию», при обострениях используется небулайзерная терапия в тех же дозах, что вне беременности. Главное правило – не допустить гипоксии плода, которая является фоном для нарушенного развития, гипотрофии, антенатальных осложнений.

Аспирин-индуцированная астма.

Гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте и другим НПВП чаще наблюдается при тяжелом течении БА и развивается постепенно. Реакция на ацетилсалициловую кислоту возникает через короткое время после приема препарата – от минуты до 1-2 часов и, как правило, сопровождается риноконъюнктивальными симптомами. Данной категории больных следует избегать приема ацетилсалициловой кислоты и группы ингибиторов циклооксигеназы-1. При крайней необходимости может быть использован парацетамол. В базисной терапии наряду с иГКС хорошую эффективность оказывают модификаторы лейкотриеновых рецепторов. Аспириновая десенситизация показана при «аспириновой триаде», проводится только в условиях стационара под тщательным контролем врача.

14.4. Хирургическое вмешательство: не используется как вариант лечения астмы.

14.5. Профилактические мероприятия

Уменьшение воздействия на пациентов факторов риска: отказ от курения (в том числе пассивного), уменьшение воздействия сенсibilизирующих и профессио-

нальных факторов, отказ от продуктов, лекарств, пищевых добавок, вызывающих симптомы БА. Уменьшение воздействия домашних и внешних аллергенов.

Нормализация массы тела.

У пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА – ежегодная вакцинация от гриппа. Лечение заболеваний верхних дыхательных путей (ринит, полипы и др.) и гастроэзофагеального рефлюкса (при их наличии).

14.6. Дальнейшее ведение астмы

После достижения контроля необходимо дальнейшее поддержание этого контроля с подбором минимального объема необходимой терапии для конкретного пациента с периодической коррекцией терапии в случае снижения контроля или развития обострения.

Частота визитов к врачу зависит от исходной тяжести БА, обычно через 1-3 месяца после первого визита, в последующем каждые 3 месяца.

Сроки уменьшения объема контролирующей терапии индивидуальны. Общие рекомендации:

- при достижении контроля на фоне монотерапии низкими дозами ИГКС возможен переход на однократный прием ИГКС с интервалом в среднем через 3 мес;
- если контроль достигнут на фоне комбинированной терапии (ИГКС+продолгованный β_2 -агонист) необходимо уменьшить объем ИГКС на 50% на фоне продолжающегося приема β_2 -агониста, в последующем со снижением дозы и полной отменой β_2 -агониста и переводом пациента на монотерапию ИГКС. Как альтернатива может быть однократный прием комбинированного препарата или перевод на антилейкотриеновый препарат.
- в случае достижения контроля путем применения комбинации фиксированными препаратами с системными ГКС сначала производится снижение и отмена системных ГКС, в последующем, как при другом объеме терапии.
- при снижении контроля (учащение или утяжеление выраженности симптомов, увеличение потребности в ингаляциях короткодействующих β_2 -агонистов в течении 1-2 суток) необходимо увеличить объем поддерживающей терапии: увеличение дозы ИГКС, добавление продолгованных β_2 -агонистов или других препаратов.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения – достижение полного или частичного контроля над БА:

- отсутствие или не более 2 эпизодов дневных симптомов в неделю
- отсутствие или незначительное ограничение повседневной активности, включая физические нагрузки
- отсутствие (или не более 2-х в месяц) ночных симптомов или пробуждений из-за астмы
- отсутствие (≤ 2 эпизодов в неделю) потребности в препаратах «скорой помощи»
- нормальные показатели функции легких

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Нурпеисов Т.Т. – д.м.н., доцент, главный внештатный аллерголог МЗ РК;

- 2) Козлова И.Ю. - д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии и фтизиатрии Медицинского Университета Астана;
- 3) Нурпеисов Т.Н. – д.м.н., профессор, руководитель РНПАЦ НИИ КиВБ.
- 4) Ковзель Е.Ф.- д.м.н., руководитель центра аллергологии АО РДЦ
- 5) Латыпова Н.А. – д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Медицинского Университета Астана;
- 6) Пак А.М. – к.м.н., руководитель респираторного центра АО «ННМЦ»;
- 7) Пшенбаева А.С. – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней по интернатуре и резидентуре Медицинского Университета Астана.
- 8) Абдушукурова Г. – научный сотрудник РНПАЦ НИИ КиВБ.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: Разработчики данного протокола подтверждают отсутствие конфликта интересов, связанных с предпочтительным отношением к той или иной группе фармацевтических препаратов, методов обследования или лечения пациентов с бронхиальной астмой.

18. Рецензенты: Бакенова Р.А. – д.м.н., главный терапевт Медицинского Центра Управления делами президента РК

19. Указание условий пересмотра протокола: клинический протокол пересматривается при появлении новых редакций основных документов (руководств), но не реже 1 раза в 3 года.

20. Список использованной литературы.

- 1) Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы: пересмотр 2011. - Под ред. А.С. Белевского. – М.: Росс. Респират общество, 2012. – 108 с. (доступно на www.ginasthma.com)
- 2) Global strategy for asthma management and prevention, 2012 (Update).- M.FitzGerald et al, 2013.- 128 p. (доступно на www.ginasthma.com)
- 3) British guideline on the management of asthma - a national clinical guideline.- Scottish Intercollegiate Guidelines Network.- London, 2012.- 151 p. (доступно на www.sign.ac.uk/pdf/qry101.pdf)
- 4) Levy M, Fletcher M, Price D, Hausen T, Halbert R, Yawn B. International Primary Care Respiratory Group. Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. Prim Care Respir J, 2006; 15(1): 20-34.
- 5) Rodrigo G.J., Rodrigo C., Hall J.B. Acute asthma in adults: a review // Chest, 2004. – Vol. 125(3). – P.1081-1102.
- 6) Expert panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma - Summary Report 2007.- J. Allergy Clinical Immunology.- 2007.- Vol.120.- Suppl.5.- P. 94-138.

Утверждено
на Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
протокол № 10
от «04» июля 2014 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

АНОГЕНИТАЛЬНЫЕ (ВЕНЕРИЧЕСКИЕ) БОРОДАВКИ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Аногенитальные (венерические) бородавки

2. Код протокола:

3. Код (коды) МКБ X

A63.0 Аногенитальные (венерические) бородавки

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АГ – антиген

АсАТ - аспаратаминотрансфераза

АлАТ - аланинаминотрансфераза

АМП - антимикробный препараты

АТ – антитела

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

в/м - внутримышечно

ВПЧ – вирус папилломы человека

г - грамм

ЕД – единицы действия

ИППП - инфекции, передающиеся половым путем

МНН - международное непатентованное название

мл – миллилитр

мг – миллиграмм

ПИФ – прямая иммунофлюоресценция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

р-р - раствор

УЗИ - ультразвуковое исследование

5. Дата разработки протокола: 2014 год

6. Категория пациентов: взрослые, дети.

7. Пользователи протокола: дерматовенерологи, гинекологи, урологи, проктологи, врачи общей практики, терапевты, педиатры.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Аногенитальные (венерические) бородавки (синоним - ааногенитальная папилломовирусная инфекция, вирусные папилломы, остроконечные бородавки, генитальные бородавки) - вирусное заболевание, обусловленное вирусом папилломы человека (чаще всего типы ВПЧ-6, 11) и характеризующееся появлением экзофитных и эндофитных разрастаний на коже и слизистых оболочках наружных половых органов, уретры, влагалища, шейки матки, перианальной области [1, 2, 3].

9. Клиническая классификация:

Клиническая классификация аногенитальных (венерических) бородавок.

По морфологии:

- Остроконечные бородавки: Остроконечные кондиломы представляют собой - пальцеобразные выпячивания на поверхности кожи и слизистых, которые за счет хорошо васкуляризованных участков кожи, имеют типичный «пестрый» и/или петлеобразный рисунок;
- Бородавки в виде папул: папулезные, иногда пигментированные высыпания без пальцеобразных выпячиваний;
- Бородавки в виде пятен: проявляются на слизистой как небольшое изменение ее цвета (серовато-белые, розовато-красные или красновато-коричневые пятна).

По форме:

- Бовеноидный папулез и болезнь Боуэна;
- Гигантская кондилома Бушке-Левенштайна.

10. Показания к госпитализации с указанием типа госпитализации: не проводится.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- Обнаружение ВПЧ в биологическом материале методом ПЦР;
- Определение в сыворотке крови ИФА-методом специфических антител: Jg M, Jg G, Jg A.
- Реакция микропреципитации с кардиолипновым антигеном в сыворотке крови;
- Общеклиническое исследование уrogenитального мазка (окраска метиленовым синим и/или по Граму) на другие ИППП (до начала терапии);
- Определение ВПЧ в биологическом материале в реакции иммунофлюоресценции;
- цито - и гистологическое исследование (биопсия).

11.2. Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- меатоскопия;
- цистоуретроскопия (лечебно-диагностическая);

- аноскопия;
- кольпоскопия;
- проба с уксусной кислотой;
- иммунограмма (Е-розетки и Манчини).

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: не проводится.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне: не проводятся.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне: не проводятся.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: не проводятся.

12. Диагностические критерии

12.1 Жалобы и анамнез:

Жалобы:

- патологические изменения на коже и слизистых оболочек в аногенитальной области;
- болезненность (зуд, парестезии) в области высыпаний;
- болезненность во время половых контактов (в особенности у женщин).

Анамнез:

- первичный эпизод или его рецидив;
- при рецидивирующем ВПЧ: наличие в анамнезе рецидивов, проведение противовирусной терапии.

12.2. Физикальное обследование:

Поражения могут быть одиночными и множественными (до 15 и больше элементов), диаметром 1-10 мм. Возможно слияние элементов в более крупные элементы (бляшки), что чаще всего наблюдают у лиц с иммуносупрессией и у больных сахарным диабетом. [7].

У мужчин с необрезанной крайней плотью поражаются: головка полового члена, венечная борозда, уздечка и внутренний листок крайней плоти. У мужчин с обрезанной крайней плотью поражения локализуются: на головке и теле полового члена, на коже мошонки, в паховой области, в промежности, в перианальной области, в наружном отверстии мочеиспускательного канала [8].

У женщин поражаются: уздечка половых губ, большие и малые половые губы, клитор, наружное отверстие уретры, промежность, перианальная область, преддверие влагалища, вход во влагалище, девственная плева, влагалище и наружная часть шейки матки [7, 9, 10, 11].

12.3 Лабораторная диагностика

обнаружение в биологическом материале методом ПЦР: обнаружение ДНК ВПЧ; определение в сыворотке крови ИФА-методом специфических антител: Ig M, Ig G, Ig A к ВПЧ.

В биологическом материале в реакции иммунофлюоресценции: определение АГ и АГ к ВПЧ.

Цито - и гистологическое исследование: обнаружение атипичных клеток.

12.4 Инструментальные исследования:

Инструментальные методы исследований могут быть использованы при атипичном расположении аногенитальных бородавок.

Меатоскопия: обнаружение папиллом в ладьевидной ямке у мужчин;

Уретроскопия: обнаружение бородавок в мочеиспускательном канале;

Аноскопия: обнаружение остроконечными кондиломами в перианальной, анальной областях и промежности;

Кольпоскопия: обнаружение неклассифицируемых атипичных клеток плоского эпителия, изменения плоского эпителия, неклассифицируемые атипичные клетки железистого эпителия, инвазивный рак.

Проба с уксусной кислотой: обнаружение белой окраски эпителиев кожи промежности или шейки матки, пораженного вирусом папилломы человека для определения места прицельной биопсии и уточнения границы поражений при хирургическом лечении [12].

12.5 Показания для консультации специалистов

- консультация педиатра – при наличии аногенитальных бородавок у детей);
- консультация гинеколога – при наличии интраэпителиальной неоплазии, бородавок во влагалище, остроконечных кондилом у беременных женщин;
- консультация уролога – в случае внутриуретральной локализация процесса);
- консультация проктолога – при наличии анальных бородавок.

12.6 Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с сифилитической инфекцией и заболеваниями кожи (контагиозным моллюском, фиброэпителиальной папилломой и себорейным кератозом) [12, 13, 14].

У мужчин также необходимо дифференцировать аногенитальные бородавки с «папулезным ожерельем» (физиологическое состояние) полового члена, которое проявляется 1-3 рядами отдельных, не сливающихся папул диаметром 1–2 мм, расположенных по окружности венца головки полового члена и (или) симметрично около уздечки крайней плоти. При «папулезном ожерелье» узелки маленькие, не сливаются, поверхность гладкая, сосудистый рисунок отсутствует.

При дифференциальном диагнозе у женщин необходимо исключить физиологический вариант нормы – микропапилломатоз вульвы представляющим собой несливающиеся папулы правильной формы, расположенные симметрично на внутренней поверхности малых половых губ и в области преддверия влагалища.

Сальные железы в области крайней плоти и вульвы у здоровых лиц также часто выглядят как отдельные или множественные папулы серовато-желтого цвета, расположенные на внутренней поверхности крайней плоти и малых половых губах.

13. Цели лечения:

- 1) деструкция аногенитальных бородавок;
- 2) улучшение качества жизни пациентов.

14. Тактика лечения

14.1 Немедикаментозное лечение:

Режим 2.

Стол №15 (общий).

14.2. Медикаментозное лечение

Выбор метода медикаментозного лечения зависит от формы заболевания (таблицы 1, 2).

Таблица 1. Методы терапии аногенитальных бородавок (приемлемые для выполнения в домашних условиях самим больным)

Фармакологическая группа	МНН препарата	Форма выпуска	Дозировка	Кратность применения	Примечание
Иммуномодуляторы для местного применения	Имихимод (Ib, A)	5% крем	зависит от количества аногенитальных бородавок	3 раза в неделю	Модулирует иммунный ответ, индуцируя местное образование альфа и гамма – интерферона и активизацию иммунных клеток, включая CD4+ Т-лимфоциты. Этот процесс приводит к регрессу бородавок и сопровождается снижением количества ДНК ВПЧ [15, 16].
Иммунокорректирующие средства	Комплексное соединение растительных протеинов и флавоноидов в гликозилированной форме	капли для внутреннего и наружного применения во флаконе-капельнице, 30, 50 мл	в среднем, 10 капель за 1 прием	3 раза в день	Применяются только у иммунодефицитных пациентов.
	Оксидигидроакридинила ацетат натрия	раствор для внутримышечного введения в ампулах	250 мг	1 раз в день	
	Интерферон альфа-2 человеческий рекомбинантный, Таурин	суппозитории для вагинального или ректального введения	125 000, 250 000 ME	1 раз в сутки	
	Очищенный экстракт побегов растения Solanum tuberosum	раствор для в/в введения в ампулах 0,04мг/мл 5мл суппозитории ректальные	0,1-0,2 мг	1 раз в день	
	Меглюмина акридон-ацетат	раствор для внутривенного и внутримышечного введения в ампулах 125мг/мл	в среднем, 125 мг	1 раз в день	
Кислота уксусная ледяная, кислота азотная 70%, кислоты щавелевой дигидрат, кислота молочная 90%, медь (II), нитрата тригидрат (IIa, B)	Кислота уксусная ледяная, кислота азотная 70%, кислоты щавелевой дигидрат, кислота молочная 90%, медь (II), нитрата тригидрат	раствор для наружного применения в ампулах 0,2 мл		1 раз в день, количество манипуляций/сеансов может варьировать	Высокая - при небольших острокожных или папулезных бородавках. Менее эффективен при больших или ороговевших поражениях.

Таблица 2. Методы хирургической терапии аногенитальных бородавок (приемлемые для выполнения в условиях медицинского учреждения)

Фармакологическая группа	МНН препарата	Форма выпуска	Дозировка	Кратность применения	Примечание
Хирургическое лечение	-	-	-	однократно	высокая
Криодеструкция (Ib, A)	-	-	-	1 раз в день, количество манипуляций/сеансов может варьировать	63-89% [17,18]
Прочие методы Иссечение ножницами – (Ib, A), электрокоагуляция (Ib, A), лазерная хирургия (IIa, B) и т.д.				1 раз в день, количество манипуляций/сеансов может варьировать	Имеется несколько РКИ, свидетельствующие о том, что указанные методы эффективнее, чем применение интерферона, подофиллина.

14.2.1. Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность назначения)

Имихимод (Ib, A) - 5% крем.

14.2.2 Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения)

- комплексное соединение растительных протеинов и флавоноидов в гликозилированной форме (капли для внутреннего и наружного применения во флаконе-капельнице, 30, 50 мл);
- оксодигидроакридинила ацетат натрия (раствор для внутримышечного введения в ампулах);
- интерферон альфа-2 человеческий рекомбинантный, Таурин (суппозитории для вагинального или ректального введения 125 000, 250 000 МЕ);
- очищенный экстракт побегов растения *Solanum tuberosum* (раствор для в/в введения в ампулах 0,04 мг/мл 5мл, суппозитории ректальные);
- меглюмина акридонацетат (раствор для внутривенного и внутримышечного введения в ампулах 125 мг/мл);
- кислота уксусная ледяная, кислота азотная 70%, кислоты щавелевой дигидрат, кислота молочная 90%, медь (II), нитрата тригидрат (раствор для наружного применения в ампулах 0,2 мл).

14.3 Другие виды лечения: не проводятся.

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне:

14.3.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне:

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи

14.4. Хирургическое вмешательство

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях.

криодеструкция (Ib, A);

иссечение ножницами – (Ib, A);

Электрокоагуляция (Ib, A), лазерная хирургия (IIa, B).

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях
– не проводятся

14.5. Профилактические мероприятия:

- случаи первичного выявления аногенитальных бородавок подлежат обязательной регистрации.

- больные должны получить четкую информацию, желательно в письменном виде, о причине заболевания, результатах лечения и возможных осложнениях.

- регулярное проведение цитологического исследования для своевременного выявления и лечения предрака шейки матки всем женщинам, ведущим половую жизнь (через 3 года после начала половой жизни, согласно североамериканским рекомендациям, и с возраста 25 лет, согласно европейским рекомендациям);

- разъяснительная работа с пациентов, страдающим аногенитальными бородавками об имеющихся факторах риска: большое число половых партнеров; раннее начало половой жизни, длительный прием пероральных контрацептивов (более 5 лет); большое число беременностей; другие ИППП (вызванные *Chlamydia trachomatis*, вирусом простого герпеса типа 2, ВИЧ);

- своевременное выявление половых контактов и привлечение к обследованию и лечению;

- обследование членов семьи;

- исключение беспорядочных половых связей в последствие;

- массовая профилактическая пропаганда, предусматривающая понятие личной и общественной профилактики ИППП через средства массовой информации, памятки и мультимедийные программы;

- индивидуальные консультации и профилактические беседы с родителями и учащимися старших классов по вопросам межличностных отношений, полноценной информации о сексуальных отношениях, последствий раннего начала половой жизни, нежелательной беременности, разъяснение правил безопасного секса (применение презерватива);

- в кабинетах приема врачей дерматовенерологов, акушер-гинекологов, урологов, кабинетах профилактических осмотров на предприятиях, учебных организа-

циях консультирование по способам предотвращения или снижения риска инфицирования гонококковой инфекцией и другими ИППП;

- подготовка волонтеров, учащихся образовательных учреждений для проведения бесед о безопасном поведении и распространении литературы информационно-образовательного характера по вопросам профилактики ИППП

14.6. Дальнейшее ведение:

Наблюдение и лечение в течение от 1 до 6 месяцев, с последующим снятием с учета при полном разрешении процесса.

Женщинам с наличием онкогенных типов ВПЧ необходимо проводить цитологическое и кольпоскопическое обследование (при наличии показаний - консультирование у соответствующих специалистов и дополнительное обследование).

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

- исчезновение к концу терапии аногенитальных бородавок;
- улучшение качества жизни пациентов.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

16. Список разработчиков.

- 1) Батпенова Г.Р. д.м.н., главный внештатный дерматовенеролог МЗ РК, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии АО «Медицинский университет Астана».
- 2) Баев А.И. к.м.н., с.н.с. РГП на ПХВ «Научно-исследовательский кожно-венерологический институт» МЗ РК.
- 3) Джетписбаева З.С. к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии АО «Медицинский университет Астана».
- 4) Джулфаева М.Г. главный врач РГП на ПХВ «Научно-исследовательский кожно-венерологический институт» МЗ РК.
- 5) Ахмадьяр Н.С. – д.м.н., клинический фармаколог АО «Национальный научный центр материнства и детства»

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует

18. Рецензент: Нурушева С.М., д.м.н., заведующая кафедрой кожных и венерических болезней РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова».

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

- 1) Европейское руководство по ведению больных по ЗППП.-2001 г.- Журнал 12.- №3.- 111 с.

- 2) Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем и урогенитальными инфекциями.-2011 г.- с.- 109.
- 3) Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 // Department of health and human services Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations and Reports December 17, 2010 / Vol. 59 / No. RR-12./ p. 114.
- 4) Gross G, Hagedorn M, Ikenberg H, et al. Bowenoid Papulosis. Presence of human Papillomavirus (HPV) structural antigens and of HPV 16-related DNA sequences. // Arch Dermatol 1985;121:858-863.
- 5) Barrasso R, Gross G. External genitalia: diagnosis. In: Gross G, Barrasso R, eds. Human Papillomavirus Infection. A clinical Atlas. Berlin – Wiesbaden: Ullstein – Mosby, 1997:291-361.
- 6) Demeter LM, Stoler MH, Bonnez W, et al. Penile intraepithelial neoplasia: clinical presentation and an analysis of the physical state of human papillomavirus DNA. // J Infect Dis 1993;168:38-46.
- 7) Oriel J.D. Natural history of genitals warts. // Br. J. Ven. Dis. 1971;47:1-13.
- 8) Cook L.S., Koutsky L.A., Holmes K.K. Clinical presentation of genital warts among circumcised and uncircumcised heterosexual men attending an urban STD clinic. // Genitorium Med 1993;69:262-264.
- 9) SyrJanen S. Epidemiology of human Papillomavirus infections and genital neoplasia. // Scand J Infect. Dis. Suppl 1990;60: 7-17.
- 10) SyrJanen S. Epidemiology of human Papillomavirus infections and genital neoplasia. // Scand J Infect. Dis. Suppl 1990;60: 7-17. Chuang T-Y, Perry HO, Kurland LT, Ilstrup DM. Condyloma acuminatum in Rochester, Minn, 1950-1978. I. epidemiology and clinical features. // Arch Dermatol 1984;120:469-475.
- 11) Sonnex C, Schofield JH, Kocjan G, et al. Anal human Papillomavirus infection in heterosexuals with genital warts: prevalence and relation with sexual behaviour. // BMJ 1991; 303:1243.
- 12) Wikstrom A, Hedbland MA, Johansson B, et al. The acetic acid test in evaluation of subclinical genital papillomavirus infection: a comparative study on penoscopy, histopathology, virology and scanning electron microscopy findings. // Genitourin Med 1992;68:90-9.
- 19) Barrasso R, Gross G. External genitalia: diagnosis. In: Gross G, Barrasso R, eds. Human Papillomavirus Infection. A clinical Atlas. Berlin – Wiesbaden: Ullstein – Mosby, 1997:291-361.
- 14) Von Krogh G, Gross G, Barrasso R. Warts and HPV-related squamous cell tumours of the genitoanal area in adults. In: Gross G, Barrasso R, eds. Human Papillomavirus Infection in Dermato-Venerology. Boca Raton: CRC Press Inc, 1997:259-304.

- 15) Tyring SK, Arany I, Stanley MA, et al. A randomized, controlled, molecular study of condylomata acuminata clearance drug treatment with imiquimod. // Infect Dis 1998; 78:551-5.
- 16) Miller RL, Gerster JF, Owens MA, et al. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug, bit // Jul Immunoplmmracol 1999;21:1-14.
- 17) Stone KM, Becker TM, Hagdu A, et al. Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy and electrodesiccation. Genitourin Med 1990;66:16-19.
- 18) Simmons PD, Langlet F, Thin RN. Cryotherapy versus electrocautery in the treatment of genital warts. // Br. J Venereal Dis 1981;57:273-274.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ У ВЗРОСЛЫХ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Атопический дерматит у взрослых_

2. Код протокола:

3. Код (коды) МКБ X

L20 Атопический дерматит

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АД – атопический дерматит

в/м – внутримышечно

в/в – внутривенно

гр – грамм

мг – миллиграмм

мл – миллилитр

МНН – международное непатентованное название

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

пор. – порошок

р-р – раствор

CD – кластеры дифференцировки

Ig – иммуноглобулин

таб. – таблетка

5. Дата разработки протокола: 2014 год

6. Категория пациентов: взрослые.

7. Пользователи протокола: дерматовенерологи, врачи общей практики, аллергологи, терапевты.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Атопический дерматит (синоним диффузный зуд с лихенификацией, диффузный нейродермит) – генетически детерминированное, хроническое, рецидивирующее заболевание кожи, клинически проявляющееся первично возникающим зудом, воспалением, папуловезикулезными элементами и лихенификациями [1,2,3]. В основе патогенеза атопического дерматита лежит измененная реактивность организма, обусловленная иммунологическими и неиммунологическими механизмами. Термин «атопия» (atopos - необычный, чуждый) впервые был введен Кока в 1922 году для определения наследственных форм повышенной чувствительности организма к различным воздействиям внешней среды [4].

Клинические проявления АД определяются возрастом пациента. Клинические проявления различны в разные возрастные периоды и заключаются в соотношении экссудативных и лихеноидных компонентов. Зуд - постоянный симптомом во всех возрастных периодах.

Существуют следующие возрастные периоды (фазы) болезни:

1-й возрастной период – младенческий (до 2 лет)

2-й возрастной период – детский (от 2 до 13 лет)

3-й возрастной период – подростковый и взрослый (от 13 лет и старше).

Третий возрастной период характеризуется эритемой с синюшным оттенком, явлениями инфильтрации с выраженной лихенизацией. Папулы склонны к слиянию, высыпания преимущественно локализуются в области верхней половины туловища, шеи, лица и верхних конечностей.

9. Клиническая классификация [1,2,3]

По морфологии:

- экссудативная,
- эритематозно-сквамозная,
- эритематозно-сквамозная с лихенификацией,
- лихеноидная,
- пруригинозная.

По стадии:

- начальная;
- стадия выраженных клинических проявлений (период обострения):
- острая фаза,
- подострая фаза,
- хроническая фаза.

- стадия ремиссии
- неполная (подострый период),
- полная.
- клиническое выздоровление.

По распространенности кожного процесса:

- ограниченный (площадь поражения не превышает 10%);
- распространенный (площадь поражения от 10 до 50% кожного покрова);
- диффузный (более 50%).

По тяжести процесса:

- легкое течение (ограниченность процесса, незначительный зуд, частота обострений 1-2 раза в год);
- средней тяжести (распространенный характер, выраженный зуд, частота обострений – 3-4 раза в год);
- тяжелое течение (диффузный характер поражения, интенсивный зуд, частота обострений – 5 и более раз в год).

10. Показания к госпитализации с указанием типа госпитализации:

Показания к экстренной госпитализации: нет.

Показания к плановой госпитализации:

- распространенность процесса, тяжелое течение, требующее системной терапии;
- отсутствие эффекта от амбулаторного лечения;
- присоединение вторичной инфекции, не купируемой в амбулаторных условиях.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ОАК (с обязательным определением содержанием эозинофилов);
- ОАМ.

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- биохимические анализы крови.
- аллергологическое исследование сыворотки крови – определение специфических IgE-антител к пищевым, бытовым антигенам, антигенам растительного, животного и химического происхождения [5].
- Иммунологическое обследование:

а) Ig класса E, A, M, G.

б) CD3+/CD4+/CD8+/CD16+/CD20+/CD22+/CD25+/CD71+/CD72+/CD95+, B-IgG, B-IgM, B-IgA.

в) Фагоцитоз.

г) Циркулирующие иммунные комплексы.

- посев на флору и определение чувствительности к антибиотикам с очагов поражения; обследование на грибы.
- анализ кала: общий анализ кала (копрограмма); исследование кала на яйца глистов и простейшие; анализ кала на дисбактериоз.
- диагностическая биопсия – исключение морфологических признаков лимфомы.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

- ОАК (с обязательным определением содержанием эозинофилов);
- ОАМ;
- Биохимические анализы крови (диспансерный стандарт).
- Исследование кала на яйца глистов и простейшие.
- реакция микропреципитации.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- Определение уровня общего IgE в сыворотке крови.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне;

- аллергологическое исследование сыворотки крови – определение специфических IgE-антител к пищевым, бытовым антигенам, антигенам растительного, животного и химического происхождения.
- Иммунологическое обследование:

а) Ig класса E, A, M, G.

б) CD3+/CD4+/CD8+/CD16+/CD20+/CD22+/CD25+/CD71+/CD72+/CD95+, B-IgG, B-IgM, B-IgA.

в) Фагоцитоз.

г) Циркулирующие иммунные комплексы.

- посев на флору и определение чувствительности к антибиотикам с очагов поражения; обследование на грибы;
- анализ кала: общий анализ кала (копрограмма); анализ кала на дисбактериоз;
- диагностическая биопсия – исключение морфологических признаков лимфомы.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: нет.

12. Диагностические критерии

12.1 Жалобы и анамнез:

Жалобы:

- кожные высыпания;
- зуд различной интенсивности (выраженный, сильный, умеренный);
- сухость кожных покровов.

При сборе анамнеза выясняется:

- аллергические заболевания в семье в прошлом и настоящем;
- реакции на применение сывороток, вакцин, медикаментов;
- сезонность заболевания;
- влияние погодных факторов на течение заболевания;
- состояние психического здоровья;
- начало заболевания и его течение;
- склонность к кожным инфекциям (герпес, вирусные бородавки, пиодермии, микозы);
- эффективность ранее проводимой терапии;
- другие факторы.

12.2. Физикальное обследование:

Общий статус:

- осмотр и оценка общих свойств кожи - наличие или отсутствие ксероза, ихтиоза, гиперлинеарности ладоней, фолликулярного гиперкератоза (keratosis pilaris), простого лишая (pityriasis alba), бледности кожи лица, периорбитального затемнения и др.;
- осмотр миндалин, ушных раковин, носа, глаз;
- оценка состояния периферических лимфатических узлов, легких, кровеносной системы, пищеварительного тракта, почек, печени (пальпация, перкуссия и аускультация).

Локальный статус:

- характер поражения кожи (экссудативный, пролиферативный, острый, подострый, хронический);
- локализация (лицо, разгибательные поверхности – в детстве; сгибательные поверхности, голова, шея – у взрослых);
- элементы сыпи (папулы: лихеноидные полигональные и фолликулярные, мелкие пруригинозные; папуловезикулы, лихенификация);
- дермографизм (белый, смешанный, стойкий (красный)).

В таблице 1 приведены основные диагностические критерии оценки атопического дерматита. Для постановки диагноза необходимо сочетание не менее трёх «основных» и трёх «дополнительных» критериев.

Таблица 1. - Основные диагностические критерии оценки атопического дерматита

Обязательные	Дополнительные
Зуд	Ксероз (сухость кожи)
на лице и разгибателях, у взрослых – лихенификация и эксфолиации на сгибательных поверхностях конечностей)	Ладонный ихтиоз
Хроническое рецидивирующее течение Типичная морфология и локализация кожных высыпаний (у детей - экзематозные высыпания)	Реакции немедленного типа при кожном тестировании с аллергенами
Атопия в анамнезе или наследственная предрасположенность к атопии	Локализация на кистях и стопах
	Хейлит
	Экзема сосков
	Восприимчивость к инфекционным поражениям кожи
	Начало заболевания в раннем детском возрасте (до двух лет)
	Эритродермия
	Рецидивирующий конъюнктивит
	Складки Денье – Моргана
	Кератоконус
	Передние субкапсулярные катаракты
	Трещины за ушами
	Стойкий белый дермографизм
	Высокий уровень Ig E в сыворотке и др.

12.3 Лабораторная диагностика

Аллергологическое обследование проводить больному необходимо, так как оно позволяет выявить провоцирующие факторы заболевания и блокировать рецидивы, позволяет строить профилактическую программу на перспективу. Позволяет предотвращать развитие других направлений атопии.

- Аллергологическое исследование сыворотки крови – определение уровня общего IgE и специфических IgE, IgG-антител к пищевым, бытовым антигенам, антигенам растительного, животного и химического происхождения (методом ИФА, аллергосорбентным тестом)

Данные иммунологических нарушений могут быть использованы как для оценки тяжести и прогноза течения атопического дерматита.

- Иммунологическое обследование:

Ig класса E, A, M, G.

CD3+/CD4+/CD8+/CD16+/CD20+/CD22+/CD25+/CD71+/CD72+/CD95+, B-IgG, B-IgM, B-IgA.

Фагоцитоз.

Циркулирующие иммунные комплексы.

- Общий анализ крови (основные параметры с обязательным определением содержанием эозинофилов);
- Общий анализ мочи (общие свойства, физико-химическое исследование, микроскопическое исследование);
- Посев на флору и определение чувствительности к антибиотикам с очагов поражения; обследование на грибы.
- Анализ кала: общий анализ кала (копрограмма); исследование кала на яйца глистов и простейшие; анализ кала на дисбактериоз.
- Кожные пробы – скарификационный метод или рick-тест проводится вне обострения кожного процесса.
- Диагностическая биопсия – исключение морфологических признаков лимфомы.

12.4 Инструментальные исследования: не проводятся.

12.5 Показания для консультации специалистов:

- терапевт (при наличии сопутствующей патологии);
- аллерголог/иммунолог (проведение аллергологических/иммунологических исследований);
- невропатолог (диагностика и лечение заболеваний нервной системы);
- оториноларинголог (выявление и санация очагов хронической инфекции рото- и носоглотки);
- гастроэнтеролог (диагностика и лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта);
- психотерапевт (психологическая адаптация).

12.6 Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику atopического дерматита проводят с такими болезнями как себорейный дерматит, аллергический дерматит, иммунодефицитные заболевания, микробная экзема и др. В таблице 2 приведены основные клинические дифференциально-диагностические критерии atopического дерматита.

Таблица 2. – Основные клинические дифференциально-диагностические критерии atopического дерматита

Аллергический контактный дерматит	Контактный дерматит развивается в результате аллергических реакций на химические агенты окружающей среды (химические соединения, металлы, резина, дихромат калия, консерванты, косметические средства, лекарственные препараты местного действия) в любом возрасте у лиц с повышенной чувствительностью к ним. Характеризуется в острой форме эритемой, везикулами, мокнутием, а в хронической форме шелушением и лихенификацией на фоне гиперемии. Кожный процесс локализуется в месте воздействия на кожу контактных аллергенов, имеет четкие границы. Отмечается выраженный зуд. В клиническом анализе крови отмечается эозинофилия разной степени выраженности.
Чесотка	Зуд беспокоит преимущественно в вечернее и ночное время. Клинически отмечаются множественные папулы, везикулы, эскориации, чесоточные ходы, отсутствует лихенификация. Помимо кожи складок, боковых поверхностей туловища, могут поражаться ладони, стопы. Наличие подобных высыпаний и жалоб у других членов семьи.
Псориаз обыкновенный	Процесс на коже характеризуется эритематозными папулами, бляшками с серебристо-белыми чешуйками, локализуется преимущественно на разгибательных поверхностях суставов, волосистой части головы. Бывает незначительный зуд. Характерна псориазная триада.
Ограниченный нейродермит	Встречается чаще в подростковом возрасте и старше, характеризуется единичными очагами лихенизации в виде бляшек буровато-коричневого цвета с лихенификацией в центре бляшек. Очаги имеют четкие границы и сохраняются длительное время.
Микробная экзема	Клиническим проявлениям предшествуют травматические и пиогенные поражения. Высыпания представлены эритематозно-везикулезными, папуловезикулезными отечными бляшками, на поверхности которых могут располагаться пустулы. Очаги имеют округлые очертания, четкие границы с фестончатыми краями насыщенного красного цвета. На поверхности постепенно образуются серозно-гнойные корки, чешуйко-корки. Очаги располагаются асимметрично на различных участках конечностей, в области пупка, туловища.
Розовый лишай Жибера	Клинически характеризуется появлением «материнского пятна» - розового пятна, центральная часть которого имеет желтоватый оттенок и шелушение. Затем появляются распространенные пятна, локализующиеся на туловище по линиям Лангера; нижние конечности, как правило, в процесс не вовлекаются. Зуд слабо выражен.

Дермато-фитии	Очаги поражения представлены кольцевидными эритематозно-сквамозными бляшками с четкими границами, на поверхности которых могут быть везикулы. Локализуются на лице, туловище, конечностях. Зуд незначительный или отсутствует. Диагноз подтверждается обнаружением гриба при микроскопическом исследовании соскобов с пораженной кожи.
Лимфома кожи в ранней стадии	Характеризуется поздним началом заболевания (старше 30 лет), наличием распространенных инфильтративно-бляшечных элементов, длительным тяжелым течением. Диагноз устанавливается на основании клинической картины и результатов патоморфологических анализов биоптатов кожи.

13. Цели лечения:

Приступая к лечению атопического дерматита, следует учитывать возрастную стадию, клинические проявления и сопутствующую патологию.

Цели лечения:

- нивелирование причинных факторов, вызывающих обострение процесса,
- снятие основных симптомов заболевания,
- уменьшение числа рецидивов, удлинение ремиссии,
- улучшение качества жизни и прогноза заболевания.

14. Тактика лечения.

Благодаря клинико-лабораторному обследованию устанавливается ведущий патогенетический механизм, позволяющий выявить факторы риска, наметить план лечебно-профилактических мероприятий, в котором необходимо предусмотреть этапы курсового лечения, смену лекарственных препаратов, закрепляющее лечение и профилактику рецидивов.

14.1 Немедикаментозное лечение:

Режим 2, стол №7 - гипоаллергенная диета (исключение облигатных пищевых аллергенов, экстрактивных веществ, ограничение углеводов и т.д.).

Кроме того, должны быть соблюдены элиминационные мероприятия: (влажная уборка помещений, устранение избыточной влажности в жилых помещениях, исключение контакта с различными аллергенами, ограничение использования синтетических моющих средств и др.).

14.2. Медикаментозное лечение [6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16]

Основные терапевтические подходы

1. Местная терапия: используется при любых формах атопического дерматита. При легкой степени тяжести возможно проведение монотерапии.
2. Системная терапия используется в терапии средне-тяжелых форм атопического дерматита.

14.2.1. Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность назначения)

Фармакологическая группа	МНН препарата	Форма выпуска	Дозировка	Кратность применения	Примечание
Системная терапия					
Антигистаминные препараты (уровень доказательности от А-В-С)	Лоратадин (второго поколения)	таблетки, 10 мг	10 мг	1 раз в сутки в течение, в среднем, 10-15 дней	Применять при обострении. При наличии выраженного кожного зуда предпочтительнее назначение антигистаминных препаратов первого поколения, обладающих седативным свойством.
	Дезлоратадин (третьего поколения)	таблетки, 5 мг	5 мг	1 раз в сутки в течение, в среднем, 10-15 дней	
	Цетиризин (второго поколения)	таблетки, 10 мг	10 мг	1 раз в сутки в течение, в среднем, 10-15 дней	
	Хлорапирамин (первого поколения)	таблетки, 25 мг раствор для инъекций – ампулы по 1,0 мл (20 мг)	25 мг, 1-2 мл	по 1 таб. 1-3 раза в сутки в течение, в среднем, 10-15 дней. р-р для инъекций применяют в/м или в/в по 1,0-2,0 мл в сутки.	
	Дифинилгидрамин (первого поколения)	Порошок и таблетки по 20 мг; 30 мг и 50 мг; р-р для инъекций 1% (ампулы и шприц-тюбики).	50 мг, 1-2 мл	по 1 таб., пор. 1-3 раза в сутки в течение, в среднем, 10-15 дней. р-р для инъекций применяют в/м или в/в по 1,0-2,0 мл в сутки.	
	Клемастин (первого поколения)	таблетки 1 мг, сироп, ампулы по 2,0 мл	1 мг	1 - 2 раза в сутки в течение, в среднем, 10-15 дней	
	Меггидролин (первого поколения)	таблетки, драже по 50 и 100 мг	100 мг	по 100 мг 1-3 раза в сутки, в среднем, в течение 10-15 дней	
	Хифенадин	таблетки, 10 и 25 мг	25 мг	по 1 таб. 3 раза в сутки, в среднем, в течение 10-15 дней	
	Диметинден	капсулы по 4 мг, капли (1 мл – 20 капель – 1 мг)	20-40 мг	по 1 капсуле 2-3 раза в день, в среднем, в течение 10-15 дней; капли назначают в разовой дозе 20-40 капель 3 раза в сутки.	В зависимости от возраста – от 10 до 40 капель

Наружная терапия					
<p>Глюкокортикостероидные препараты наружного применения (уровень доказательности А-В-С)</p> <p>Очень сильные (IV)</p>	Клобетазол пропионат	0,05%мазь, крем	зависит от количества очагов поражения	1-2 раза в день наружно	<p>Препараты выбора. Местное применение ГККС при длительном применении может вызвать появление стрий и атрофии кожи, причем эти побочные эффекты более выражены на фоне применения высокоактивных препаратов и окклюзионных повязок.</p>
<p>Сильные (III)</p>	Бетаметазона валерианат	0,1%мазь, крем	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
	Метилпреднизолона ацепонат	0,05%мазь, крем, эмульсия	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
	Мометазона фураат	0,1% крем, мазь	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
	Гидрокортизона-17 бутират	1,0% мазь, крем	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
	Флютиказона пропионат	0,05% крем, мазь	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
	Бетаметазона дипропионат	0,05% крем, мазь	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
	Десонид	0,1% крем	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	

	Предникарбат	0,25% крем, мазь	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
Умеренно сильные (II)	Флуоцинола ацетонид	0,025% крем, мазь	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
	Триамцинолона ацетонид	0,1% крем, мазь	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
	Аклометазона дипропионат	0,05% крем, мазь	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
	Флуметазона пивалат	0,02% крем, мазь	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
Слабые (I)	Дексаметазон	0,025% крем, мазь	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
	Преднизолон	0,25%, 0,5% крем, мазь	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
	Гидрокортизона ацетат	0,1%, 0,25%, 1,0% и 5,0% крем, мазь	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
Комбинированные	Бетаметазона дипропионат + гентамицина сульфат + клотримазол	трехкомпонентная мазь, содержащая в 1000 мг: бетаметазона дипропионат + гентамицина сульфат (1 мг) + клотримазол (10мг)	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	Применяются при присоединении вторичной пиогенной, грибковой инфекции

	Гидрокортизон + натамицин + неомицин	трехкомпонентная мазь, крем, содержащие в 1000 мг: гидрокортизон + натамицин (10 мг) + неомицин (3500 ЕД)	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
	Бетаметазон + гентамицин	двухкомпонентная мазь, крем, содержащие в 1000 мг: бетаметазон (1 мг) + гентамицина сульфата (1 мг)	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
Ингибиторы кальциневрина	Пимекролимус	1% крем	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	Имеется несколько РКИ, подтверждающих эффективность терапии атопического дерматита
Препараты цинка	Пиритион цинк активированный	0,2% крем, мазь, спрей	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	Имеется несколько сравнительных рандомизированных многоцентровых двойных слепых (с дополнительным открытым периодом) плацебо - контролируемых исследований эффективности местного применения активированного цинк пиритиона при легком и среднетяжелом атопическом дерматите

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения)

Фармакологическая группа	МНН препарата	Форма выпуска	Дозировка	Кратность применения	Примечание
Системная терапия					
Седативные и вегетотропные средства	Валерианы корневища с корнями (настойка валерианы)	капли во флаконе для приема внутрь	20-30 капель	2-3 раза в день, в среднем, в течение 15-20 дней	Для снятия тревожности состояния сознания и тела, связанное с беспокойством, напряжением и нервозностью
	Пиона уклоняющегося трава, корневища и корни (пиона уклоняющегося настойка)	капли во флаконе для приема внутрь	30-40 капель	2-3 раза в день, в среднем, в течение 15-20 дней	
Стабилизаторы мембран тучных клеток	Кетотифен	таблетки (1 мг), сироп (5 мл – 1 мг)	1 мг	по 1 мг 2 раза в день, в среднем, в течение 2-3 месяцев	Противоаллергическое средство. Механизм действия связан со стабилизацией мембран тучных клеток и уменьшением высвобождения из них гистамина, лейкотриенов и других биологически активных веществ.
Дезинтоксикационные средства	Тиосульфата натрия	раствор для в/в вливаний, порошок для приема внутрь	30% раствор для в/в вливаний 5,0 – 10,0 мл, 2-3 гр. в виде 10% раствора для приема внутрь	1 раз в день, в среднем, в течение 10-15 дней 2-3 раза в день, в среднем, в течение 10-15 дней	Для обеспечения десенсибилизирующего, противовоспалительного и антитоксического эффектов
Гипосенсибилизирующие вещества	Кальция глюконат	раствор для в/м и в/в вливаний, таблетки	10% раствор для в/м и в/в вливаний 5,0-10,0 мл, таб. 500 мг,	1 раз в день, в среднем, в течение 10-15 дней по 1 таб. 2-3 раза в день, в среднем, в течение 10-15 дней	

Сорбенты	Активированный уголь	таблетки	250 мг на 10 кг массы тела	1 раз в день, в среднем, в течение 10 дней	Для выведения различных токсинов, аллергенов
	Диоктаэдрический смектит	пакетик	3 гр.	по 1 пакетик 3 раза в день, в среднем, в течение 10 дней	
Наружная терапия					
Анилиновые красители	Фукорцин (фенол + резорцинол + борная кислота + фуксин основной)	р-р (в 10 мл продукта содержится: фенол - 390 мг, резорцинол - 780 мг, борная кислота - 80 мг, фуксин основной - 40 мг).	зависит от количества очагов и площади поражения	1-3 раза в день в течение 1-7 дней	Для предотвращения бактериальной инфекции кожи на местах эксфолиаций и трещин.
	Метилтиония хлорид	водный р-р 1-2%	зависит от количества очагов и площади поражения	1-3 раза в день в течение 1-7 дней	
Растворы для наружного применения	Нитрофурац	таблетки 20 мг для приготовления р-ра. Разбавление (1:5000)	зависит от количества очагов и площади поражения	1-3 раза в течение 1-3 дней	При наличии островоспалительной реакции со стороны кожи с активной гиперемией, отеком, везикуляцией, выраженным мокнутием, образованием эрозий
Пасты	Борно-нафталановая	2% и 5% пасты	зависит от количества очагов и площади поражения	1-3 раза в день в течение 1-7 дней	
	Борно-цинково-нафталановая	2% и 5% пасты	зависит от количества очагов и площади поражения	1-3 раза в день в течение 1-7 дней	
	Цинковая	-	зависит от количества очагов и площади поражения	1-3 раза в день в течение 1-7 дней	

14.2.2. Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность назначения)

Фармакологическая группа	МНН препарата	Форма выпуска	Дозировка	Кратность применения	Примечание
Системная терапия					
Антигистаминные препараты (уровень доказательности от А-В-С)	Лоратадин (второго поколения)	таблетки, 10 мг	10 мг	1 раз в сутки в течение, в среднем, 10 дней	Применять при обострении. При наличии выраженного кожного зуда предпочтительнее назначение антигистаминных препаратов первого поколения, обладающих седативным свойством.
	Дезлоратадин (третьего поколения)	таблетки, 5 мг	5 мг	1 раз в сутки в течение, в среднем, 10-15 дней	
	Цетиризин (второго поколения)	таблетки, 10 мг	10 мг	1 раз в сутки в течение, в среднем, 10-15 дней	
	Хлорапирамин (первого поколения)	таблетки, 25 мг раствор для инъекций – ампулы по 1,0 мл (20 мг)	25 мг, 1-2 мл	по 1 таб. 1-3 раза в сутки в течение, в среднем, 10-15 дней. р-р для инъекций применяют в/м или в/в по 1,0-2,0 мл в сутки.	У детей до 2-х лет антигистаминные препараты второго поколения не применяют
	Дифинилгидрамин (первого поколения)	Порошок и таблетки по 20 мг; 30 мг и 50 мг; р-р для инъекций 1% (ампулы и шприц-тюбики).	50 мг, 1-2 мл	по 1 таб., пор. 1-3 раза в сутки в течение, в среднем, 10-15 дней. р-р для инъекций применяют в/м или в/в по 1,0-2,0 мл в сутки.	
	Клемастин (первого поколения)	таблетки 1 мг, сироп, ампулы по 2,0 мл	1 мг	1 - 2 раза в сутки в течение, в среднем, 10-15 дней	
Антигистаминные препараты (уровень доказательности от А-В-С)	Мебгидролин (первого поколения)	таблетки, драже по 50 и 100 мг	100 мг	по 100 мг 1-3 раза в сутки, в среднем, в течение 10-15 дней	
	Хифенадин	таблетки, 10 и 25 мг	25 мг	по 1 таб. 3 раза в сутки, в среднем, в течение, 10-15 дней	
	Диметинден	капсулы по 4 мг, капли (1 мл – 20 капель – 1 мг)	20-40 мг	по 1 капсуле 2-3 раза в день, в среднем, в течение, 10-15 дней; капли назначают в разовой дозе 20-40 капель 3 раза в сутки.	В зависимости от возраста – от 10 до 40 капель

Наружная терапия

Глюкокорти- костероидные препараты наружного применения (уровень дока- зательности А)	Клобетазол пропионат	0,05%мазь, крем	зависит от количества очагов поражения	1-2 раза в день наружно	Препараты выбора. Местное применение ТГКС при длительном применении может вы- звать появление стрий и атрофии кожи, причем эти побочные эффекты более выражены на фоне применения высокоактив- ных препаратов и окклю- зионных повязок.
Очень силь- ные (IV)					
Сильные (III)	Бетаметазона валерианат	0,1%мазь, крем	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
	Метилпред- низолон ацепонат	0,05%мазь, крем, эмульсия	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
	Мометазона фураат	0,1% крем, мазь	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
	Гидрокор- тизона-17 бутират	1,0% мазь, крем	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
	Флютиказона пропионат	0,05% крем, мазь	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
	Десонид	0,1% крем	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
	Бетаметазона дипропионат	0,05% крем, мазь	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	

	Предникарбат	0,25% крем, мазь	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
Умеренно сильные (II)	Флуоцинола ацетонид	0,025% крем, мазь	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
	Триамцинолона ацетонид	0,1% крем, мазь	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
	Аклометазона дипропионат	0,05% крем, мазь	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
	Флуметазона пивалат	0,02% крем, мазь	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
Слабые (I)	Дексаметазон	0,025% крем, мазь	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
	Преднизолон	0,25%, 0,5% крем, мазь	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
	Гидрокортизона ацетат	0,1%, 0,25%, 1,0% и 5,0% крем, мазь	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
Комбинированные	Бетаметазона дипропионат + гентамицина сульфат + клотримазол	трехкомпонентная мазь, содержащая в 1000 мг: бетаметазона дипропионат + гентамицина сульфат (1 мг) + клотримазол (10мг)	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	Применяются при присоединении вторичной пиогенной, грибковой инфекции
	Гидрокортизон + натамицин + неомицин	трехкомпонентная мазь, крем, содержащие в 1000 мг: гидрокортизон + натамицин (10 мг) + неомицин (3500 ЕД)	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	

	Бетаметазон + гентамицин	двухкомпонентная мазь, крем, содержащие в 1000 мг: бетаметазон (1 мг) + гентамицина сульфата (1 мг)	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	
Ингибиторы кальциневрина (уровень доказательности А-В)	Пимекролимус	1% крем	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	Имеется несколько РКИ, подтверждающих эффективность терапии atopического дерматита
43 Препараты цинка (уровень доказательности В-С)	Пиритион цинк активированный	0,2% крем, мазь, спрей	зависит от количества очагов и площади поражения	1-2 раза в день наружно	Имеется несколько сравнительных рандомизированных многоцентровых двойных слепых (с дополнительным открытым периодом) плацебо - контролируемых исследований эффективности местного применения активированного цинк пиритиона при легком и среднетяжелом atopическом дерматите

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения)

Фармакологическая группа	МНН препарата	Форма выпуска	Дозировка	Кратность применения	Примечание
Системная терапия					
Системные глюкокортикоиды	Преднизлон	таблетки (1 и 5 мг), р-р в ампулах (25и 30 мг)	Доза и продолжительность лечения устанавливается врачом индивидуально в зависимости от показаний и тяжести заболевания.	в течение нескольких дней для снятия дней для снятия остроты приступа с постепенным снижением дозы. обосновывать, сопоставляя ожидаемую пользу и возможные нежелательные эффекты, значительно ограничивающие использование этих препаратов до непродолжительного времени.	Системные ГКС назначают в случае длительного выраженного обострения распространенных форм АД при неэффективности наружной терапии, нестерпимом зуде, не купирующимся другими средствами, а также больным с тяжелым диффузным АД, протекающим без клинических ремиссий. Применение системных ГКС при АД необходимо тщательно обосновывать
	Метилпреднизолон	таблетки (4 мг), лиофилизат для приготовления р-ра (1 фл. – 250 мг)	Доза и продолжительность лечения устанавливается врачом индивидуально в зависимости от показаний и тяжести заболевания.	в течение нескольких дней для снятия дней для снятия остроты приступа с постепенным снижением дозы. обосновывать, сопоставляя ожидаемую пользу и возможные нежелательные эффекты, значительно ограничивающие использование этих препаратов до непродолжительного времени.	

	Триамцинолон	таблетки (4 мг)	Доза и продолжительность лечения устанавливается врачом индивидуально в зависимости от показаний и тяжести заболевания.	в течение нескольких дней для снятия дней для снятия остроты приступа с постепенным снижением дозы. обосновывать, сопоставляя ожидаемую пользу и возможные нежелательные эффекты, значительно ограничивающие использование этих препаратов до непродолжительного времени.	
Стабилизаторы мембран тучных клеток	Кетотифен	таблетки (1 мг), сироп (5 мл – 1 мг)	1 мг	по 1 мг 2 раза в день, в среднем, в течение 2-3 месяцев	Противоаллергическое средство. Механизм действия связан со стабилизацией мембран тучных клеток и уменьшением высвобождения из них гистамина, лейкотриенов и других биологически активных веществ.
Иммуносупрессивные средства	Циклоспорин	капсулы, содержащие по 50 или 100 мг циклоспорина.	Доза и продолжительность лечения устанавливается врачом индивидуально в зависимости от показаний и тяжести заболевания.	Циклоспорин назначают в дозе 2,5 мг/кг в день в 2 приема перорально	Применение циклоспорина должно производиться только врачами, имеющими достаточный опыт терапии иммунодепрессантами.
	Метотрекат	ампулы, шприцы с наполненным раствором (10-30 мг), таблетки (2,5 мг).	Дозы и режим назначения подбирается индивидуально.	1 раз в неделю в течение 3-5 недель в дозе от 10 мг в неделю с постепенным снижением до 2,5 мг в неделю в течение 12 недель.	

Иммуномодуляторы	Левамизол	таблетки	50 - 150 мг	1 раз в сутки курсами по 3 дня с 4-х дневным перерывом	
	Интерферон – гамма	р-р для инъекций, содержащий 100 мкг (3 000 000 МЕ) препарата во флаконе.	Пациентам с площадью поверхности тела больше 0,5 м ² назначают 50 мг/м ² поверхности тела; менее 0,5 м ² - 1,5 мкг/кг массы тела.	подкожно 3 раза в неделю	
Седативные и вегетотропные средства	Валерианы корневища с корнями (настойка валерианы)	капли во флаконе для приема внутрь	20-30 капель	2-3 раза в день, в среднем, в течение 15-20 дней	Для снятия тревожности состояния сознания и тела, связанное с беспокойством, напряжением и нервозностью
	Пиона уклоняющегося трава, корневища и корни (пиона уклоняющегося настойка)	капли во флаконе для приема внутрь	30-40 капель	2-3 раза в день, в среднем, в течение 15-20 дней	
	Комбинированный препарат, состоящий из комплекса экстрактов из лекарственных растений и гвайфенезина	таблетки, р-р для приема внутрь	1 таб.	2 раза в день, в среднем, в течение 15-20 дней	

Дезинтоксикационные средства	Тиосульфата натрия	раствор для в/в вливаний, порошок для приема внутрь	30% раствор для в/в вливаний 5,0 – 10,0 мл, 2-3 гр. в виде 10% раствора для приема внутрь	1 раз в день, в среднем, в течение 10-15 дней 2-3 раза в день, в среднем, в течение 10-15 дней	Для обеспечения десенсибилизирующего, противовоспалительного и антитоксического эффектов
Гипосенсибилизирующие вещества	Кальция глюконат	раствор для в/м и в/в вливаний, таблетки	10% раствор для в/м и в/в вливаний 5,0-10,0 мл, таб. 500 мг,	1 раз в день, в среднем, в течение 10-15 дней по 1 таб. 2-3 раза в день, в среднем, в течение 10-15 дней	
Сорбенты	Активированный уголь	таблетки	250 мг на 10 кг массы тела	1 раз в день, в среднем, в течение 10 дней	Для выведения различных токсинов, аллергенов
	Диоктаэдрический смектит	пакетик	3 гр.	по 1 пакетик 3 раза в день, в среднем, в течение 10 дней	
Средства, способствующие восстановлению микробиологического баланса кишечника	Порошок Лебенин	капсулы, 280 мг	280 мг	по 2 капсулы 3 раза в сутки, в среднем, в течение 15-21 дней	В случае если установлена взаимосвязь между выраженностью кожного процесса и дисбактериозом.

	Сахаромиды Буларди	капсулы, 250 мг	250 мг	3 раза в день на весь курс лечения						
Витамины	Аскорбиновая кислота	ампулы	5% - 2,0 мл 50 мг	1 раз в сутки 10-15 дней	Оказывают многостороннее действие на организм, улучшают окислительно-восстановительные процессы и способствуют нормализации иммунной системы.					
		таблетки		3 раза в день 10-15 дней						
	Пиридоксин	ампулы	5% - 1,0 мл	1 раз в сутки 10-15 дней						
	Тиамин	ампулы	5% - 1,0 мл	1 раз в сутки 10-15 дней						
	Цианокобаламин	ампулы	500 мкг 1,0 мл	1 раз в сутки 10-15 дней						
	Ретинол	капсулы	100 000 МЕ, 33 000 МЕ	3 раза в день 10-15 дней						
	Токоферол	капсулы	100мг, 200мг, 400мг	3 раза в день 10-15 дней						
	Фолиевая кислота	таблетки	1 мг, 5 мг	3 раза в день 10 дней						
	Цианокобаламин	ампулы	200 мкг/мл, 500 мкг/мл	1 раза в сутки 10 дней						
Препараты восполняющие дефицит калия и магния	Оротовая кислота	таблетки	0,5	3 раза в сутки	на весь курс гормонотерапии, для снижения побочных эффектов (дефицит калия)					
						Калия магния аспаргинат	таблетки		1 раз в сутки	
						Калия магния аспарат	таблетки	175 мг	1 раз в сутки	

Антибактериальные средства	Доксицилин	капсулы, таблетки 100 мг	100 мг	по 100 мг два раза в день в течение 7 дней	При присоединении вторичной инфекции
	Джозамицин	таблетки 500, 1000 мг	500 мг	по 500 мг три раза в день в течение 7 дней	
	Цефтриаксон	р-р таблетки 250, 500 мг	250, 500 мг	по 500 мг перорально 1 раз в день в течение 7 дней	
	Цефтриаксон	порошок д/пригот. р-ра д/в/в и в/м введения 1000 мг	1000 мг	в/м, 1 раз в день в течение 5 дней	
Антиканديدозные средства	Флуконазол	капсулы 50, 100, 150 мг	50, 100, 150 мг	разные схемы терапии	При присоединении вторичной инфекции

Наружная терапия

Анилиновые красители	Фукурцин (фенол + резорцинол + борная кислота + фуксин основной)	р-р (в 10 мл продукта содержится: фенол - 390 мг, резорцинол - 780 мг, борная кислота - 80 мг, фуксин основной - 40 мг).	зависит от количества очагов и площади поражения	1-3 раза в день в течение 1-7 дней	Для предотвращения бактериальной инфекции кожи на местах эскориаций и трещин.
	Метилтиония хлорид	водный р-р 1-2%	зависит от количества очагов и площади поражения	1-3 раза в день в течение 1-7 дней	
Растворы для наружного применения	Нитрофура	таблетки 20 мг для приготовления р-ра. Разбавление (1:5000)	зависит от количества очагов и площади поражения	1-3 раза в течение 1-3 дней	При наличии островоспалительной реакции со стороны кожи с активной гиперемией, отеком, везикуляцией, выраженным мокнутием, образованием эрозий

Пасты	Борно-наф- талановая	2% и 5% пасты	зависит от коли- чества очагов и площади пора- жения	1-3 раза в день в течение 1-7 дней	
	Борно-цин- ково-нафта- лановая	2% и 5% пасты	зависит от коли- чества очагов и площади пора- жения	1-3 раза в день в течение 1-7 дней	
	Цинковая	-	зависит от коли- чества очагов и площади пора- жения	1-3 раза в день в течение 1-7 дней	

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи: нет необходимости

14.3. Другие виды лечения: световая терапия.

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне: нет.

14.3.2 Другие виды, оказываемые на стационарном уровне [17,18,19]:

1) широкополосная фототерапия UVA+UVB (290-400 нм)

2) узкополосная фототерапия UVB (311-313 нм)

3) UVA-1 (340-400 нм).

14.3.3 другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи: нет необходимости.

14.4. Хирургическое вмешательство: нет.

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях: нет.

14.4.2 хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях: нет.

14.5. Профилактические мероприятия:

Во всех случаях противорецидивная программа для атопического дерматита должна быть построена с учетом факторов, аналогичных таковым при реабилитации: медикаментозного, физического, психического, профессионального и социального.

Коррекция выявленных сопутствующих заболеваний, а также ведущих патогенетических механизмов является важной частью противорецидивного лечения.

Больных следует предупредить о необходимости соблюдения профилактических мер, исключающих воздействие провоцирующих факторов (биологические, физические, химические, психические), о соблюдении профилактической элиминационной диеты и т.д. При этапной противорецидивной терапии атопического дерматита рекомендуется санаторно-курортное лечение.

Социально-бытовая адаптация, профессиональные аспекты, психотерапия и ауто-тренинг также имеют большое значение.

14.6. Дальнейшее ведение:

- диспансерный учет по месту жительства у дерматолога;
- наблюдение и лечение у смежных специалистов;
- в межрецидивный период уход за кожей (применение эмоленгов, корнеопротекторов, других смягчающих средств) [20,21,22,23];
- санаторно-курортное лечение;
- медико-социальная реабилитация.

По возможности пациенты, страдающие атопическим дерматитом, и их родственники должны пройти курс обучения в аллергошколе, где получат основные представления о правильном уходе за кожей, правилах гигиенических мероприятий, в

особенности при наличии бытовой и эпидермальной сенсibilизации, мерам профилактики обострений.

Цель обучения – сообщить пациенту с АД и членам его семьи информацию, необходимую для максимально эффективного лечения.

Пациент должен знать:

- правила ухода за кожей;
- правила использования увлажняющих средств, ТГКС и других местных препаратов;
- ограничивать контакт с неблагоприятными факторами внешней среды.

Образовательные программы (такие как алергошколы, различные тренинги) для детей с АД, их родителей и взрослых доказали свою целесообразность во многих странах.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

- 1) уменьшение или исчезновение зуда
- 2) нормализация сна
- 3) разрешение высыпаний на коже.

III ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

16. Список разработчиков.

- 1) Батпенова Г.Р. д.м.н., главный внештатный дерматовенеролог МЗ РК, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии АО «Медицинский университет Астана».
- 2) Баев А.И. к.м.н., с.н.с. РГП на ПХВ «Научно-исследовательский кожно-венерологический институт» МЗ РК.
- 3) Джетписбаева З.С. к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии АО «Медицинский университет Астана».
- 4) Ахмадьяр Н.С. – д.м.н., клинический фармаколог АО «Национальный научный центр материнства и детства»

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензент:

Нурушева С.М., д.м.н., заведующая кафедрой кожных и венерических болезней РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова».

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

- 1) Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни (рук. для врачей) 2 - том; Москва, «Медицина». - 1999. - 23 с.
- 2) Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis). Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, Gieler U, Lipozencic J, Luger T, Oranje AP, Schafer T, Schwennesen T, Seidenari S, Simon D, Stander S, Stingl G, Szalai S, Szepletowski JC, Taieb A, Werfel T, Wollenberg A, Darsow U. // For the European Dermatology Forum (EDF), and the European Academy of Dermato-Venereology (EADV), and European Federation of Allergy (EFA), and the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD). UD/JR, 26.04.2011.
- 3) Клинические рекомендации. Дерматовенерология. // Под ред. А. Кубановой.- М.: ДЭК-Пресс.- 2007.- С.21-35 Kang K., Stevens S.R. Pathophysiology of atopic dermatitis // Clin.Dermatol. -2003.- 21(2).P.116-121.
- 4) Cox H.E., Moffatt M.F., Faux J.A., et al. Association of atopic dermatitis to the beta subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor // Br. J.Dermatol.-1998.- 138.- P. 182-87.
- 5) Antihistamines in the treatment of dermatitis. Herman SM, Vender RB. J. Cutan Med Surg. 2003 Nov-Dec; 7(6):467-73.
- 6) Ketotifen in the treatment of atopic dermatitis. Results of a double blind study. Falk ES. Riv Eur Sci Med Farmacol. 1993 Mar-Apr;15 (2):63-6.
- 7) Lee S.E., Choi Y., Kim S.E., Noh E.B., Kim S.C. Differential effects of topical corticosteroid and calcineurin inhibitor on the epidermal tight junction // Exp.Dermatol.- 2013.-22.- P.59-61.
- 8) Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponatecream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. Peserico A, Stadtler G, Sebastian M, Fernandez RS, Vick K, Bieber T. // Br J Dermatol. 2008 Apr;158(4):801-7. Epub 2008 Feb 16.
- 9) Wallenberg A., Bieber T., Proactive therapy of atopic dermatitis - an emerging concept //Aiiergy.- 2009.-64.- P.276-278.
- 10) Holm L., Bengtsson A., van Hage-Hamsten M., Ohman S., Scheynius A. Effectiveness of occlusive bedding in the treatment of atopic dermatitis-a placebo-controlled trial of 12 months' duration //Allergy.-2001.- 56.- P. 152-158.
- 11) Kapp A., Papp K., Bingham A., et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a non-steroid anti-inflammatory drug //J.AllprgyClin. Immunol.-2002.- 110.- P. 277-284.
- 12) Nilsson E.J., Henning C.G., Magnusson J. Topical corticosteroids and Staphylococcus aureusin atopic dermatitis //J. Am. Acad.Dermatol.-1992.-27.-P.29-34.

13) Fluocinolone acetamide 0,01% in peanut oil: therapy for childhood atopic dermatitis, even in patients who are peanut sensitive. Paller AS, Nimmagadda S, Schachner L, Mallory SB, Kahn T, Willis I, Eichenfield LF. // J Am Acad Dermatol. 2003 Apr;48(4):569-77.

14) Azone enhances clinical effectiveness of an optimized formulation of triamcinolone acetonide in atopic dermatitis. Cato A, Swinehart JM, Griffin EI, Sutton L, Kaplan AS. // Int J Dermatol. 2001 Mar;40(3):232-6.

15) Фассахов Р.С. и др. Эффективность и безопасность активированного цинк пиритиона (скин-кап) в лечении атопического дерматита у детей (результаты Российского многоцентрового исследования) // Вестн. пед. фарм. и нутрициологии, 2006;3:28-31.

16) Reynolds N.J., Franklin V., Gray J.C., Diffey B.L., Farr P.M. Narrow band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial //Lancet.-2001.- 357.- P. 2012-2016.

17) Лечение кожных и венерических болезней: И.М. Романенко, В.В. Кучага, С.Л. Афонин - Мединформ агентство 2006. Т.2-885 с.

18) Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии: П. Альтмайер – изд. дом. ГЭОТАР-МЕД, 2003 год, 1246 с.

19) Harding C.R., Watkinson A., Rawlings A.V., Scott I.R. Dry skin, moisturization and corneodesmolysis // Int. J.Cosmet. Sci.- 2000.-22.- P.21-52.

20) Knor T., Meholic-Fetahovic A., Mehmedagic A. Stratum corneum hydration and skin surface pH in patients with atopic dermatitis //ActaDermatovenerol. Croat.- 2011.- 19.- P.242-247.

21) Rawlings A.V. Trends in stratum corneum research and the management of dry skin conditions // Int.J.Cosmet.Sci.- 2003.-25.- P.63-95.

22) Hara J., Higuchi K., Okamoto R., Kawashima M., Imokawa G. High-expression of sphingomyelinase is an important determinant of ceramide deficiency leading to barrier disruption in atopic dermatitis //J. Invest.Dermatol.- 2000.-115.- P.406-413.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ВТОРИЧНЫЙ СИФИЛИС КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек

2. Код протокола:

3. Код (коды) МКБ X

A51.3 Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АМП – антимикробные препараты

в/м – внутримышечно

г – грамм

ЕД – единицы действия

ИФА – иммуноферментный анализ

КСР – комплекс серологических реакций

МНН – международное непатентованное название

мл – миллилитр

мг – миллиграмм

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПИФ – прямая иммунофлюоресценция

РИБТ – реакция иммобилизации бледных трепонем

РИФ – реакция иммунофлюоресценции

РМП – реакция микропреципитации

РСК – реакция связывания комплемента

РПГА – реакция пассивной гемагглютинации

р-р – раствор

RW – реакция Вассермана

5. Дата разработки протокола: 2014 год.

6. Категория пациентов: взрослые, дети.

7. Пользователи протокола: дерматовенерологи, гинекологи, урологи, врачи общей практики, терапевты, педиатры.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Сифилис [1, 2, 3] - инфекционное заболевание, вызываемое бледной трепонемой, передаваемое преимущественно половым путём, для которого характерно хроническое прогрессирующее (стадийное), рецидивирующее течение.

Сифилис вторичный кожи и слизистых оболочек возникает в результате гематогенной диссеминации инфекции, в среднем, после 9 - 10 недель после заражения.

Сифилис вторичный кожи и слизистых оболочек - это разновидность сифилиса, для которого характерна специфическая сыпь - пятнистые, папулезные, пустулезные и везикулезные сифилиды на коже и/или слизистых оболочках (диффузные и локальные розеолезные и папулезные сифилиды); лейкодерма (пятнистая, сетчатая, мраморная); алопеция (мелкоочаговая, диффузная, смешанная).

На фоне вторичных кожных проявлений могут развиваться ранние висцеральные поражения - кардиоваскулярный сифилис, гепатит, гастрит и др., поражения опорно-двигательного аппарата (ночные боли в длинных трубчатых костях конечностей, синовиты, остеоартриты).

9. Клиническая классификация

Клиническая классификация сифилиса вторичного кожи и слизистых оболочек [1, 2, 3]:

По стадии течения:

- сифилис вторичный свежий;
- сифилис вторичный рецидивный;
- сифилис скрытый.

По форме:

- розеолезный сифилид;
- папулезный сифилид;
- сифилитическая алопеция;
- сифилитическая лейкодерма;
- очаги поражения на слизистых оболочках;
- широкая кондилома;
- пустулезный сифилид.

10. Показания к госпитализации с указанием типа госпитализации:

Госпитализация не проводится

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- Общеклинические методы: Обнаружение бледной трепонемы в отделяемом половых органов с помощью темнопольной микроскопии
- Серологические: постановка реакции Вассермана в сыворотке крови
- Постановка РПГА с антигеном бледной трепонемы в сыворотке крови
- ПЦР: обнаружение *Treponema pallidum* в биологическом материале методом ПЦР
- ИФА: определение Jg M, Ig G к *Treponema pallidum* в сыворотке крови ИФА-методом
- ИФА: определение антител к *Treponema pallidum* в биологическом материале в реакции иммунофлюоресценции
- Реакция микропреципитации с кардиолипиновым антигеном в сыворотке крови:
- Общеклиническое исследование уrogenитального мазка (окраска метиленовым синим и/или по Граму) на другие ИППП (до начала терапии).

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- Культуральное исследование для идентификации условно-патогенных микроорганизмов (аэробных, факультативно- и облигатно-анаэробных, в том числе ассоциированных с бактериальным вагинозом);
- УЗИ органов малого таза.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

- микроскопия в темном поле или прямая иммунофлюоресценция (ПИФ) или полимеразная цепная реакция (ПЦР).

При невозможности проведения прямой детекции следует использовать серологические тесты:

- Нетрепонемные тесты – один из списка: МРП (микрореакция преципитации) с плазмой и инактивированной сывороткой или ее аналоги: RPR (Rapid Plasma Reagins) – тест быстрых плазменных реагинов; VDRL (Venereal Diseases Research Laboratory – тест Исследовательской лаборатории венерических болезней); РСК – Реакция Связывания Комплекмента с кардиолипиновым и трепонемным антигенами.

и/или

- Трепонемные - один из списка: Реакция Пассивной Гемагглютинации (РПГА); иммуноферментный анализ (ИФА) на антитела классов IgM, IgG и суммарные; реакция иммунофлюоресценции (РИФ или FTA), Реакция иммобилизации бледных трепонем (РИТ); ПЦР.
- Общий анализ крови;
- Общий анализ мочи;
- Биохимические анализы крови (АсАТ, АлАТ, общий билирубин, глюкоза);
- Тест на ВИЧ;

- Кал на яйца глист (у детей до 14 лет);
- Тест на гепатиты - В, С.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- общий анализ крови (к концу терапии);
- общий анализ мочи (к концу терапии);
- МАНК (ПЦР) на другие ИППП (в первую очередь идентификация *S. Trachomatis*) до начала терапии;
- Микроскопия мазка (окраска метиленовым синим и/или по Граму для идентификации *N. Gonorrhoeae* и *T. vaginalis*) - до лечения.
- К концу терапии для контроля эффективности терапии - нетрепонемные тесты – один из списка: МРП (микрореакция преципитации) с плазмой и инактивированной сывороткой или ее аналоги: RPR (Rapid Plasma Reagins) – тест быстрых плазменных реагинов; VDRL (Venereal Diseases Research Laboratory – тест Исследовательской лаборатории венерических болезней).

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- культуральное исследование для идентификации условно-патогенных микроорганизмов (аэробных, факультативно - и облигатно-анаэробных, в том числе ассоциированных с бактериальным вагинозом);
- УЗИ органов малого таза.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: не проводятся.

12. Диагностические критерии:

12.1 Жалобы и анамнез:

Жалобы:

- поражение кожи и слизистых оболочек, половых органов,
- выпадение волос,
- субъективные ощущения в области высыпаний;
- увеличение лимфатических узлов.

Анамнез:

Обязательно выясняются следующие данные:

- давность появления высыпаний на коже/слизистых оболочках;
- время, прошедшее с момента полового контакта с предполагаемым источником заражения, до появления высыпаний на коже и/или слизистых оболочках;
- повторность поражений кожи и слизистых оболочек;
- был ли ранее поставлен диагноз сифилис и когда лечился;
- было ли ранее поражение кожи/слизистых оболочек половых органов;

- обследован ли половой партнер венерологом и поставлен ли диагноз сифилис с указанием стадии заболевания;
- имеются ли в семье несовершеннолетние дети.

12.2. Физикальное обследование:

Патоморфологическая картина изменений на коже зависит от клинической формы:

● при вторичном свежем сифилисе:

сифилиды более мелкие, обильные более яркого цвета. Располагаются симметрично преимущественно на кожных туловища, не имеют тенденции к группировке и слиянию, как правило, не шелушатся. Более выражен полисклероаденит (увеличенные, плотноэластической консистенции подвижные безболезненные подмышечные, подчелюстные, шейные, кубитальные лимфатические узлы и др.).

● При вторичном рецидивном сифилисе:

элементы более крупные, менее обильные, часто несимметричные, склонные к группировке (образование фигур, гирлянд, дуг), более бледного цвета. Они нередко расположены на туловище, волосистой части головы, лице, верхних и нижних конечностях, ладонях и подошвах, в промежности, паховых складках. На слизистых оболочках половых органов, рта, т.е. в местах, подвергающихся раздражению. Чаще характерна папулезная сыпь. Отмечаются увеличенные лимфатические узлы, плотноэластической консистенции, подвижные, безболезненные (подмышечные, подчелюстные, шейные, кубитальные). Возможны остаточные явления первичного сифилиса, поражения внутренних органов и систем.

12.3. Лабораторные исследования:

- **Определение в сыворотке крови ИФА-методом специфических антител: Ig M, Ig G:** обнаружение АТ к *Treponema Pallidum*;
- **ПЦР в биологическом материале:** обнаружение ДНК *Treponema Pallidum*;
- **Определение *Treponema Pallidum* в биологическом материале в реакции иммунофлюоресценции:** обнаружение антител к *Treponema Pallidum*;
- **Реакция микропреципитации с кардиолипиновым антигеном в сыворотке крови:** положительная реакция связывания комплемента;
- **Серологические: постановка реакции Вассермана в сыворотке крови:** положительные результаты;
- **Постановка РПГА с антигеном бледной трепонемы в сыворотке крови:** положительные результаты.

12.4. Инструментальные исследования: не проводятся.

12.5. Показания для консультации специалистов.

- Консультация терапевта – при наличии специфических поражений внутренних органов.

12.6. Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика сифилиса на основании клинических проявлений проводится с заболеваниями в зависимости от формы (таблица 1, 2, 3, 4, 5):

Таблица 1. Дифференциальная диагностика пятнистых высыпаний вторичного сифилиса:

Наименование	Основные симптомы
Краснуха	Сопровождается, как правило, довольно высокой температурой тела и нарушением общего состояния. Сыпь появляется сначала на лице, затем на шее и распространяется на туловище. Высыпания бледно-розового цвета, размером до 2-3 мм, имеют округлую или овальную форму, не склонны к слиянию, часто несколько выстоят над уровнем кожи, существуют 2-3 дня и бесследно исчезают; одновременно аналогичные высыпания бывают на слизистой оболочке зева; иногда беспокоит зуд.
Корь	Сопровождается, как правило, довольно высокой температурой тела и нарушением общего состояния. Сыпь обильная, крупная, сливающаяся. Появляется сначала на лице, шее, туловище, конечностях, в том числе на тыле кистей и стоп; при разрешении сыпи появляется шелушение. На слизистой оболочке щек, иногда на губах, деснах возникают точечные белесоватые пятна Филатова-Коплика.
Брюшной (сыпной) тиф	Высыпания при брюшном и сыпном тифах всегда сопровождаются тяжелыми общими явлениями, розеола при тифах не столь обильны, нередко бывают петехиальными; кроме того, в этих случаях отсутствуют первичный склероз, склераденит, полиаденит.
Токсикодермия	Острое начало и течение, яркая окраска элементов сыпи, быстрое присоединение шелушения, склонность к периферическому росту и слиянию, часто сопровождаются жжением и зудом.
Розовый лишай Жибера	Первоначально появляется материнская бляшка, представляющая собой овальное, розово-красное пятно размером около 1,5-3,0 см и более с тонкой пластинчатой желтоватой чешуйкой, сморщенной подобно мятой папирусной бумаге. Спустя 1-2 недели появляется множество аналогичных элементов, но меньшей величины, которые располагаются длинным диаметром по метамерам.
Отрубевидный лишай	Невоспалительные, шелушащиеся, склонные к слиянию пятна цвета кофе с молоком, чаще на верхней части туловища. При смазывании таких пятен йодной настойкой они окрашиваются в более темный цвет, чем окружающая кожа.
Педикулез	Пятна от укусов площиц отличаются от сифилитической розеолы серовато-фиолетовым цветом, в центре некоторых пятен есть еле заметная геморрагическая точка; эти пятна не исчезают при надавливании.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика папулезных высыпаний при вторичном сифилисе:

Наименование	Основные симптомы
Красный плоский лишай	Папулы плоские, блестящие, полигональные, с пупкообразным вдавлением в центре папулы ливидного цвета. Из-за неравномерного гранулеза на поверхности папул определяется серовато-белая сеточка (сетка Уикхема). Обычно процесс сопровождается сильным зудом.
Парапсориаз	При каплевидном парапсориазе имеется триада симптомов свойственная только этому заболеванию. При поскабливании высыпаний выявляются скрытое шелушение, симптом «облатки», т.е. шелушение имеет вид коллоидной пленки и геморрагии вокруг папулы. Кроме того, высыпания при псориазе имеют меньший инфильтрат по сравнению с сифилитическими узелками и чрезвычайно редко появляются на слизистой оболочке рта.
Псориаз	В отличие от псориазиформного папулезного сифилида для псориаза характерно феномены стеаринового пятна, псориазической пленки и точечного кровотечения, периферическим ростом и склонностью к слиянию с образованием бляшек, хроническим течением с частыми рецидивами. Кроме того, псориазическим высыпаниям свойствен розовый цвет.
Остроконечные кондиломы	Остроконечные кондиломы отличаются от широких кондилом дольчатым строением, напоминающим цветную капусту, с тонкой ножкой. Остроконечные кондиломы имеют мягкую консистенцию, в том числе и в основании ножки, различную величину, достигающую диаметра 1 см и более, цвет нормальной кожи или розовато-красный, нередко они легко кровоточат.
Геморроидальные узлы	В отличие от широких кондилом, которые всем основанием расположены на коже, у геморроидального узла хотя бы одна поверхность покрыта слизистой оболочкой прямой кишки. Кроме того, геморроидальный узел имеет мягкую консистенцию, нередко кровоточит, не имеет плотноэластического инфильтрата. Следует учитывать длительное существование геморроя, а также возможность возникновения сифилитических высыпаний на геморроидальных узлах.
Лихеноидный туберкулез	Туберкулезные элементы имеют мягкую консистенцию, желтовато-красный цвет, склонность к группировке, на поверхности высыпаний образуются нежные чешуйки, процесс начинается преимущественно в детском возрасте, туберкулиновые реакции положительные, нет других признаков сифилиса и серологические реакции отрицательные.

Таблица 3. Дифференциальная диагностика пустулезных высыпаний вторичного сифилиса (включая угревидный (акнеподобный), оспенновидный, иметигиозный, эктиматозный, рупиоидный):

Наименование	Основные симптомы
Вульгарные угри	Характерно острое воспаление, болезненность, выраженная себорея и наличие комедонов. Хроническое течение с частыми рецидивами, возраст больных.
Папуло-критический туберкулез кожи	Локализуется на разгибательных поверхностях конечностей, существует длительно, элементы развиваются торпидно, на месте узелковых высыпаний, которые претерпевают некроз центральной части, остаются «штампованные» рубчики, которых никогда не бывает при сифилисе.
Натуральная и ветряная оспы	Острое начало с высокой температурой тела, тяжелым общим состоянием больного, отсутствие в основании пустул плотного инфильтрата, появление высыпаний сначала на лице, отрицательные серологические реакции.
Вульгарное импетиго	Острое начало, быстрое распространение, образование сначала фликтен без уплотнения в основании, золотистыми или грязно-серыми корками, при снятии которых обнажается гладкая влажная ярко-красная эрозивная поверхность. По периферии наблюдаются «отсевы» со слиянием высыпаний в большие очаги неправильных очертаний. Болеют в основном дети.
Вульгарная эктима	Первоначально появляется стрептококковая пустула с остро-воспалительной реакцией кожи вокруг и без инфильтрации в основании.

Таблица 4. Дифференциальная диагностика сифилитической лейкодермы и сифилитической алопеции при вторичном сифилисе:

Наименование	Основные симптомы
Витилиго	При витилиго отмечается полное отсутствие пигмента в очагах поражения, более крупные размеры очагов депигментации, имеющих склонность к периферическому росту и слиянию.
Вторичная лейкодерма (обусловленная отрубевидным лишаем)	При вторичной лейкодерме, возникающей на месте отрубевидного лишая депигментированные пятна имеют различную форму и величину, склонны к слиянию с образованием очагов, имеющих фестончатые очертания. Вблизи участков депигментации легко выявляются путем смазывания их йодной настойкой слегка шелушащиеся цвета кофе с молоком элементы.
Гнездная алопеция	Дифференциация часто бывает очень трудной. Однако при гнездной алопеции возникают значительно более крупные, чем при сифилисе, единичные очаги облысения, резко ограниченные, с блестящей гладкой поверхностью и полным отсутствием волос, а также зоной расшатанных волос по периферии.
Поверхностная трихофития	В очагах поражения имеется шелушение, в этих очагах волосы не выпадают, а обламывается. В пораженных волосах обнаруживаются споры гриба.

Таблица 5. Дифференциальная диагностика поражении слизистых оболочек рта и гортани при вторичном сифилисе:

Наименование	Основные симптомы
Катаральная ангина	При катаральной ангине отмечаются боли, повышение температуры тела, отечность миндалин, эритема ярко-красная.
Лекарственные высыпания (токсикодермия)	Лекарственные высыпания на слизистой оболочке рта отличаются от пятнистого сифлида обширностью поражения, которое обычно захватывают не только дужки и миндалины, но и щеки, язык и др. при этом обычно на гиперемизированной отечной слизистой оболочке рта возникают пузыри, быстро превращающиеся в болезненные эрозии. Кроме того, лекарственные высыпания на слизистой оболочке сопровождаются жжением. После прекращения приема вызвавшего их лекарственного средства эти высыпания быстро исчезают.
Язвенно-некротическая ангина Плаута-Венсана	Процесс односторонний. Болезненные язвы покрыты некротическими массами, имеющими грязно-серый цвет, пораженная миндалина увеличена, отмечаются регионарный лимфаденит и лихорадка. В отделе легко обнаруживаются возбудители заболевания.
Кандидоз слизистой оболочки рта	После удаления с очагов поражения серовато-белого налета обнажается красная бархатистая, а не эрозированная поверхность; при микроскопии в налете при кандидозе обнаруживается большое количество дрожжевых клеток.
Десквамативный глоссит	Ярко-красный цвет участков десквамации, белая кайма по их периферии, фестончатые очертания, отсутствие уплотнения в основании, частая миграция высыпаний, хроническое течение заболевания.
Афты	Острое начало, резкая болезненность, яркая кайма гиперемии вокруг участка некроза, отсутствие инфильтрации, некоторая отечность окружающих тканей, кратковременное существование, частые рецидивы.
Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ), буллезный пемфигоид, истинная пузырчатка, герпес	При этих процессах в основании эрозии отсутствует инфильтрация, высыпания часто сопровождаются тяжелыми субъективными ощущениями. Гиперемия вокруг эрозий (МЭЭ, герпес) имеет ярко-красный цвет и расплывчатые очертания. Эрозии при герпесе имеют полициклические очертания. При МЭЭ, буллезном пемфигоиде и пузырчатке по краю эрозий часто можно видеть обрывки эпителия – остатки покрывки пузыря. При пузырчатке - положительный симптом Никольского и акантолитические клетки в мазках отпечатках с поверхности эрозий, а при МЭЭ и буллезном пемфигоиде можно видеть пузыри, предшествующие эрозиям.
Лейкоплакия, папулы красного плоского лишая, очаги красной волчанки	При указанных патологических состояниях налет при поскабливании снимается с трудом. Очаги лейкоплакии крупнее, не всегда округлой формы, не инфильтрированы, их поверхность сухая, нет воспалительного венчика по краю очага. Они сохраняются дольше, обычно не располагаются на мягком небе и миндалинах. Папулы при красном плоском лишае имеют серовато-белый цвет, сливаются между собой, образуя сетчатое поражение, которое не свойственно сифилису. При красной волчанке ороговение представляет собой тесно прилегающие друг к другу полоски и точки (частокол), оно формируется на фоне яркой эритемы и сопровождается атрофией, чего не бывает при сифилисе. Кроме того, красная волчанка никогда не поражает изолированно слизистую оболочку, всегда имеются типичные очаги красной волчанки на коже или красной кайме губ.

13. Цели лечения:

- эрадикация *T. pallidum*;
- клиническое выздоровление;
- предотвращение развития осложнений;
- предупреждение инфицирования других лиц.

14. Тактика лечения

14.1 Немедикаментозное лечение:

Режим 2.

Стол №15 (общий).

14.2. Медикаментозное лечение

14.2.1. Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность назначения)

Фармакологическая группа	МНН препарата	Форма выпуска	Дозировка	Кратность применения	Примечание
Антибактериальные препараты (препараты выбора)	Бензатин-бензилпенициллин [1,2,3,4]	флакон	2,4 млн. ЕД	1 раз в 7 дней на курс 3 в/м инъекции	Препараты выбора. Водорастворимый пенициллин и его ранние производные были одобрены для лечения сифилиса без каких-либо двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, проведение которых в настоящее время обязательно. Вместе с тем в литературе имеются данные некоторых РКС.
	Смесь бензатин бензилпенициллина, бензилпенициллина натриевой (или калиевой) соли и бензилпенициллина новокаиновой соли.	флакон	1,8 млн. ЕД.	вводится в дозе 1,8 млн. ед 2 раза в неделю на курс 10 в/м инъекций	
	Смесь бензатин бензилпенициллина и бензилпенициллина новокаиновой соли.	флакон	1,5 млн. ЕД.	вводится в дозе 1,5 млн. ед. 2 раза в неделю на курс 10 в/м инъекций	

Антибактериальные препараты (альтернативные препараты)	Доксицилин,	таблетки, капсулы	100 мг	по 100 мг 2 раза в день в течение 30 дней	При непереносимости к препаратам пенициллинового ряда
	Цефтриаксон, 1,0 г в/м 1 раз в сутки № 20	флакон	1,0 гр.	по 1,0 гр. в/м 1 раз в день в течение 20 дней	При непереносимости к препаратам пенициллинового ряда

Перечень дополнительных лекарственных средств

(менее 100% вероятности применения):

Антикан-дидозные средства	Флуконазол	капсу-лы	50 мг	1 раз в день 14 дней	Для профи-лактики кан-дидоза
Витамины	Аскорбиновая кислота	ампулы	5% 2,0 мл	1 раз в день 15 дней	Для улучше-ния обменных процессов
	Пиридоксин	ампулы	5% 1,0 мл	1 раз в день 15 дней	
	Тиамин	ампулы	5% 1,0 мл	1 раз в день 15 дней	
	Цианокобаламин	ампулы	500 мкг 1,0 мл	1 раз в день 15 дней	

14.2.2. Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне

Перечень основных лекарственных средств

(имеющих 100% вероятность назначения)

Фармаколо-гическая группа	МНН препа-рата	Форма выпу-ска	Дози-ров-ка	Кратность применения	Примечание
Антибакте-риальные препараты (препараты выбора)	Новокаиновая соль бензилпенициллина	флакон	600 тыс. ЕД.	по 600 тыс. ед. в/м 2 раза в день в течение 20 дней	
	Бензилпенициллин (натри-евая соль кри-сталлическая)	флакон	1 млн. ЕД.	4 раза в сутки на курс 20 дней	
Антибактери-альные пре-параты (аль-тернативные препараты)	Цефтриаксон, 1,0 г в/м 1 раз в сутки № 20	флакон	1,0 гр.	по 1,0 гр. в/м 1 раз в день в те-чение 20 дней	При непере-носимости к препаратам пеницилли-нового ряда

Перечень дополнительных лекарственных средств
(менее 100% вероятности применения):

Фармакологическая группа	МНН препарата	Форма выпуска	Дозировка	Кратность применения	Примечание
Антикандидозные средства	Флуконазол	капсулы	50 мг	1 раза в день 14 дней	Для профилактики кандидоза
Витамины	Аскорбиновая кислота	ампулы	5% 2,0 мл	1 раз в день 15 дней	Для улучшения обменных процессов
	Пиридоксин	ампулы	5% 1,0 мл	1 раз в день 15 дней	
	Тиамин	ампулы	5% 1,0 мл	1 раз в день 15 дней	
	Цианокобаламин	ампулы	500 мкг 1,0 мл	1 раз в день 15 дней	

Особые ситуации

Специфическое лечение приобретенного сифилиса вторичного кожи и слизистых у детей проводится по методике лечения взрослых в соответствии с диагнозом и исходя из возрастных доз антибиотиков с учетом того, что бициллины противопоказаны детям до 2 лет, а тетрациклины – детям до 8 лет. Расчет препаратов пенициллина для лечения детей проводится в соответствии с массой тела ребенка:

- в возрасте до 6 месяцев натриевую соль пенициллина применяют из расчета 100 тыс. ЕД/кг массы тела в сутки;
- в возрасте старше 6 месяцев – из расчета 75 тыс. ЕД/кг массы тела в сутки;
- в возрасте старше 1 года – из расчета 50 тыс. ЕД/кг массы тела в сутки;
- суточную дозу новокаиновой соли пенициллина и разовую дозу дюранных препаратов применяют из расчета 50 тыс ЕД/кг массы тела;
- суточная доза делится на 6 равных разовых доз для водорастворимого пенициллина и на две дозы для новокаиновой его соли.

Учитывая анатомо-физиологические особенности мочевыделительной системы у новорожденных и детей первого месяца жизни допустимо уменьшение кратности введения пенициллина до 4 раз в сутки. Во избежание токсической реакции вследствие массовой гибели бледных трепонем после первых введений пенициллина (реакция обострения Герксгеймера-Яриша-Лукашевича) в первые сутки лечения разовая доза пенициллина не должна превышать 5000 ЕД на инъекцию. После каждой инъекции в первые сутки необходима контрольная термометрия и наблюдение за соматическим состоянием ребенка.

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи: не проводится.

14.3. Другие виды лечения: не проводятся

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне:

14.3.2 Другие виды, оказываемые на стационарном уровне:

14.4. Хирургическое вмешательство: не проводятся

14.4.1 хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях:

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

14.5. Профилактические мероприятия:

- Диспансерное обследование в течение 2 лет после лечения;
- Своевременное выявление, обследование и лечение половых партнеров;
- Исключение беспорядочных половых связей в последствие;
- Массовая профилактическая пропаганда, по личной и общественной профилактике ИППП через средства массовой информации, раздачу памяток и просмотр мультимедийных программ;
- Индивидуальные консультации и профилактические беседы с родителями и учащимися старших классов по вопросам межличностных отношений, полноценной информации о сексуальных отношениях, последствий раннего начала половой жизни, нежелательной беременности, разъяснение правил безопасного секса (применение презерватива);
- В кабинетах приема врачей дерматовенерологов, акушер-гинекологов, урологов, кабинетах профилактических осмотров консультирование по способам предотвращения или снижения риска инфицирования сифилисом и другими ИППП;
- Подготовка волонтеров (учащихся образовательных учреждений) для проведения бесед о безопасном поведении и распространении литературы информационно-образовательного характера по вопросам профилактики ИППП.

14.6. Дальнейшее ведение: [1,2,3,4,5].

Клинико-серологический контроль после окончания специфического лечения:

- 1 раз в 3 месяца в течение первого года наблюдения
- 1 раз в 6 месяцев в течение второго года наблюдения.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

- 1) регресс клинических симптомов;
- 2) эрадикация возбудителя из организма;
- 3) предотвращение развития осложнений;
- 4) предупреждение инфицирования других лиц.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

16. Список разработчиков.

- 1) Батпенова Г.Р., д.м.н., АО «Медицинский университет Астана», профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, главный внештатный дерматовенеролог МЗ РК.
- 2) Баев А.И., к.м.н., РГП на ПХВ «Научно-исследовательский кожно-венерологический институт» МЗ РК, старший научный сотрудник.
- 3) Джетписбаева З.С., к.м.н., АО «Медицинский университет Астана», доцент кафедры дерматовенерологии.
- 4) Джулфаева М.Г., РГП на ПХВ «Научно-исследовательский кожно-венерологический институт» МЗ РК, главный врач.
- 5) Ахмадьяр Н.С., д.м.н., АО «Национальный научный центр материнства и детства», клинический фармаколог.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

18. Рецензент: Нурушева С.М., д.м.н., РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», заведующая кафедрой кожных и венерических болезней.

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

- 1) Европейское руководство по ведению больных по ЗППП.-2001 г.- Журнал 12.- №3ю- 111 с.
- 2) Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем и урогенитальными инфекциями.-2011 г.- с.- 109.
- 3) Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 // Department of health and human services Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations and Reports December 17, 2010 / Vol. 59 / No. RR-12./ p. 114.
- 4) Клинические рекомендации. Дерматовенерология // Под ред. А.Кубановой.- М.: ДЭКС-Пресс.- 2007.- С.21-35.
- 5) Kingston M, French P, Goh B, Goold P, Higgins S, Sukthankar A, Stott C, Turner A, Tyler C, Young H, Syphilis Guidelines Revision Group 2008, Clinical Effectiveness Group. UK National guidelines on the management of syphilis 2008. Int J STD AIDS 2008 Nov;19 (11):729-40.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ И МОЧЕПОЛОВОГО ТРАКТА

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Герпетическая инфекция половых органов и мочеполового тракта

2. Код протокола:

3. Код (коды) МКБ X

A 60.0 Герпетическая инфекция половых органов и мочеполового тракта.

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АГ – антиген

АсАТ – аспаратаминотрансфераза

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АТ – антитела

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

в/м – внутримышечно

ВПГ – вирус простого герпеса

г – грамм

ГГ – генитальный герпес

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЕД – единицы действия

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

ИФА – иммуноферментный анализ

мл – миллилитр

МНН – международное непатентованное название

МР – реакция микропреципитации

ПИФ – прямая иммунофлюоресценция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

р-р – раствор

5. Дата разработки протокола: 2014 год

6. Категория пациентов: взрослые, дети.

7. Пользователи протокола: дерматовенерологи, гинекологи, урологи, врачи общей практики поликлиники, терапевты, педиатры.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Герпетическая инфекция половых органов и мочеполового тракта (синоним: генитальный герпес) - хроническое рецидивирующее вирусное заболевание, передающееся преимущественно половым путем, которое вызывается вирусом простого герпеса (ВПГ) II и/или I типа [1,2,3].

9. Клиническая классификация

Клиническая классификация герпетической инфекции половых органов и мочеполового тракта [1,2,3]:

По кратности заболевания:

- первый клинический эпизод;
- рецидивирующий генитальный герпес.

По формам выделяют:

- манифестную, включая гемморрагическую;
- атипичную;
- абортивную;
- субклиническую.

10. Показания к госпитализации с указанием типа госпитализации: госпитализация не проводится.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- обнаружение вируса простого герпеса 1 и 2 типов в биологическом материале методом ПЦР;
- определение в сыворотке крови ИФА-методом специфических антител: Jg M, Jg G, Jg A;
- Реакция микропреципитации с кардиолипиновым антигеном в сыворотке крови;
- общеклиническое исследование уrogenитального мазка (окраска метиленовым синим и/или по Граму) на другие ИППП (до начала терапии);
- определение вируса герпеса в биологическом материале в реакции иммунофлюоресценции.

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- Иммунограмма (Е-розетки и Манчини);
- Цистоуретроскопия (лечебно-диагностическая);

- Кольпоскопия.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: госпитализация не проводится.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне: госпитализация не проводится.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне: госпитализация не проводится.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: не проводится.

12. Диагностические критерии:

12.1 Жалобы и анамнез:

Жалобы:

- болезненность (зуд, парестезии) в области высыпаний;
- болезненность во время половых контактов (в особенности у женщин), при мочеиспускании.

Анамнез:

- первичный эпизод ГГ или его рецидив;
- при рецидивирующем ГГ: наличие в анамнезе рецидивов, проведение противовирусной терапии.

12.2. Физикальное обследование:

Локализация кожных поражений:

У женщин при этом поражаются наружные половые органы (половые губы, клитор), слизистая влагалища и шейки матки, которая является основным местом нахождения вируса герпеса у женщин.

У мужчин поражается область полового члена (баланопостит), мошонки, лобка, промежности. В патологический процесс нередко вовлекаются уретра, мочевого пузырь, простата, семенники.

У лиц обоего пола при орогенитальных контактах инфицируются миндалины, слизистые полости рта, при аногенитальных — область ануса, прямая кишка.

Патоморфологическая картина изменений на коже зависит от клинической формы:

1) При манифестной форме герпеса:

Единичные или множественные сгруппированные пузырьковые элементы полициклической фестончатой формы с серозным содержимым, нередко расположенные билатерально, на гиперемизованном основании. После вскрытия везикул образуются поверхностные, покрытые сероватым налетом эрозии 2-4 мм соответственно числу бывших пузырьков или сплошная эрозия (следствие слияния) с гладким дном и неподрытыми краями, окруженными ярко-красным ободком. При присоединении вторичной инфекции отмечается появление гнойного экссудата; увеличение и болезненность паховых лимфатических узлов.

2) При атипичных формах ГГ: гиперемия и отечность области поражения при отсутствии патологических высыпаний, рецидивирующие трещины слизистой оболочки наружных половых органов, самостоятельно эпителизирующиеся в течение нескольких дней:

а) при «зудящей» форме генитального герпеса: периодическое локальное появление выраженного зуда и (или) жжения в области наружных половых органов при незначительном покраснении слизистой оболочки половых органов в очаге;

г) при геморрагической форме: единичные или множественные везикулы с геморрагическим содержимым;

д) при abortивной форме: единичное пятно (или папула) без присутствия типичных везикул, разрешающихся в течение нескольких дней самостоятельно;

3) При малосимптомной форме генитального герпеса: наличие одной или нескольких микротрещин, сопровождающихся незначительным зудом и характеризующихся кратковременным (менее суток) появлением (в отдельных случаях возможно отсутствие субъективных ощущений).

12.3 Лабораторная диагностика [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]:

- Определение в сыворотке крови ИФА-методом специфических антител: Jg M, Jg G, Jg A: обнаружение АТ к вирусу ВПГ;

- ПЦР в биологическом материале: обнаружение ДНК вируса ВПГ;

- Определение вируса герпеса в биологическом материале в реакции иммунофлюоресценции: обнаружение антигена и антител к ВПГ.

12.4 Инструментальные исследования:

1) Цистоуретроскопия: обнаружение воспалительной реакции слизистой уретры – эрозии, язвы, инфильтрация, стриктуры;

1) Кольпоскопия: обнаружение эрозии, язвенных поражений, кист, объемных образований.

12.5 Показания для консультации специалистов:

- акушер-гинеколог (при беременности);

- невропатолог (при наличии неврологических симптомов);

- иммунолога (при наличии иммунодефицитного состояния);

- психотерапевт (психологическая адаптация).

12.6 Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика проводится с заболеваниями (таблица 2), сопровождающимися эрозивно-язвенными высыпаниями (сифилисом, мягким шанкром, паховой гранулемой, баланопоститом, плазмноклеточным баланитом Зуна, болезнью Крона, болезнью Бехчета), а также некоторыми дерматозами (чесоткой, фиксированной эритемой, эритроплазией Кейра, контактным дерматитом, стрептококковым импетиго, шанкриформной пиодермией).

Таблица 2. Дифференциальная диагностика герпетической инфекции половых органов и мочеполового тракта.

Заболевание	Генитальные язвы	Примечания
Сифилис	В первичном периоде может сопровождаться образованием множественных первичных аффектов-твердых шанкров, во вторичном периоде-эрозивных папул	Положительные серологические исследования на сифилис, обнаружение <i>T.pallidum</i> при микроскопии в темном поле
Мягкий шанкр	В начальной стадии образуются эрозии и язвы, сопровождающиеся болезненностью	Образуются округлые, а не полициклические эрозивно-язвенные элементы, отсутствует их сгруппированность. Реакция паховых лимфатических узлов ярко выражена. При микроскопии отделяемого язв обнаруживается возбудитель мягкого шанкра- <i>Haemophilus ducreyi</i>
Паховая гранулема	Начинается с образования узелка, пустулы, которые быстро изъязвляются, формируя первичный аффект-язву. По периферии часто возникают дочерние язвы-сателиты	Характерен выраженный распад тканей, края язв отечны, гиперемированы, несколько приподняты. При микробиологическом исследовании обнаруживают возбудитель-тельца Донована (<i>Calimmatobacterium granulomatis</i>)
Чесотка	Может протекать с эрозивными поражениями половых органов, возникающими вследствие расчесов и мацерации кожи серозным отделяемым	Наличие зудящих высыпаний в межпальцевых промежутках, на запястье, в локтевых ямках и в других, типичных для чесотки местах. Обнаружение чесоточного зудня при микроскопии.
Болезнь Бехчета	Сопровождается появлением афтозных болезненных высыпаний на половых органах	Высыпания имеются также в ротовой полости-афтозный стоматит. Характерны поражения глаз. Диагноз устанавливают на основании клинических признаков
Фиксированная эритема	Возникает в ответ на прием различных медикаментов сульфаниламидных препаратов, снотворных средств и др. Может сопровождаться образованием эрозивных элементов как на половых органах, так и в ротовой полости, и на других участках кожи	Характерен симптом «бычьего глаза»-эрозия образуется в центральной части пятна, интенсивность окраски которого убывает от центра к периферии. Тщательно собранный анамнез помогает установить правильный диагноз
Эритроплазия Кейра	Характеризуется образованием розовато-красной бархатистой бляшки, которая иногда изъязвляется с появлением серозного отделяемого	Возникает после 50 лет. Установить диагноз помогают клиническая картина и гистологическое исследование

Болезнь Крона	Терминальный илеит может протекать с образованием язв, расположенных как на половых органах, так и в периприанальной области	Характерны абдоминальные боли, рубцы вследствие ранее перенесенной аппендэктомии, астеническое телосложение больных
Контактный дерматит, травма половых органов	Появляются вследствие аппликации на половые органы различных антисептиков, мазей и других средств. Встречаются аллергические реакции на латекс и смазку презервативов. Могут сопровождаться появлением эрозий на половом члене	Установить диагноз помогает тщательное собранный анамнез
Пузырные дерматозы	Образование пузырных, а затем эрозивно-язвенных элементов, в том числе на половых органах	Имеются высыпания также и на других участках кожи - в ротовой полости. При дифференциальной диагностике используют цитологическое исследование, прямую иммунофлюоресценцию
Стрептококковое импетиго, шанкриформная пиодермия	Гнойничковые заболевания, которые могут протекать с образованием эрозивно-язвенных элементов	В отличие от герпетических поражений в отделяемом эрозий и язв обнаруживаются стрептококки и стафилококки
Баланопостит	Образование болезненных эрозий на головке и внутреннем листке крайней плоти	Часто возникает при сопутствующем течении уретрита, вследствие мацераций уретральным отделяемым. Нередко выявляют снижение толерантности глюкозы. Диагноз устанавливают путем исключения других заболеваний

13. Цели лечения:

- купирование клинических симптомов;
- уменьшение частоты рецидивов и улучшение качества жизни пациентов;
- предупреждение развития осложнений;
- снижение риска инфицирования полового партнера;
- профилактика инфицирования новорожденного в родах.

14. Тактика лечения

14.1 Немедикаментозное лечение:

Режим 2.

Стол №15 (общий).

14.2. Медикаментозное лечение

Выбор метода медикаментозного лечения зависит от формы заболевания (таблицы 3, 4, 5).

Таблица 3 Методы терапии первичного эпизода генитального герпеса

Фармакологическая группа	МНН препарата	Форма выпуска	Дозировка	Кратность применения	Примечание
Противовирусные препараты (препараты выбора)	Ацикловир (Ib, A)	таблетки 200, 400, 800 мг	200 мг, 400 мг	по 200 мг 5 раз в день в течение 5-7 дней по 400 мг 3 раза в день в течение 5-7 дней	Пациентам, обратившимся к врачу в течение 5 дней со дня начала эпизода, или в тот момент, когда все еще образуются новые очаги, нужно назначить пероральные противовирусные препараты. Ацикловир, Валацикловир и Фамцикловир эффективны для уменьшения тяжести и длительности эпизода герпетической инфекции (Ib, A) [28,29,30]. Препараты местного действия менее эффективны, чем системные (IV, C) [31]. Единственным показанием к применению внутривенной терапии является неспособность пациента глотать или принимать пероральные препараты из-за рвоты. Внутривенная терапия не влияет на естественное течение генитального герпеса [32].
	Фамцикловир (Ib, A)	таблетки 125, 250 мг	250 мг	по 250 мг 3 раза в день в течение 5-7 дней	
	Валацикловир (Ib, A)	таблетки 500, 1000 мг	500 мг	по 500 мг 2 раза в день в течение 5-7 дней	

Таблица 4 Методы противовирусного лечения рецидивирующего генитального герпеса

Фармакологическая группа	МНН препарата	Форма выпуска	Дозировка	Кратность применения	Примечание
Противовирусные препараты (препараты выбора)	Ацикловир (Ib, A)	таблетки 200, 400, 800 мг	200 мг, 400 мг, 800 мг	по 200 мг 5 раз в день в течение 5 дней по 400 мг 3 раза в день в течение 5 дней или коротким курсом 800 мг 3 раза в день в течение 2-х дней	Применение ацикловира, валацикловира и фамцикловира перорально эффективно для уменьшения продолжительности и тяжести рецидивов генитального герпеса. Уменьшение продолжительности составляет в среднем 1-2 дня для большинства пациентов (Ib, A) [33,34,35]. Различные рандомизированные контролируемые исследования не выявили каких-либо значимых преимуществ в эффективности одного противовирусного препарата над другим. Так эффективность валацикловира не выше, но и не ниже ацикловира [36]. Эффективность фамцикловира не сравнивалась с эффективностью ацикловира; также не сравнивалась эффективность фамцикловира и валацикловира. Как фамцикловир, так и валацикловир принимают 2 раза в день, что удобнее, чем 5-разовый прием.
	Фамцикловир (Ib, A)	таблетки 125, 250 мг	125 мг, 1000 мг	по 125 мг 2 раза в день в течение 5 дней или коротким курсом по 1000 мг 2 раза в день в течение одного дня	
	Валацикловир (Ib, A)	таблетки 500, 1000 мг	500 мг, 1000 мг	по 500 мг 2 раза в день в течение 3 дней или по 1000 мг 1 раз в день в течение 5 дней	

	Комплексное соединение растительных протеинов и флавоноидов в гликозилированной форме	капли для внутреннего и наружного применения во флаконе-капельнице, 30, 50 мл	в среднем, 10 капель за 1 прием	3 раза в день	Применяются только у иммунодефицитных пациентов.
	Оксидигидроа-кридинила ацетат натрия	раствор для внутримышечного введения в ампулах	250 мг	1 раз в день	
	Интерферон альфа-2 человеческий рекомбинантный, Таурин	суппозитории для вагинального или ректального введения	125000, 250000 ME	1 раз в сутки	
	Очищенный экстракт побегов растения <i>Solanum tuberosum</i>	раствор для в/в введения в ампулах 0,04мг/мл 5мл суппозитории ректальные	0,1-0,2 мг	1 раз в день	
	Меглюмина акридонат	раствор для внутривенного и внутримышечного введения в ампулах 125мг/мл	в среднем, 125 мг	1 раз в день	

Таблица 5 Методы супрессивной терапии рецидивирующего генитального герпеса

Фармакологическая группа	МНН препарата	Форма выпуска	Дозировка	Кратность применения	Примечание
Противовирусные препараты (препараты выбора)	Ацикловир (Ib, A)	таблетки 200, 400, 800 мг	200 мг, 400 мг	по 200 мг 4 раза в день по 400 мг 2 раз в день	<p>Все исследования эффективности супрессивной терапии проводили у пациентов с количеством рецидивов > 6 в год.</p> <p>Самое большое число данных накоплено в отношении супрессивной противовирусной терапии ацикловиром (Ib, A) [37]. Наблюдение за безопасностью лечения и возможностью развития устойчивости при длительной супрессивной терапии продолжается уже больше 18 лет. Статистически значимых различий между применением валацикловира (500 мг в день) и фамцикловира (250 мг дважды в день) в супрессивной терапии выявлено не было (IV, C) [7].</p> <p>Валацикловир при приеме по 250 мг 2 раза в день был так же эффективен у всех пациентов, как и ацикловир (по 400 мг 2 раза в день) [36].</p> <p>У пациентов с отсутствием (или недостаточным) эффекта (-ом) ежедневная подавляющая доза валацикловира или фамцикловира может быть увеличена вдвое (IV, C).</p> <p>У пациентов с меньшей частотой рецидивов (<10 в год) может быть эффективным однократный прием валацикловира (500 мг 1 раз в день). Пациентам с большей частотой рецидивов (>10 в год) для контроля инфекции требуются более высокие однократные дозы валацикловира (1000 мг 1 раз в день).</p>
	Фамцикловир	таблетки 125, 250 мг	250 мг	по 250 мг 2 раза в день	
	Валацикловир	таблетки 500, 1000 мг	250 мг, 500 мг, 1000 мг	по 250 мг 2 раза в день по 500 мг 2 раза в день (при рецидивах < 10) или по 1000 мг 1 раз в день (при рецидивах >10)	

Особые ситуации

Некоторые группы пациентов имеют свои особенности, поэтому далее представлены рекомендуемые схемы и для них при различных ситуациях.

Лечение ВПГ у пациентов, больных СПИДом и ВИЧ-инфицированных:

1) Лечение первичного случая ВПГ

Рекомендуемые дозы:

- Ацикловир по 200-400 мг пять раз в день, 400 мг-800 мг согласно рекомендациям (IV, С)

- Валацикловир по 500-1000 мг два раза в сутки (IV, С)

- Фамцикловир по 250-500 мг три раза в день (IV, С)

2) Лечение рецидивирующего заболевания

У больных ВИЧ-инфекцией с признаками иммунной недостаточности достаточно применение стандартных доз противовирусных препаратов (Ib, А). У пациентов с прогрессирующим течением заболевания необходимо удвоить стандартную дозу противовирусных препаратов и продолжить лечение на срок более 5 дней (Ib, Б).

3) Супрессивная терапия

Лучшим доказательством достижения супрессии является применение валацикловира по 500 мг 2 раза в день и ацикловира по 400 мг 2 раза в день (Ib, А). Если при применении данных стандартных доз отмечается отсутствие супрессии, то необходимо увеличить дозы препаратов в два раза, а если и это не помогает, то можно применить фамцикловир по 500 мг 2 раза в день (IIa, В).

Лечение беременных женщин с первым эпизодом генитального герпеса:

- Заражение в первом и втором триместре беременности

Предпринимая все меры по сохранению беременности, следует придерживаться выжидательной тактики и планировать вагинальные роды (IV, С).

Постоянный прием ацикловира по 400 мг три раза в день в последние 4 недели беременности может предупредить развитие рецидива к моменту родов и, следовательно, отпадет необходимость в кесаревом сечении (Ib, В) [38,39,40,41,42,43].

- Заражение в третьем триместре (IV, С)

при возникновении эпизода ГГ за 6 недель до родов, рекомендуется проведение кесарева сечения во всех случаях, поскольку в этом случае очень велик риск выделения вируса из половых путей во время родов (Ib, Б).

Постоянный прием ацикловира по 400 мг три раза в день в последние 4 недели беременности может предупредить развитие рецидива к моменту родов.

В случае если нельзя провести кесарево сечение, показано противовирусное лечение ацикловиром матери и ребенка [44].

Лечение беременных женщин с рецидивирующим генитальным герпесом (III, В) [45] женщинам с рецидивирующим течением ГГ при отсутствии клинических симптомов ГГ или наличия коротких эпизодов к моменту родов кесарево сечение не показано и противовирусная терапия не проводится.

Лечение беременных ВИЧ-инфицированных женщин с рецидивирующей герпетической инфекции (IV, С) [19]

Супрессивная терапия ацикловиром в дозе 400 мг три раза в день при сроке гестации в 32 недели у женщин с антителами к ВИЧ и в анамнезе болезни, у которых отмечались рецидивы герпеса, позволяет уменьшить риск передачи ВПГ-1 инфекции, в особенности в тех ситуациях, когда планируются вагинальные роды. Начинать терапию нужно как можно раньше, учитывая высокую вероятность развития преждевременных родов (IV, С).

Супрессивная терапия женщинам с коинфекцией ВИЧ и ВПГ-1 и 2 без признаков генитальных поражений не показана [46].

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

- Ацикловир (Ib, A) (таблетки 200, 400, 800 мг);
- Валацикловир (таблетки 125, 250 мг);
- Фамцикловир (таблетки 500, 1000 мг).

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

- Комплексное соединение растительных протеинов и флавоноидов в гликозилированной форме (капли для внутреннего и наружного применения во флаконе-капельнице, 30, 50 мл);
- Оксодигидроакридинила ацетат натрия (раствор для внутримышечного введения в ампулах);
- Интерферон альфа-2 человеческий рекомбинантный, Таурин (суппозитории для вагинального или ректального введения);
- Очищенный экстракт побегов растения *Solanum tuberosum* (раствор для в/в введения в ампулах 0,04мг/мл 5мл, суппозитории ректальные);
- Меглюмина акридонацетат (раствор для внутривенного и внутримышечного введения в ампулах 125мг/мл).

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне: не проводится.

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи: не проводится.

14.3 Другие виды лечения: не проводятся.

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне:

14.3.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне:

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи:

14.4. Хирургическое вмешательство: не проводится.

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях:

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях

14.5. Профилактические мероприятия:

- Своевременное выявление, обследование и лечение половых партнеров;
- Исключение беспорядочных половых связей в последствие;
- Массовая профилактическая пропаганда, предусматривающая понятие личной и общественной профилактики ИППП через средства массовой информации, памятки и мультимедийные программы;
- Индивидуальные консультации и профилактические беседы с родителями и учащимися старших классов по вопросам межличностных отношений, полноценной информации о сексуальных отношениях, последствий раннего начала половой жизни, нежелательной беременности, разъяснение правил безопасного секса (применение презерватива);
- В кабинетах приема врачей дерматовенерологов, акушер-гинекологов, урологов, кабинетах профилактических осмотров ввести часы приема с целью консультирования по способам предотвращения или снижения риска инфицирования герпетической инфекцией и другими ИППП;
- Подготовка волонтеров, учащихся образовательных учреждений для проведения бесед о безопасном поведении и распространении литературы информационно-образовательного характера по вопросам профилактики ИППП.

14.6. Дальнейшее ведение [48]:

После лечения пациенту даются рекомендации по профилактике ГТ согласно п. 14.5. Проводится информирование о необходимости обращения за медицинской помощью при развитии рецидивирующего характера течения заболевания.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

- отсутствие клинических симптомов заболевания;
- уменьшение частоты рецидивов;
- отсутствие осложнений.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

16. Список разработчиков.

1) Батпенова Г.Р. д.м.н., главный внештатный дерматовенеролог МЗ РК, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии АО «Медицинский университет Астана».

2) Баев А.И. к.м.н., с.н.с. РГП на ПХВ «Научно-исследовательский кожно-венерологический институт» МЗ РК.

3) Джетписбаева З.С. к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии АО «Медицинский университет Астана».

4) Джулфаева М.Г. главный врач РГП на ПХВ «Научно-исследовательский кожно-венерологический институт» МЗ РК.

5) Ахмадьяр Н.С. – д.м.н., клинический фармаколог АО «Национальный научный центр материнства и детства»

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензент: Нурушева С.М., д.м.н., заведующая кафедрой кожных и венерических болезней РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова».

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы

1) Европейское руководство по ведению больных по ЗППП.-2001 г.- Журнал 12.- № 3ю- 111 с.

2) Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем и урогенитальными инфекциями.-2011 г.- с.- 109

3) Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 // Department of health and human services Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations and Reports December 17, 2010 / Vol. 59 / No. RR-12./ p. 114.

4) Европейское руководство по ведению больных по ЗППП.-2001 г.- Журнал 12.- №3ю- 111 с.

5) Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем и урогенитальными инфекциями.-2011 г.- с.- 109

6) Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 // Department of health and human services Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations and Reports December 17, 2010 / Vol. 59 / No. RR-12./ p. 114.

7) Casper C., Wald A. Condom use and the prevention of genital herpes acquisition. // Herpes. 2002 Apr; 9(1):10-4.

8) Gupta R., Warren T., Wald A. Genital herpes. // Lancet. 2007;370:2127-37.

9) Van Doornum G.J., Guldemeester J., Osterhaus A.D., Niesters H.G. Diagnosing herpesvirus infections by real-time amplification and rapid culture // J. Clin. Microbiol. 2003;41:576-80.

10) Geretti A.M. Genital herpes // Sex. Transm. Infect. 2006;82. Suppl 4:iv31-4.

11) Munday P.E., Vuddamalay J., Slomka M.J., et al. Role of type specific herpes simplex virus serology in the diagnosis and management of genital herpes // Sex. Transm. Infect. 1998; 74:175-8.

- 12) Ashley R.L., Wald A. Genital herpes: review of the epidemic and potential use of typespecific serology // *Clin. Microbiol. Rev.* 1999;12:1-8.
- 13) Malkin J.E. Herpes simplex virus. Who should be tested // *Herpes.*- 2002;9:31.
- 14) Copas A.J., Cowan F.M., Cunningham A.L., Mindel A. An evidence based approach to testing for antibody to herpes simplex virus type 2 // *Sex. Transm. Infect.* 2002;78:430-4.
- 15) Corey L., Wald A., Patel R. et al. Once daily valaciclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes // *N. Engl. J. Med.* 2004;350:11-20.
- 16) Ramaswamy M., McDonald C., Sabln C., Tenant-Flowers M., Smith M., Geretti A.M. The epidemiology of genital infection with herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and type 2 (HSV-2) in genitourinary medicine attendees in inner London // *Sex. Transm. Infect.* 2005;81:306-8.
- 17) Rouse D.J., Stringer J.S.A. An appraisal of screening for maternal type-specific herpes simplex antibodies to prevent neonatal herpes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000;183:400-6.
- 18) Tita A.T., Grobman W.A., Rouse D.J. Antenatal herpes serologic screening: an appraisal of the evidence // *Obstet. Gynecol.* 2006;108:1247-53.
- 19) Wald A., Link K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis // *J. Infect. Dis.* 2002;185:45-52.
- 20) Strick L.B., Wald A., Celum C. Management of herpes simplex virus type 2 infection in HIV type 1-infected persons // *Clin. Infect. Dis.* 2006;43:347-56.
- 21) Ramaswamy M., Geretti A.M. Interactions and management issues in HSV and HIV coinfection // *Expert Rev. Infect. Ther* 2007;5:231-43.
- 22) Drake A.L., John-Stewart G.C., Wald A., et al. Herpes simplex virus type 2 and risk of intrapartum human immunodeficiency virus transmission // *Obstet Gynecol.* 2007;109:403-9.
- 23) Bollen L.J., Whitehead S.J., Mock P.A., et al. Maternal herpes simplex virus type 2 coinfection increases the risk of perinatal HIV transmission: possibility to further decrease transmission? // *AIDS.* 2008;22:1169-76.
- 24) Chen K.T., Tuomala R.E., Chu C., et al. No association between antepartum serologic and genital tract evidence of herpes simplex virus-2 coinfection and perinatal HIV-1 transmission // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008;198:399. e1-5.
- 25) Ashley R.L. Performance and use of HSV type-specific serology test kits. // *Herpes* 2002;9:38-45.
- 26) Smith J.S., Bailey R.C., Westreich D.J., et al. Herpes simplex virus type 2 antibody detection performance in Kisumu, Kenya, using the Herpesselect ELISA, Kalon ELISA, Western blot and inhibition testing // *Sex. Transm. Infect.* 2009;85:92-6.

- 27) Gopal R., Gibbs T., Slomka M.J., et al. A monoclonal blocking EIA for herpes simplex virus type 2 antibody: validation for seroepidemiological studies in Africa // *J. Virol. Methods* 2000; 87:71-80.
- 28) Morrow R.A., Friedrich D., Krantz E. Performance of the Focus and Kalon enzyme-linked immunosorbent assays for antibodies to herpes simplex virus type 2 glycoprotein G in culturedocumented cases of genital herpes // *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41:5212-4.
- 29) Van Dyck E., Buve A., Weiss H.A., et al. Performance of commercially available enzyme immunoassays for detection of antibodies against herpes simplex virus type 2 in African populations // *J. Clin. Microbiol.* 2004;42:2961-5.
- 30) Golden M.R., Ashley-Morrow R., Swenson P., Hogrefe W.R., Handsfield H.H., Wald A. Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) Western blot confirmatory testing among men testing positive for HSV-2 using the focus enzyme-linked immunosorbent assay in a sexually transmitted disease clinic // *Sex. Transm. Dis.* 2005;32:771-7.
- 31) Corey L., Benedetti J., Critchlow C., et al. Treatment of primary first-episode genital herpes simplex virus infections with aciclovir: results of topical, intravenous and oral therapy // *J. Antimicrob. Chemother.* 1983;12(suppl B):79-88.
- 32) Fife K.H., Barbarash R.A., Rudolph T., DeGregorio B., Roth R. Valaciclovir versus aciclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international multicenter, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group // *Sex Transm Dis* 1997;24:481-6.
- 33) Leone P.A., Trottier S., Miller J.M. Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. // *Clin Infect Dis* 2002;34:958-62.
- 34) Reyes M., Shaik N.S., Graber J.M., Nisenbaum R., Wetherall N.T., Fukuda K., Reeves W.C. Acyclovir-resistant genital herpes among persons attending sexually transmitted disease and human immunodeficiency virus clinics // *Arch. Intern. Med.* 2003 Jan 13;163(1):76-80 /45.
- 35) Corey L., Mindel A., Fife K.H., Sutherland S., Benedetti J., Adier M.W. Risk of recurrence after treatment of first-episode genital herpes with intravenous acyclovir // *Sex. Transm. Dis.* 1985;12:215-18.
- 36) Nilsen A.E., Aasen T., Halsos A.M., et al. Efficacy of oral aciclovir in the treatment of initial and recurrent genital herpes // *Lancet* 1982; ii:571-3.
- 37) Spruance S.L., Tyring T.K., DeGregorio B., Miller C., Beutner K. and the Valaciclovir study group. A large-scale, placebo controlled, dose ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis // *Arch. Intern. Med.* 1996;156:1729-35.
- 38) Sacks S.L., Aoki F.Y., Diaz-Mitoma F., Sellors J., Shafran S.D., for the Canadian Famciclovir Study. Patient-initiated, twice daily, oral famciclovir for early recurrent genital herpes: a randomized, double-blind multicenter trial // *JAMA* 1996;276:44-9.

- 39) Patel R., Bodsworth N.J., Wooley P., et al. and the International Valaciclovir HSV Study Group. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo controlled study of once daily therapy // *Genitourin Med.* 1997;73:105-9.
- 40) Mertz G.J., Jones C.C., Mills J. et al. Long-term aciclovir suppression of frequently recurring genital herpes simplex virus infection. A multicenter double-blind trial // *JAMA* 1988;260:201-6.
- 41) Sheffield J.S., Hollier L.M., Hill J.B., Stuart G.S., Wendel G.D. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review // *Obstet. Gynecol.* 2003;102(6):1396-1403.
- 42) Watts D.H., Brown Z.A., Money D. et al. A doubleblind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of Herpes simplex virus shedding and cesarean delivery // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003;188(3):836-843.
- 43) Scott L.L., Hollier L.M., McIntire D., Sanchez P.J., Jackson G.L., Wendel G.D. Jr. Acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes at delivery // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2002;10(2):71-77.
- 44) Brocklehurst P., Kinghorn G., Carney O et al. A randomised placebo-controlled trial of suppressive acyclovir in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection // *Br. J. Obstet Gynaecol.* 1998; 105(3):275-280.
- 45) Scott L.L., Sanchez P.J., Jackson G.L., Zeray F., Wendel G.D. Jr. Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes // *Obstet. Gynecol.* 1996;87(1):69-73.461) Braig S., Luton D., Sibony O. et al. Acyclovir prophylaxis in late pregnancy prevents recurrent genital herpes and viral shedding // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2001;96(1):55-58.
- 47) Hollier L.M., Wendel G.D. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1.
- 48) Chen K.T., Segu M., Lumey L.H. et al. Genital herpes simplex virus infection and perinatal transmission of human immunodeficiency virus // *Obstet. Gynecol.* 2005; 106:1341-8.
- 49) Poeran J., Wildschut H., Gaytant M., Galama J., Steegers E., van der Meijden W. The incidence of neonatal herpes in The Netherlands // *J. Clin. Virol.* 2008 Aug;42(4):321-5.
- 50) Prober C.G., Sullender W.M., Yasukawa L.L., Au D.A., Yeager A.E., Arvin A. Low risk of herpes simplex virus infections in neonates exposed to the virus at the time of vaginal delivery to mothers with recurrent genital herpes // *N. Engl. J. Med.* 1987;316:240-4.
- 51) Mertz G.J., Schmidt O., Jourdan J.L., et al. Frequency of acquisition of first episode genital infection with herpes simplex virus infection from symptomatic and asymptomatic source contacts // *Sex. Transm. Dis.* 1985;12:33-9.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГОНОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Гонококковая инфекция

2. Код протокола:

3. Код (коды) МКБ X

A54 Гонококковая инфекция.

A54.0 Гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования периуретральных или придаточных желез (цервицит, цистит, уретрит, вульвовагинит).

A54.1 Гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта с абсцедированием периуретральных или придаточных желез.

A54.2 Гонококковый пельвиоперитонит и другая гонококковая инфекция мочеполовых органов (Воспалительные заболевания органов малого таза - ВЗОМТ у женщин, эпидидимит, орхит, простатит).

A54.3 Гонококковая инфекция глаз (конъюнктивит, иридоциклит, гонококковая офтальмия новорожденных).

A54.4 Гонококковая инфекция костно-мышечной системы (артрит, бурсит, остеомиелит, синовит, теносиновит).

A54.5 Гонококковый фарингит.

A54.6 Гонококковая инфекция аноректальной области.

A54.8 Другие гонококковые инфекции (абсцесс мозга, эндокардит, менингит, миокардит, перикардит, перитонит, пневмония, сепсис, поражение кожи).

A 54.9 Гонорея неуточненная

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АсАТ – аспаратаминотрансфераза

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АМП – антимикробный препарат

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

в/м – внутримышечно

г – грамм

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

мл – миллилитр

мг – миллиграмм

МНН – международное непатентованное название

МР – реакция микропреципитации

МСМ – мужчины с мужчинами

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

р-р – раствор

RW – реакция Вассермана

УЗИ – ультразвуковое исследование

5. Дата разработки протокола: 2014 год

6. Категория пациентов: взрослые, дети

7. Пользователи протокола: дерматовенерологи, гинекологи, урологи, врачи общей практики, педиатры, терапевты.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Гонококковая инфекция – инфекционное заболевание человека, вызываемое гонококками (*Neisseria gonorrhoeae*) - Грам-отрицательными диплококками, представляющими собой бообовидной формы, неподвижные, не образующие спор гноеродные бактерии /1,2/.

9. Клиническая классификация:

Клиническая классификация гонококковой инфекции [1,2]:

По течению:

- свежая;
- хроническая;
- латентная.

По остроте процесса:

- острая;
- подострая;
- торпидная.

По тяжести течения:

- неосложненная;
- осложненная.

10. Показания к госпитализации с указанием типа госпитализации: госпитализация не проводится.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- Общеклиническое исследование уrogenитального мазка (окраска метиленовым синим и/или по Граму) на другие ИППП (до начала терапии и после лечения 2 раза);

- Бактериологическое исследование биологического материала на *Neisseria gonorrhoeae* ручным методом (выделение чистой культуры) (до начала терапии и после лечения 2 раза);
- Бактериологическое исследование биологического материала на *Neisseria gonorrhoea* на анализаторе (до начала терапии и после лечения 2 раза);
- Обнаружение *Neisseria gonorrhoea* и других ИППП методом ПЦР;
- Реакция микропреципитации с кардиолипиновым антигеном в сыворотке крови;
- Определение *Neisseria gonorrhoeae* в биологическом материале в реакции иммунофлюоресценции.
- 2-стаканная проба Томпсона – у мужчин;

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- УЗИ органов малого таза.
- Цистоуретроскопия (лечебно-диагностическая);
- Кольпоскопия.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: госпитализация не проводится.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне: госпитализация не проводится.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне: госпитализация не проводится.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: не проводится.

12. Диагностические критерии:

12.1 Жалобы и анамнез:

Жалобы:

у женщин:

- гнойные или слизисто-гнойные выделения из половых путей;
- зуд/жжение в области наружных половых органов;
- болезненность при мочеиспускании (диспареуния), болезненность во время половых контактов (дизурия);
- дискомфорт или боль в области нижней части живота;
- болезненность и отечность в области протоков вестибулярных желез;
- боль в прямой кишке, выделения из заднего прохода;
- дисфункциональные маточные кровотечения;

У более 50% женщин при поражении нижних отделов мочеполового тракта отмечается бессимптомное течение инфекции.

У мужчин:

- гнойные или слизисто-гнойные выделения из мочеиспускательного канала;

- зуд/жжение, болезненность в области уретры;
- учащенное мочеиспускание и urgentные позывы на мочеиспускание (при проксимальном распространении воспалительного процесса);
- болезненность при мочеиспускании (диспареуния), болезненность во время половых контактов (дизурия);
- боли в промежности с иррадиацией в прямую кишку;
- отек и боль в яичке или его придатке;
- Боль в прямой кишке, выделения из заднего прохода.

Как у женщин, так и мужчин при диссеминированной инфекции наблюдается симптомы общей интоксикации: повышение температуры тела; общая слабость и утомляемость; петехиальная (пустулезная) сыпь на коже; асимметричная артралгия и тендосиновит. Очень редко наблюдаются менингит или эндокардит.

У более 85% лиц обоего пола отмечается бессимптомное течение проктита, фарингита - у более 90%.

У детей (новорожденных):

- слизисто-гнойные или гнойные выделения из половых путей;
- зуд и/или жжение в области наружных половых органов;
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании;
- дискомфорт или боль в области нижней части живота;
- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры, слизистое или слизисто-гнойное уретральное отделяемое;
- гиперемия слизистой оболочки вульвы, влагалища; слизисто-гнойные выделения в заднем и боковых сводах влагалища и из цервикального канала.

Для детей характерна выраженная клиническая картина и многоочаговость поражения. У младенцев, рожденных инфицированными матерями, возможно инфицирование и развитие конъюнктивита.

Анамнез:

- половой партнер инфицированный гонореей;
- время, прошедшее с момента сексуального контакта (от 1 суток до 1 месяца (в среднем, 2-7 суток) с предполагаемым источником заражения
- случайная половая связь.

12.2. Физикальное обследование:

Локализация кожных поражений:

У женщин при этом поражаются наружные половые органы (половые губы, клитор), слизистая влагалища и шейки матки, полость матки, яичники, маточные трубы;

У мужчин поражается уретра, мочевого пузырь, предстательная железа, семенники, кожа полового члена, внутренний и наружный листок крайней плоти, мошонка, лобок, промежность;

У лиц обоего пола при гонорее инфицируются миндалины, слизистые полости рта, область ануса, прямая кишка.

Патоморфологическая картина изменений:

У женщин:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры, слизисто-гнойное или гнойное уретральное отделяемое;
- гиперемия и отечность слизистой оболочки вульвы, влагалища, слизисто-гнойные или гнойные выделения в заднем и боковых сводах влагалища;
- эндоцервикальные язвы, рыхлость и отек шейки матки, слизисто-гнойные или гнойные выделения из цервикального канала;
- гиперемия, отечность и болезненность в области протоков вульварных желез.

У мужчин:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры;
- увеличение и болезненность придатков яичек и яичек при пальпации;
- увеличение и болезненность предстательной железы при пальпации.

12.3 Лабораторная диагностика [1, 3, 11, 12]:

- Общеклиническое исследование урогенитального мазка (окраска метиленовым синим и/или по Граму): обнаружение в биологическом материале *Neisseria gonorrhoea*;
- Бактериологическое исследование биологического материала на *Neisseria gonorrhoeae* ручным методом (выделение чистой культуры): обнаружение в биологическом материале *Neisseria gonorrhoea*;
- Бактериологическое исследование биологического материала на *Neisseria gonorrhoea* на анализаторе: обнаружение в биологическом материале *Neisseria gonorrhoea*;
- ПЦР в биологическом материале: обнаружения ДНК *Neisseria gonorrhoea*.
- Определение гонококка в биологическом материале в реакции иммунофлуоресценции: обнаружение антигена и антител к *Neisseria gonorrhoea*.

12.4 Инструментальные исследования:

- **УЗИ** органов малого таза;
- **Цистоуретроскопия:** обнаружение воспалительной реакции слизистой уретры – эрозии, язвы, инфильтрация, стриктуры;
- **Кольпоскопия:** обнаружение эрозии, язвенных поражений, кист, объемных образований.

12.5 Показания для консультации специалистов:

- Консультация гинеколога – с целью диагностики возможных осложнений;
- Консультация уролога – с целью диагностики возможных осложнений;
- Консультация неонатолога, педиатра – с целью уточнения объема и характера дополнительного обследования;
- Консультация психотерапевта - с целью психологической адаптации.

12.6 Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с другими специфическими урогенитальными инфекциями, обусловленными патогенными (*C. trachomatis*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*) и условно-патогенными микроорганизмами (грибы рода *Candida*, микроорганизмами, ассоциированными с бактериальным вагинозом) и вирусами (вирусом простого герпеса).

Таблица 3. Основные клинико-лабораторные

дифференциально-диагностические признаки *N. gonorrhoeae*

Оцениваемые параметры	Гонококковая инфекция	Хламидийная инфекция	Урогенитальный трихомоноз	Бактериальный вагиноз	Урогенитальный кандидоз
Выделения из половых путей	Слизисто-гнойные или гнойные без запаха	Слизистые мутные или слизисто-гнойные без запаха	Серо-желтого цвета, пенистые с неприятным запахом	Гомогенные беловато-серые, с неприятным запахом	Белые, творожистые, сливкообразные, с кисловатым запахом
Гиперемия слизистых оболочек мочевого тракта	Часто	Преимущественно слизистой оболочки шейки матки	Часто	Редко	Часто
Зуд/жжение в области наружных половых органов	Часто	Редко	Часто	Редко	Часто
Дизурия	Часто	Часто	Часто	Редко	Редко
Диспареуния	Часто	Часто	Часто	Редко	Часто
pH вагинального экссудата	3,8 — 4,5	3,8 — 4,5	Может быть > 4,5	>4,5	3,0 — 3,8
Микроскопия	Грамотрицательные диплококки с типичными морфологическими и тинкториальными свойствами	Для верификации диагноза не проводится	Присутствие <i>T. Vaginalis</i>	Наличие «ключевых» клеток	Грибы <i>Candida</i> с преобладанием мицелия и почкующихся дрожжевых клеток
Культуральное исследование	<i>N. Gonorrhoeae</i>	<i>C. Trachomatis</i>	<i>T. Vaginalis</i>	Преобладание <i>G. Vaginalis</i> и облигатно-анаэробных видов	Рост колоний <i>Candida</i> в титре более 10 ³ КОЕ/мл

13. Цели лечения:

- купирование клинических симптомов;
- уменьшение частоты рецидивов и улучшение качества жизни пациентов;
- предупреждение развития осложнений;
- снижение риска инфицирования полового партнера;
- профилактика инфицирования новорожденного в родах.

14. Тактика лечения

14.1 Немедикаментозное лечение:

Режим 2.

Стол №15 (общий).

14.2. Медикаментозное лечение (см. табл. 4)

14.2.1. Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность назначения)

- Цефтриаксон (порошок для приготовления р-ра для в/в и в/м введения 250, 500 и 1000 мг);
- Цефиксим (таблетки 200, 400 мг);
- Спектиномицин (порошок для приготовления суспензии для в/м введения 2000 мг: фл. в компл. с растворителем);
- Цефотаксим (порошок для приготовления р-ра для в/в и в/м введения 500 и 1000 мг во флаконе)

14.2.2 Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения): нет.

Особые ситуации

Терапия сопутствующей хламидийной инфекции у больных гонореей

Пациенты, инфицированные гонореей, нередко бывают инфицированными *C. trachomatis*. В случае лабораторного подтверждения *C. trachomatis* как коинфекции, оправдано назначение азитромицина в терапии неосложненной гонореи в сочетании с неосложненным хламидиозом. Однако предпочтительным все же является назначение цефтриаксона и антибиотика из группы макролидов (препараты выбора) или доксициклина в соответствующих дозах [16,17,18].

Гонорея у детей

Гонококковая инфекция у детей встречается крайне редко. Наиболее частой причиной ее развития у детей, преимущественно в препубертатном и пубертатном возрасте является сексуальное насилие.

Таблица 4. Антибактериальная терапия гонококкового уретрита, эндоцервицита, проктита, фарингита, конъюнктивита

(взрослые и дети с массой тела > 45 кг)[6,7,8,9,10,11,12]:

Фармакологическая группа	МНН препарата	Форма выпуска	Дозировка	Кратность применения	Примечание
Антибактериальные препараты	Цефтриаксон (уровень – А); (препарат выбора)	порошок для приготовления р-ра для в/в и в/м введения 250, 500 и 1000 мг во флаконе	250 мг - уретрит, эндоцервицит, проктит, фарингит; 1000 мг – конъюнктивит.	в/м, однократно	Рекомендуемой и общепринятой тактикой лечения неосложненной гонореи нижних отделов мочеполовой системы является назначение АМП непосредственно во время первого визита пациента к врачу. При этом используются основные (выбора) схемы терапии, предусматривающие однократное применение антибиотика. Цефтриаксон в однократной в/м дозе 250 мг обеспечивает высокую и стойкую бактерицидную концентрацию в крови. Цефтриаксон является эффективным и безопасным препаратом для лечения неосложненной гонореи любой локализации (99,2% эффективность в терапии неосложненного уретрита и проктита; 98,9% - в терапии фарингита) [13,14]. Системную антибактериальную терапию можно сочетать с промыванием пораженного глаза стерильным физиологическим раствором [15].
	Цефиксим однократно (уровень - А); (препарат выбора)	таблетки 200, 400 мг	400 мг	внутри, однократно	В опубликованных клинических исследованиях [13,14] эффективность цефиксима в дозе 400 мг перорально при неосложненной гонорее нижних отделов мочеполовых путей и гонококковой инфекции прямой кишки составила 97,5%, а при фарингите - 92,3%.
	Спектиномицин (альтернативный препарат)	порошок для приготовления суспензии для в/м введения 2000 мг: фл. в компл. с растворителем	2000 мг	в/м, однократно	Имеются сведения [13], свидетельствующие о его высокой эффективности (98,2%) в терапии неосложненной уrogenитальной и аноректальной гонореи, однако его эффективность в лечении гонорейного фарингита не высока (51,8%). К недостаткам относится необходимость парентерального применения. Спектиномицин является препаратом выбора при лечении пациентов с непереносимостью цефалоспоринов или аллергией на эти АМП.
	Другие цефалоспорины III поколения (кроме цефтриаксона и цефиксима). например – Цефотаксим (альтернативный препарат)	порошок для приготовления р-ра для в/в и в/м введения 500 и 1000 мг во флаконе	500 мг	в/м, однократно.	Цефалоспорины (третьего поколения), безопасны и очень эффективны: цефотаксим, цефоперазон, цефтазидим. Однако эффективность применения данных инъекционных цефалоспоринов в терапии неосложненной уrogenитальной и аноректальной гонорее не превышает таковой эффективности цефтриаксона, а их доказанная эффективность применения в терапии гонококкового фарингита по сравнению с цефтриаксоном является менее определенной [13,14].

Самым распространенным клиническим проявлением *N. Gonorrhoeae* у девочек до подросткового периода является вагинит. Воспалительные заболевания органов малого таза, вызванные *N. Gonorrhoeae* у детей встречаются значительно реже, чем у взрослых. У детей, подвергшихся сексуальному насилию, распространенными формами инфекции являются гонококковый проктит и фарингит, которые часто протекают бессимптомно.

Как указывалось ранее, для терапии гонореи у детей с массой тела более 45 кг следует использовать основные и альтернативные схемы терапии, рекомендованные для лечения гонореи у взрослых. Для терапии неосложненного гонококкового вульвовагинита, эндоцервицита, уретрита, фарингита и проктита у детей с массой тела менее 45 кг используют основную схему выбора:

Цефтриаксон 125 мг в/м однократно.

При непереносимости к антибиотикам цефалоспоринового ряда в качестве альтернативного антибиотика может использоваться:

Спектиномицин в/м в дозе 40 мг/кг массы тела однократно. Максимальная доза - 2,0 г.

В то же время эта схема может оказаться недостаточно эффективной при лечении гонококкового фарингита.

Цефтриаксон является антибиотиком выбора для терапии любых форм гонореи у детей. Другой антибиотик из группы цефалоспоринов третьего поколения цефотаксим может применяться только для лечения гонококкового конъюнктивита. Контрольное культуральное исследование для подтверждения выздоровления после завершения лечения:

- не проводится, если в терапии гонореи у детей использовался цефтриаксон,
- проводится обязательно, если использовался спектиномицин – из-за его недостаточной эффективности.

Все дети должны быть обязательно обследованы на сифилис и хламидийную инфекцию.

Гонококковая инфекция у новорожденных

Инфекция, вызванная *N. Gonorrhoeae* у новорожденных возникает в результате контакта новорожденного с гнойным экссудатом шейки матки во время прохождения через родовые пути. Чаще болезнь протекает остро и проявляется клиническими симптомами уже на 2-5 сутки после рождения.

Распространенность гонореи у новорожденных коррелирует с распространенностью гонореи среди беременных, степени охвата их скринингом на инфекцию.

Наиболее тяжелыми проявлениями гонококковой инфекции у новорожденных являются офтальмобленнорея и сепсис, включая такие осложнения как артрит и менингит. К другим, менее тяжелым формам гонореи у новорожденных относятся вагинит, уретрит, ринит.

Гонококковый конъюнктивит новорожденных

Несмотря на редкую встречаемость гонококкового конъюнктивита, новорожденных его своевременная терапия является особенно актуальной задачей, поскольку это заболевание может приводить к перфорации роговицы, а в конечном итоге – к полной потере зрения.

Новорожденные, которым не проводилась профилактика конъюнктивита в родильном доме и матери которых во время беременности не проходили медицинское обследование, относятся к группе повышенного риска развития офтальмобленнореи. В данную группу входят также те новорожденные, матери которых имеют в анамнезе ИППП, или злоупотребляют наркотиками.

Предварительный диагноз гонококкового конъюнктивита новорожденных, основанный на обнаружении в мазках отделяемого из конъюнктивы внутриклеточных грамтрицательных диплококков, является основанием для назначения эмпирической терапии. Целесообразность эмпирической терапии должна подтверждаться последующим обязательным выделением *N. Gonorrhoeae* из соответствующего клинического материала с определением чувствительности выделенных штаммов *N. Gonorrhoeae* к АМП. Одновременно эти новорожденные должны быть обследованы на *C. trachomatis*.

Превентивная терапия гонореи может быть рекомендована новорожденным из группы повышенного риска, а также новорожденным с конъюнктивитом, у которых в мазках отделяемого из конъюнктивы не обнаруживаются гонококки.

Рекомендованные схемы:

Цефтриаксон в/м или в/в из расчета 25-50 мг/кг массы тела однократно. Максимальная доза препарата - 125 мг.

Проведение системной терапии цефтриаксоном у новорожденных с гонококковым конъюнктивитом не требует одновременного использования топического антибиотика, а назначение только местных форм АМП неэффективно.

При отсутствии клинического улучшения необходимо провести лабораторное обследование на наличие сопутствующей инфекции, вызванной *C. trachomatis* как у новорожденного, так и у его матери. Матери новорожденных больных гонореей, а также их половые партнеры должны пройти обследование, а при необходимости – и лечение в соответствии с рекомендациями по терапии гонореи у взрослых.

Превентивная терапия новорожденных, матери которых больны гонореей

Новорожденным при отсутствии у них симптомов гонококковой инфекции, рожденных от матерей, больных гонореей и не получавших специфического лечения, следует провести превентивную терапию.

Рекомендованные схемы:

Цефтриаксон в/м или в/в из расчета 25-50 мг/кг массы тела однократно. Максимальная доза препарата – 125 мг.

Дополнительного наблюдения за новорожденными, получившими превентивную терапию не требуется. И маму и новорожденного необходимо обследовать на *C. trachomatis*.

Матери новорожденных, больные гонореей и их половые партнеры должны пройти обследование, а при необходимости – лечение в соответствии с рекомендациями по терапии гонореи у взрослых.

Профилактика конъюнктивита новорожденных

Оптимальным методом профилактики инфекций, вызванных *C. trachomatis* и *N. Gonorrhoeae* у новорожденных является своевременное их выявление и лечение у беременных женщин. Новорожденным, родившимся от материей не обследованных на гонорею во время беременности проводятся профилактические мероприятия, включающие обработку очагов.

Каждый из рекомендуемых профилактических режимов позволяет предупредить развитие гонококкового конъюнктивита новорожденных. Рекомендованные средства профилактики:

Сульфацил-натрия 30% раствор однократно

или

Эритромицин 0,5% глазная мазь однократно

или

тетрациклин 1% глазная мазь однократно

или

нитрат серебра 1% водный раствор однократно

Следует обработать оба глаза новорожденного сразу после родов. Если профилактика не была произведена в родильном зале, то ее обязательно следует провести в последующем как можно в более ранние сроки. При этом профилактика конъюнктивита осуществляется как детям, родившимся естественным путем, так и детям, родившимся путем кесарева сечения. Наиболее предпочтительным считается использование одноразовых пипеток или ампул.

14.3 Другие виды лечения: нет.

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне: нет.

14.3.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне: нет

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи: нет

14.4. Хирургическое вмешательство: не проводится.

14.4.1 хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях – нет.

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях – нет.

14.5. Профилактические мероприятия

- Диспансерное обследование больных гонореей в течение 60 дней после лечения;
- Своевременное выявление половых контактов и привлечение к обследованию и лечению;
- Обследование членов семьи;

- исключение беспорядочных половых связей в последствие;
- Массовая профилактическая пропаганда, предусматривающая понятие личной и общественной профилактики ИППП через средства массовой информации, памятки и мультимедийные программы;
- Индивидуальные консультации и профилактические беседы с родителями и учащимися старших классов по вопросам межличностных отношений, полноценной информации о сексуальных отношениях, последствий раннего начала половой жизни, нежелательной беременности, разъяснение правил безопасного секса (применение презерватива);
- В кабинетах приема врачей дерматовенерологов, акушер-гинекологов, урологов, кабинетах профилактических осмотров на предприятиях, учебных организациях консультирование по способам предотвращения или снижения риска инфицирования гонококковой инфекцией и другими ИППП;
- Подготовка волонтеров, учащихся образовательных учреждений для проведения бесед о безопасном поведении и распространении литературы информационно-образовательного характера по вопросам профилактики ИППП [1].

14.6. Дальнейшее ведение

- контроль излеченности в течение не менее 1 месяца;
- при подтверждении регресса клинических симптомов и отрицательных лабораторных результатах снятие с учета.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения

- эрадикация возбудителя из организма;
- отсутствие клинических симптомов заболевания;
- отсутствие рецидивов;
- отсутствие осложнений.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных

1) Батпенова Г.Р. д.м.н., главный внештатный дерматовенеролог МЗ РК, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии АО «Медицинский университет Астана».

12) Баев А.И. к.м.н., с.н.с. РГП на ПХВ «Научно-исследовательский кожно-венерологический институт» МЗ РК.

3) Джетписбаева З.С. к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии АО «Медицинский университет Астана».

4) Джулфаева М.Г. главный врач РГП на ПХВ «Научно-исследовательский кожно-венерологический институт» МЗ РК.

5) Ахмадьяр Н.С. – д.м.н., клинический фармаколог АО «Национальный научный центр материнства и детства»

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

18. Рецензент: Нурушева С.М., д.м.н., заведующая кафедрой кожных и венерических болезней РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова».

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы

- 1) Европейское руководство по ведению больных по ЗППП.-2001 г.- Журнал 12.-№3- 111 с.
- 2) Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем и уrogenитальными инфекциями. Москва. -2011 г.- с.- 109
- 3) Jephcott A.E. Microbiological diagnosis of gonorrhoeae. // Genitourin Med 1997;73:245-252.
- 4) World Health Organization. STD Treatment Strategies. WHO/VDT/89.447.1989.p.30.
- 5) World Health Organization. Management of sexually transmitted diseases. WHO/UNAIDS 1997;WHO/GPA/94.1.Rev.1.
- 6) Burstein GR, Berman SM, Blumer JL, Moran JS. Ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated gonorrhea infection in adolescents: does the benefit outweigh the risk? // Clin Infect Dis 2002;35(suppl 2):S191–S199.
- 7) Dan M, Poch F, Sheinberg B. High prevalence of high-level ciprofloxacin resistance in Neisseria gonorrhoeae in Tel Aviv, Israel: correlation with response to therapy. // Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:1671–1673.
- 8) Aplasca de los Reyes MR, Pato-Mesola V, Klausner JD et al. A randomized trial of ciprofloxacin versus cefixime for treatment of gonorrhoea after rapid emergence of gonococcal ciprofloxacin resistance in the Philippines. // Clin Infect Dis 2001; 32:1313–1318.
- 9) Jones RB, Schwebke J, Thorpe EM Jr, Dalu ZA, Leone P, Johnson RB. Randomized trial of trovafloxacin and ofloxacin for single dose therapy of gonorrhea. Trovafloxacin Gonorrhea Study Group. // Am J Med 1998; 104:28–32.
- 10) Stoner BP, Douglas JM Jr, Martin DH et al. Single-dose gatifloxacin compared with ofloxacin for the treatment of uncomplicated gonorrhea: a randomized, double-blind, multicenter trial. // Sex Transm Dis 2001;28:136–142.
- 11) Robinson AJ, Ridgway GL. Concurrent gonococcal and chlamydial infection: how best to treat. // Drugs 2000; 59:801–813.

- 12) Tapsall J. Current concepts in the management of gonorrhoea. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3:147–157.
- 13) Moran JS, Levine WC. Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infections. // *Clin Infect Dis* 1995;20 Suppl 1:S47–S65.
- 14) Newman LM, Moran JS, Workowski KA. Update on the management of gonorrhea in adults in the United States. // *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 3:S84–101.
- 15) Haimovici R, Roussel TJ. Treatment of gonococcal conjunctivitis with single-dose intramuscular ceftriaxone. // *Am J Ophthalmol* 1989;107:511–4.
- 16) Patients infected with and treated for *Neisseria gonorrhoeae* in sexually transmitted disease clinics in the United States. // *Ann Intern Med* 2003;139:178–85.
- 17) Sathia L, Ellis B, Phillip S, et al. Pharyngeal gonorrhoea—is dual therapy the way forward? // *Int J STD AIDS* 2007;18:647–8.
- 18) Golden M, Kerani R, Shafii T, Whittington W, Holmes K. Does azithromycin co-treatment enhance the efficacy of oral cephalosporins for pharyngeal gonorrhea? Presented at: 18th International Society for STD Research (ISSTDR) Conference, London, UK, June 2009.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОФИТИИ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Дерматофитии

2. Код протокола:

3. Код (коды) МКБ-10

B35 Дерматофития

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АлСТ – аспартатаминотрансфераза

5. Дата разработки протокола: 2014 год.

6. Категория пациентов: взрослые и дети.

7. Пользователь протокола: дерматовенерологи, врачи общей практики/ терапевты/ педиатры.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Дерматофитии – инфекционные заболевания кожи, вызываемые грибами - дерматофитами (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*) [1,2].

9. Клиническая классификация дерматофитий: [2]

- микоз гладкой кожи;
- микоз волосистой части головы;
- микоз крупных складок;
- микоз кистей и стоп:
- сквамозно- гиперкератотическая форма;
- интертригинозная форма;
- дисгидротическая форма;
- острая форма.
- микоз ногтей:
 - дистальная форма;
 - поверхностная форма;
 - проксимальная форма;
 - тотально-дистрофическая форма.

10. Показания к госпитализации:

Показания к экстренной госпитализации: не проводится.

Показания к плановой госпитализации:

- неэффективность лечения на амбулаторном уровне;
- микоз волосистой части головы (дети);
- генерализация микоза иной локализации с распространением на волосистую часть головы (дети).

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- микроскопическое исследование соскобов с ногтей, чешуек с очагов гладкой кожи;
- осмотр под люминесцентной лампой Вуда;
- бактериологическое исследование соскобов с волос, ногтей, чешуек с очагов гладкой кожи.

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне: нет

- биохимический анализ крови (билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза).

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

- общий анализ крови.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые

на стационарном уровне

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- микроскопическое исследование соскобов с ногтей, чешуек с очагов гладкой кожи;
- осмотр под люминесцентной лампой Вуда.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: не проводится.

12. Диагностические критерии [2,3]:

12.1. Жалобы и анамнез

Жалобы:

- зуд;
- высыпания на гладкой коже, волосистой части головы;
- изменение ногтевых пластинок.

Анамнез заболевания:

- контакт с больным человеком;
- контакт с больным животным;
- посещением общественных бань, саун;
- несоблюдение правил личной гигиены (ношение чужой обуви).

12.2. Физикальное обследование:

Дерматофитии волосистой части головы:

- эритематозные округлые очаги с четкими контурами;
- инфильтрированные округлые очаги;
- чешуйки;
- корки;
- пузырьки;
- пустулы;
- обламывание волос.

Дерматофитии гладкой кожи:

- четкие границы;
- периферический рост;
- кольцевидная форма с воспалительным валиком по периферии;
- разрешение воспалительных явлений в центре;
- отрубевидное шелушение.

Дерматофитии кистей и стоп:

- эритема;
- отрубевидное или муковидное шелушение;
- мацерация рогового слоя;
- эрозии;
- поверхностные или глубокие трещины;
- пузырьки или пузыри;
- поражение ногтевых пластинок.

Дерматофитии ногтевых пластинок:

- дистальная форма – очаг локализуется в области свободного края ногтя, пластинка теряет прозрачность, становится белесой или желтой, формируется подногтевой гиперкератоз;
- поверхностная форма – поражается только дорсальная поверхность ногтя, появляются пятна и полосы, белого затем желтого цвета, ногтевая пластинка становится шероховатой и рыхлой;
- проксимальная форма – в области полулуния появляются пятна белого цвета, которые постепенно продвигаются к свободному краю, возможен онихолизис;
- тотально - дистрофическая форма - ногтевая пластинка желтовато-серого цвета, поверхность неровная, выраженный подногтевой гиперкератоз.

12.3. Лабораторные исследования:

Микроскопическое исследование соскобов с ногтей, чешуек с очагов гладкой кожи:

- обнаружение нитей мицелия, спор грибов.

Бактериологическое исследование соскобов с ногтей, чешуек с очагов гладкой кожи:

- рост колоний патогенных грибов.

12.4. Инструментальные исследования:

Обзор под люминесцентной лампой Вуда: наличие люминесцентного свечения.

12.5. Показания для консультации специалистов

- консультация терапевт/ВОП/педиатр (при наличии сопутствующей патологии органов пищеварения).

12.6. Дифференциальный диагноз

Таблица 1. Дифференциальная диагностика дерматофитии волосистой части головы

Критерии	Дерматофитии волосистой части головы	Псориаз	Себорейный дерматит
Жалобы	Нет жалоб. При инфильтративно - нагноительных формах - недомогание, слабость, головная боль, повышение температуры	Зуд	Зуд
Морфологические элементы	Бляшки насыщенно- красного цвета, инфильтрированные, отечные, покрыты асбестовидными серыми чешуйками в виде «муфточки» у корня волоса. Единичные, глубокие, инфильтративные очаги застойно-красного цвета, покрыты массивными слоистыми гнойными корками. При сжатии очага из пораженных фолликулов выделяется гной.	Псориатические папулы и бляшки розового цвета округлой формы, с серебристо- белым шелушением, с локализацией на границе гладкой кожи и волосистой части головы. Поражение носит локальный характер	Желтовато-красные жирные, шелушащиеся эритематозные пятна и папулы с нечеткими границами, мокнутие, жирные липкие желтоватые корочки, трещинки. Поражение носит диффузный характер
Изменение волос	Обламывание волос на разных уровнях (6-8 мм, у корня волоса - «черные точки»)	Не наблюдается	При длительном течении наблюдается поредение волос в лобно- теменной области
Лимфатические узлы	Увеличены шейные лимфатические узлы	Не увеличены	Не увеличены
Дерматологические симптомы	Симптом «медовых сот» (при инфильтративно-нагноительных формах)	Псориатическая триада	Нет
Этиологический фактор	Дерматофиты	Нет	Грибы рода Малассезия
Дополнительные методы диагностики	Свечение под люминесцентной лампой Вуда (зеленоватое свечение при микроспории)	Нет	Нет
Окружающая кожа	Не изменена. При инфильтративно- нагноительных формах могут быть аллергические высыпания	Псориатические папулы и бляшки в области локтевых и коленных суставов, кожи туловища	Мелкие точечные фолликулярные узелки, желтовато - розового цвета, покрыты жирными чешуйками, в «себорейных зонах», очаги склонны к слиянию с образованием кольцевидных фигур.
Течение	Постоянное	Хроническое, склонное к рецидивам	Хроническое, склонное к рецидивам

Таблица 2. Дифференциальный диагноз дерматофитии гладкой кожи

Критерии	Дерматофитии гладкой кожи	Экзематид	Псориаз
Жалобы	Нет	Зуд	Зуд
Морфологические элементы	Очаги округлой или овальной кольцевидной формы. По периферии прерывистый валик образованный эритемой инфильтрацией, корочками, везикулами в центре шелушение. При слиянии образуются очаги с полициклическими фестончатыми очертаниями.	Пятна различных размеров. округлой или овальной формы, розовато-красного цвета. Шелушение доходит до границы здоровой кожи. По периферии очага каемка отслаивающегося эпидермиса.	Папулы и бляшки розовато-красного цвета с четкими границами, покрыты серебристо-белыми чешуйками.
Шелушение	Отрубевидное	Отрубевидное или мелкопластинчатое	Мелкопластинчатое
Типичная локализация	Крупные складки, кожа туловища и конечностей	Кожа туловища и конечностей, реже лицо	Волосистая часть головы, локтевые и коленные суставы
Дерматологические симптомы	Нет	Симптом «скрытого шелушения» - появление серозного экссудата после поскрабливания очага скальпелем.	Псориагическая триада: при поскрабливании папула приобретает серебристо-белый цвет (симптом «стеаринового пятна»), затем обнаруживается гладкая поверхность (симптом «терминальной пленки») и точечное кровотечение (симптом «кровавой росы»)
Этиологический фактор	Дерматофиты	Нет	Нет
Течение	Постоянное	Хроническое, склонное к рецидивам	Хроническое склонное к рецидивам

Таблица 3. Дифференциальный диагноз дерматофитии ногтей

Критерии	Дерматофитии ногтей	Псориаз ногтей	Экзема ногтей
Клиническая форма	Дистальная; Проксимальная; Поверхностная; Тотально- дистрофическая	Дистальная	Проксимальная
Цвет ногтевой пластинки	Желтоватые, ярко- желтые, серые пятна и полосы	От желтого до черного	Грязно- серый
	Изменение цвета ногтевой пластинки, изменение формы ногтя, разрушение, крошение ногтя	Множественные, точечные, глубокие вдавления на ногтевой пластинки. Отделение свободного края от ногтевого ложа, просвечивающаяся розовая полоска, окаймляющая пораженную часть ногтя. Уплотнение ногтевого валика у измененного дистального края пластины	Поперечные борозды, мелкие, точечные, беспорядочно расположенные поверхностные вдавления. Ноготь отделяется от ногтевого ложа
Окружающая кожа	Не поражается, за исключением кандидозного онихомикоза	Не поражается, за исключением артропатического псориаза	В период обострения поражаются околоногтевые валики в виде гиперемии, пузырьков, эрозий, чешуек, корочек
Течение	Многолетнее постоянное, при кандидозном онихомикозе - волнообразное	Хроническое с периодами рецидивов и ремиссий	Хроническое с периодами рецидивов и ремиссий
Этиологический фактор	Дерматофиты	Отсутствует	Отсутствует

13. Цели лечения:

- элиминация возбудителя.

14. Тактика лечения.

14.1. Немедикаментозное лечение.

Режим №1 (общий).

Стол №15 (общий).

14.2. Медикаментозное лечение [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

Этиотропная терапия:

Дерматофитии волосистой части головы:

- тербинафин (уровень доказательности А), перорально (после еды) 1 раз в сутки, курс 4-6 недель:

взрослым и детям с массой тела > 40 кг по 250 мг/сутки;

детям с массой тела от 20 до 40 кг по 125 мг в сутки;

детям с массой тела < 20 кг по 62,5 мг в сутки.

- итраконазол (уровень доказательности – А) перорально (после еды) 1 раз в сутки курс 4-6 недель:

взрослым по 200 мг;

детям с 12 лет из расчета 5 мг на 1 кг массы тела.

- флуконазол (уровень доказательности – В) перорально (после еды) 1 раз в сутки, курс 4-6 недель:

взрослым по 100-200 мг;

детям по 3-5 мг на 1 кг массы тела.

Дерматофитии гладкой кожи, кистей и стоп:

- итраконазол, перорально (после еды) по схеме (взрослым и детям старше 12 лет):

200 мг в сутки в течение 7 дней;

затем по 100 мг/сутки в течение 1-2 недели.

- тербинафин, перорально (после еды) 1 раз в сутки, курс 3-4 недель:

взрослым по 250 мг;

детям с массой тела > 40 кг по 250 мг/сутки;

детям с массой тела от 20 до 40 кг по 125 мг в сутки;

детям с массой тела < 20 кг по 62,5 мг в сутки.

- флуконазол, перорально (после еды) 1 раз в неделю, курс 3-4 недели:

взрослым по 150 мг;

детям по 5 мг на 1 кг массы тела.

Десенсибилизирующая терапия (при эритеме, мокнущих, наличии пузырей):

● кальция глюконат (уровень доказательности - D), внутривенно, внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней:

взрослые по 10,0 мл 10% раствора

● натрия тиосульфат (уровень доказательности - D), внутривенно 1 раз в сутки в течение 10 дней:

взрослые по 10,0 мл 30% раствора.

Антигистаминные препараты (при эритеме, зуде, мокнущих, наличии пузырей):

● хлоропирамина гидрохлорид (уровень доказательности D) перорально 2-3 раза в сутки, курс 10-15 дней:

взрослые по 0,025 г.

● клемастин (уровень доказательности D) перорально, 2 раза в сутки, курс 10-15 дней:

взрослые по 0,001 г.

● мебгидролин (уровень доказательности D) перорально, 2-3 раза в сутки, курс 10-15 дней:

взрослые по 0,1 г.

Дерматофитии ногтей:

● тербинафин перорально (после еды):

взрослым и детям с массой тела > 40 кг по 250 мг/сутки;

детям с массой тела от 20 до 40 кг по 125 мг в сутки;

детям с массой тела < 20 кг по 62,5 мг в сутки;

Длительность курса лечения:

при онихомикозе кистей – 2-3 месяца;

при онихомикозе стоп – 3-4 месяцев.

● итраконазол (взрослым) перорально (после еды) по схеме:

1 пульс: по 200 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней с 3-х недельным перерывом.

Кратность пульсов:

при онихомикозе кистей 3-4 пульса;

при онихомикозе стоп – 4-5 пульсов;

● флуконазол перорально (после еды):

взрослые по 150 мг 1 раз в неделю;

дети 3-5 мг на кг массы тела 1 раз в неделю.

Длительность курса лечения:

до полного отрастания здоровой пластинки (6-12 месяцев);

- кетоконазол (взрослые) перорально (после еды), 1 раз в сутки по схеме:
по 400 мг в первый день;
далее по 200 мг до полного отрастания здоровых ногтей.

Длительность курса лечения:

при онихомикозе кистей 4-6 месяцев;

при онихомикозе стоп – 12-18 месяцев.

Наружная терапия:

Дерматофития волосистой части головы:

- сбривание волос 1 раз в 7-10 дней;

При инфильтративно-нагноительных формах:

- 10% ихтиоловая мазь на 8-10 часов

При отсутствии явлений эксудации назначение местных антимикотиков:

- кетоконазол (мазь, крем) 1-2 раза в сутки;
- изоконазол (крем) 1-2 раза в сутки;
- клотримазол (крем, мазь) 2 раза в сутки;
- нафтифин (крем, раствор) 2 раза в сутки;
- тербинафин (крем) 2 раза в сутки;
- оксиконазол (крем) 1-2 раза в сутки;
- миконазол (крем) 2 раза в сутки;
- эконазол (крем) 2 раза в сутки;
- сертаконазол (крем) 2 раза в сутки;
- бифоназол (крем, раствор) 2 раза в сутки.

Длительность курса местной антимикотической терапии 4-6 недель.

Местная терапия (антисептики):

- йод, спиртовая настойка 2% 2 раза в сутки

Дерматофития гладкой кожи, кистей и стоп:

Местная терапия комбинированными препаратами (1- 2 недели):

при наличии мокнутия, эритемы, эксудации, везикуляции:

- изоконазол нитрат + дифлукортолон валерат крем, мазь;

при присоединении вторичной инфекции:

- бетаметазон дипропионат + клотримазол + гентамицина сульфат крем, мазь;

при сквамозных формах:

- кетоконазол (мазь, крем) 1-2 раза в сутки;
- изоконазол (крем) 1-2 раза в сутки;
- клотримазол (крем, мазь) 2 раза в сутки;
- нафтифин (крем, раствор) 2 раза в сутки;
- тербинафин (спрей, крем) 2 раза в сутки;
- оксиконазол (крем) 1-2 раза в сутки;
- миконазол (крем) 2 раза в сутки;
- эконазол (крем) 2 раза в сутки;
- сертаконазол (крем) 2 раза в сутки;
- бифоназол (крем, раствор) 2 раза в сутки.

Длительность курса местной антимикотической терапии 2 - 4 недели.

Местные антисептики:

- йод, спиртовая настойка 2% 2 раза в сутки, 2-4 недели

Дерматофития ногтей:

При поражении единичных ногтей с дистального или боковых краев на $1/3 - 1/2$ пластины:

- ногтевые чистки;
- наружные противогрибковые препараты:

бифоназол крем до полного удаления инфицированных участков ногтей 1 раз в сутки в течение 10-20 дней;

После удаления пораженных участков ногтя (до полного отрастания здорового ногтя):

- кетоконазол (мазь, крем) 1-2 раза в сутки;
- изоконазол (крем) 1-2 раза в сутки;
- клотримазол (крем, мазь) 2 раза в сутки;
- нафтифин (крем, раствор) 2 раза в сутки;
- тербинафин (крем) 2 раза в сутки;
- оксиконазол (крем) 1-2 раза в сутки;
- миконазол (крем) 2 раза в сутки;
- эконазол (крем) 2 раза в сутки;
- сертаконазол (крем) 2 раза в сутки;
- бифоназол (крем, раствор) 2 раза в сутки;
- циклопирокс (крем, раствор) 2 раза в сутки.

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность назначения)

- тербинафин таблетки 250 мг;
- итраконазол капсулы 100 мг;
- кетоконазол таблетки 200 мг;
- флуконазол капсулы 50 мг, 100 мг, 150 мг;
- натрия тиосульфат раствор 30% 10 мл;
- кальция глюконат раствор 10% 10 мл;
- хлорапирамина гидрохлорид таблетки 25 мг;
- мебгидролин таблетки 0,1;
- клемастин таблетки 10 мг;
- клотримазол 1% крем, 2% мазь;
- миконазол 2% крем;
- изоконазол 1% крем;
- оксиконазол 1% крем;
- тербинафин 1% крем, 1% спрей;
- нафтифин 1% крем, раствор;
- эконазол крем 1%;
- сертаконазол крем 2%;
- кетоконазол 2% крем; 2% мазь;
- бифоназол 1% крем, раствор;
- циклопирокс 1% крем, 8% раствор;
- ихтиоловая мазь 10%;
- йод, спиртовая настойка 2%;
- изоконазол нитрат+дифлукортолон валерат крем, мазь;
- бетаметазон дипропионат+клотримазол+гентамицин сульфат крем, мазь.

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности назначения): нет.

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность назначения)

- тербинафин таблетки 250 мг;
- итраконазол капсулы 100 мг;
- кетоконазол таблетки 200 мг;
- флуконазол капсулы 50 мг, 100 мг, 150 мг;

- натрия тиосульфат раствор 30% 10 мл;
- кальция глюконат раствор 10% 10 мл;
- хлорапирамина гидрохлорид таблетки 25 мг;
- мебгидролин таблетки 0,1;
- клемастин таблетки 10 мг;
- клотримазол 1% крем, 2% мазь;
- миконазол 2% крем;
- изоконазол 1% крем;
- оксиконазол 1% крем;
- тербинафин 1% крем, 1% спрей;
- нафтифин 1% крем, раствор;
- эконазол крем 1%;
- сертаконазол крем 2%;
- кетоконазол 2% крем; 2% мазь;
- бифоназол 1% крем, раствор;
- циклопирокс 1% крем, 8% раствор;
- ихтиоловая мазь 10%;
- йод, спиртовая настойка 2%;
- изоконазол нитрат+дифлукортолон валерат, мазь;
- бетаметазон дипропионат+клотримазол+гентамицин сульфат крем, мазь.

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности назначения): нет.

14.3 Другие виды лечения: нет

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне: физиотерапевтические методы лечения:

14.3.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне: физиотерапевтические методы лечения:

- УВЧ;
- УФО.

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи: не проводится.

14.4 Хирургическое вмешательство: не проводится

14.4.1 хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях-

14.4.2 хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях

14.5 Профилактические мероприятия.

- соблюдение правил личной гигиены (ношение чужой обуви, повышенная потливость);

- своевременная санация микотического очага (трещина ногтя или межпальцевого промежутка).

14.6. Дальнейшее ведение:

При поражении волосистой части головы (трехкратно в течение 3-х месяцев после лечения) [3, 15]:

- микроскопическое исследование соскоба кожи на грибок;
- осмотр под люминесцентной лампой Вуда.

При поражении гладкой кожи (в течение одного месяца после лечения):

- микроскопическое исследование соскоба кожи на грибок (двукратно, с интервалом десять – пятнадцать дней) [3,15].

При поражении ногтевых пластинок (1 раз в 3 месяца в течение 1 года) [3]:

- микроскопическое исследование ногтевой пластинки на грибок.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

- элиминация возбудителя;
- регресс клинических симптомов заболевания;
- отсутствие рецидивов.

ІН.ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

16. Список разработчиков протокола с указанием квалифицированных данных

- 1) Батпенова Г.Р. д.м.н., профессор, главный внештатный дерматовенеролог МЗСР РК, АО «Медицинский университет Астана», заведующая кафедрой дерматовенерологии;
- 2) Котлярова Т.В. – д.м.н., АО «Медицинский университет Астана», доцент кафедры дерматовенерологии;
- 3) Джетписбаева З.С. – к.м.н., АО «Медицинский университет Астана», доцент кафедры дерматовенерологии;
- 4) Баев А.И. – к.м.н., РГП «КазНИКВИ»;
- 5) Ахмадьяр Н.С. – д.м.н., АО «ННЦМД» клинический фармаколог.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Резидент: Валиева С.А. – д.м.н., заместитель директора филиала АО «КазМУНО» в г.Астана.

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики и/или лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

- 1) Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. Руководство для практикующих врачей под ред. А.А. Кубановой. – Москва, изд-во «Литтерра». – 2005.- С. 248-265.
- 2) Кожные и венерические болезни: Рук-во для врачей / Под ред. Ю.К.Скрипкина, В.Н.Мордовцева. – М.: Медицина, 1999. – Т.2.- 878 с.
- 3) Клинические рекомендации. Дерматовенерология //Под ред. А.Кубановой.- М.: ДЭКС-Пресс.- 2007.- С.21-35.4) Федеральные клинические рекомендации по ведению больных микозами стоп и кистей. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Москва -2013.С.17.
- 1) Novel, single-dose, topical treatment of tinea pedis using terbinafine: results of a dose-finding clinical trial. de Chauvin MF, Vigiúé-Vallanet C, Kienzler JL, Larnier C. // Mycoses. 2008 Jan;51(1):1-6.
- 5) Pulse itraconazole vs. continuous terbinafine for the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis in patients with diabetes mellitus. Gupta AK, Gover MD, Lynde CW. // J. Eur Acad Dermatol Venereol. 2006 Nov;20(10):1188-93.
- 6) Synergistic effects of tetrandrine on the antifungal activity of topical ketoconazole cream in the treatment of dermatophytoses: a clinical trial. Shi JP, Zhang H, Zhang ZD, Zhang GH, Gao AL, Xiang SB. // Chin J. Integr Med. 2011 Jul;17(7):499-504. Epub 2011 Jul 3.
- 7) Therapeutic options for the treatment of tinea capitis: griseofulvin versus fluconazole. Dastghaib L, Azizzadeh M, Jafari P. J. Dermatolog Treat. 2005 Feb;16(1):43-6. Mycoses. 2002 Apr;45(3-4):91-6.
- 8) Clinical comparison of the efficacy and tolerability of once daily Canesten with twice daily Nizoral (clotrimazole 1% cream vs. ketoconazole 2% cream) during a 28-day topical treatment of interdigital tinea pedis. // J. Int Med Res. 1982;10(1):28-31.
- 9) 2% Miconazole nitrate powder in aerosol spray form: its efficacy in treating tinea pedis. Shellow WV. // Mycoses. 2006 May;49(3):236-41.
- 10) A comparative clinical study between 2 weeks of luliconazole 1% cream treatment and 4 weeks of bifonazole 1% cream treatment for tinea pedis. Watanabe S, Takahashi H, Nishikawa T, Takiuchi I, Higashi N, Nishimoto K, Kagawa S, Yamaguchi H, Ogawa H. // MMW Munch Med Wochenschr. 1975 Apr 18;117(16):687-92.
- 11) Econazole nitrate. In vitro tests and clinical trial]. [Article in German] Dorn M, Scherwitz C, Lentze I, Plewig G. // Cutis. 1994 Jul;54(1):43-4.
- 12) Oxiconazole nitrate lotion, 1 percent: an effective treatment for tinea pedis. Pariser DM, Pariser RJ. // J. Drugs Dermatol. 2011 Nov;10(11):1282-8.
- 13) A randomized, double-blind, vehicle-controlled efficacy and safety study of naftifine 2% cream in the treatment of tinea pedis. Parish LC, Parish JL, Routh HB, Fleischer AB Jr, Avakian EV, Plaum S, Hardas B.

14) Постановление Правительства Республики Казахстан № 89 от 17.01.2012 г. Санитарные правила «Санитарно-эпидемиологические требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по предупреждению паразитарных заболеваний».

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

КРАПИВНИЦА

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Крапивница

2. Код протокола:

3. Код (коды) МКБ X

L 50 Крапивница

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

МНН – международное непатентованное название

мл – миллилитр

мг – миллиграмм

5. Дата разработки протокола: 2014 год.

6. Категория пациентов: взрослые, дети.

7. Пользователи протокола: аллергологи, дерматовенерологи, врачи общей практики/ педиатры/ терапевты.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Крапивница – кожное заболевание, которое характеризуется появлением на коже (реже на слизистых оболочках) ограниченных эритематозных или белых зудящих уртикарных высыпаний (волдырей) различного размера и формы, не оставляющих после своего исчезновения следов, сопровождающихся зудом. Крапивница может сопровождаться ангионевротическим отеком [1,2,3].

9. Клиническая классификация:

Клиническая классификация крапивницы [1,2,3]:

По течению:

- острая (до 6 недель);
- хроническая.

По предрасположенности:

- наследственная;

- приобретенная.

По возрасту:

- детская;
- крапивница взрослых.

По этиологическому фактору:

- физическая
- идиопатическая;
- другие виды крапивницы.

По клинико-иатогенетическим вариантам:

- аллергический вариант;
- псевдоаллергический вариант.

10. Показания к госпитализации с указанием типа госпитализации:

Показания к экстренной госпитализации:

- ангионевротический отек в области гортани;
- анафилактические реакции.

Показания к плановой госпитализации:

- острая крапивница;
- неэффективность проводимой терапии в амбулаторных условиях в течение 10 дней.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- исследование кала на гельминты;
- определение Ig E (общий) в сыворотке крови методом ИФА;

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- биохимический анализ крови (определение глюкозы, общего белка, холестерина, креатинина, мочевины);
- микроскопическое исследование соскоба кожи на грибы;
- бактериологическое исследование (фекалий, дуоденального содержимого, материала со слизистых ротоглотки и других очагов хронической инфекции);
- обнаружение антител к антигенам токсокары, эхинококка, трихинеллы и/или других паразитов методом ИФА;
- эзофагогастродуоденоскопия;
- дуоденальное зондирование с посевом желчи;
- аллерготесты *in vivo* (определение содержания аллерген-специфических IgE) и *in vitro* (кожные и провокационные пробы, в период полной ремиссии)

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- исследование кала на гельминты.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- биохимический анализ крови (определение билирубина, АЛТ, АСТ).

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне: не проводятся.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: контроль АД, ЧСС, дыхания с целью исключения развития шока.

12. Диагностические критерии [2,3,4,5]

12.1 Жалобы и анамнез:

Жалобы:

- внезапное появление высыпаний в виде отечных ярко-красного цвета волдырей, возвышающихся над уровнем кожи, сливающихся в крупные бляшки неправильной формы, часть элементов остается ограниченной (при острой крапивнице);
- волдыри (иногда через несколько минут), исчезающие бесследно;
- папулы (при хронической крапивнице);
- внезапное появление ограниченного отека кожи и подкожно-жировой клетчатки (отек Квинке);
- внезапное появление зуда, жжения, озноба или чувства жара, удушья;
- нарушение общего состояния: лихорадка (крапивная лихорадка);
- охриплость голоса, одышка.

Анамнез:

- наличие ранее перенесенных отека Квинке, эпизодов крапивницы;
- непереносимость (аллергические реакции в различных вариантах проявлений) продуктов бытовой химии, лекарственных препаратов, пищевых продуктов растительного и животного происхождения, косметических средств.

12.2 Данные физикального обследования:

Эфемерные экссудативные бесполосные элементы/волдыри:

- отечные, плотные, ярко-розового цвета;
- приподнимающиеся над уровнем кожи;
- различных размеров (диаметром от 0,5 до 10-15 см);
- различных очертаний (округлых, крупнофестончатых и др.);
- нередко с зоной побледнения в центре.

Ограниченный отек кожи (гигантская крапивница, острый ограниченный отек Квинке):

- слизистых оболочек (язык, гортань, конъюнктивы глаз, носоглотка), лица (губы, щеки, веки и др.) и/или половых органов;
- кожа и слизистые становятся плотноэластической консистенции, белого, реже розового цвета, отсутствием субъективных ощущений.

12.3. Лабораторные исследования [5, 6, 7, 8, 9, 10]:

Общий анализ крови: эозинофилии.

ИФА крови: обнаружение повышенного уровня общего IgE и специфических IgE к причинно-значимым аллергенам в сыворотке крови.

12.4. Инструментальные исследования:

Скарификационные пробы с аллергенами: положительные результаты на определенные аллергены.

12.5 Показания для консультации специалистов:

12.6. Дифференциальный диагноз [1,2, 5, 6, 7, 8, 9, 10]:

Таблица 1. Основные клиничко-лабораторные дифференциально-диагностические признаки крапивницы

Критерии	Крапивница	Уртикарный васкулит	Токсикодермии	Герпетиформный дерматит Дюринга
Характеристика сыпи	волдыри, отечные, плотные, ярко-розового цвета, приподнимающиеся над уровнем кожи, различных размеров (диаметром от 0,5 до 10-15 см) и очертаний (округлых, крупнофестончатых и др.), нередко с зоной побледнения в центре	Волдыри различной величины, на различных участках кожных покровов.	Полиморфные чаще симметричные элементы сыпи с преобладанием эритематозно-сквамозных, везикулезных и буллезных элементов на коже и слизистых оболочках.	Полиморфные элементы волдырей, выявляются пузырьки
Течение процесса	волдыри исчезают (иногда через несколько минут) бесследно; папулы (при хронической крапивнице), могут сохраняться более суток	сыпь обычно сохраняется более 1-3 суток и более	сыпь сохраняется и склонная к генерализации процесса при отсутствии лечения.	процесс усугубляется без лечения с появлением новых элементов на других участках тела
Интенсивность зуда	выраженный зуд, жжение	Больные чаще жалуются на боль, чем на зуд	выраженный	выраженный

Общее состояние больных	нарушение общего состояния: озноб, артралгии, одышка, охриплость голоса, лихорадка (крапивная лихорадка).	нарушение общего состояния: артралгии, боли в животе, повышение температуры тела.	нарушение общего состояния: артралгии, повышение температуры тела, диспепсические нарушения	нарушение общего состояния: артралгии, повышение температуры тела, ,
Лабораторные показатели	Эозинофилия ; высокого уровня Ig E в сыворотке крови.	СОЭ повышена, изменение соотношения иммуноглобулинов, гемолитическая активность комплемента	СОЭ повышена от 15 до 40 мм/ч, в зависимости от тяжести, эозинофилия от 10 до 40%.	Эозинофилия в крови и в пузырной жидкости до 10-30%, а также гиперчувствительность к препаратам йода.

13. Цели лечения:

- купирование клинических симптомов;
- предупреждение развития осложнений.

14. Тактика лечения.

14.1. Немедикаментозное лечение:

Режим: Общий.

Гипоаллергенная диета: Стол № 7 (исключение облигатных пищевых аллергенов, экстрактивных веществ, алкоголя и т.д.).

Обеспечение проведения элиминационных мероприятий: влажная уборка помещений, с целью исключения контакта с различными аллергенами.

14.2. Медикаментозное лечение [9, 10, 11,12,13]

1. Антигистаминные H1 блокаторы 2-го поколения

Для обеспечения выраженного противоаллергического, противозудного, противовоспалительного и антиэкссудативного действий:

- Лоратадин (уровень доказательности – В) перорально 1 раз в сутки, №10-14:
взрослым и детям старше 12 лет по 1 табл. (10 мг) или 2 чайные ложки сиропа;
детям в возрасте от 2 до 12 лет по 1/2 таблетки или 1 чайную ложку сиропа.
- Цетиризин (уровень доказательности – С) внутрь перорально 1 раз в сутки, № 10- 14:
взрослым и детям старше 12 лет по 1 табл. (10 мг) или 20 кап;
детям старше 6 до 12 лет по 1 табл. (10 мг) или 20 капель (из расчета 0,25 мг/кг массы тела);
детям от 2-х до 6 лет по 5 мг (1/2 табл. или 10 кап);

детям от 1 до 2 лет по 2,5 мг (5 кап).

- Левоцетиризин (уровень доказательности – А) внутрь перорально 1 раз в день, № 7-10 дней:

взрослые и дети старше 6 лет по 5 мг.

- Дезлоратадин (уровень доказательности – В) внутрь перорально 1 раз в сутки, № 10 – 14 дней:

взрослым и детям старше 12 лет по 5 мг или 10 мл сиропа;

детям от 6 до 11 лет 5 мл (1 мерная ложка – 2,5 мг);

детям с 1 до 5 лет по 2,5 мл (1/2 мерная ложка – 1,25 мг).

- Фексофенадин (уровень доказательности – Д) внутрь перорально 1 раз в сутки у взрослых, 2 раза в сутки у детей, № 10-14 дней:

взрослые и дети старше 12 лет по 180 мг;

дети до 6 лет 30 мг.

- Клемастин (уровень доказательности – D) (первого поколения) перорально 1 - 2 раза в сутки, № 7-10 дней:

детям от 1 года до 3 лет по 2,0-2,5 мл сиропа 2 раза в день;

от 3-6 лет – по 5,0 мл (0,5 мг) 2 раза в день;

старше 7 лет по 5,0-10,0 мл (0,5-1,0 мг) 2 раза в день.

Взрослым по 1 мг внутрь. Внутримышечно по 2 мл 1 раз в день.

- Хлоропирамин (уровень доказательности – D) (первого поколения) перорально 1-2 раза в сутки или внутримышечно по 1 мл, № 10-14:

взрослым по 25 мг;

детям от 1 до 12 месяцев - 5 мг (0,25 мл) (в растертом до порошка виде вместе с детским питанием).;

детям от 1 до 6 лет - 10 мг (0,5 мл) или по 1/4 таблетки (8,3 мг) 3 раза в день или по 1/2 таблетки 2 раза в день;

детям от 6 до 14 лет - 10-20 мг (0,5-1 мл) или по 1/2 таблетки (12,5 мг) 2-3 раза в день.

- Дифенгидрамин (уровень доказательности – С) (первого поколения). Внутрь перорально или внутримышечно по 1 мл 1% 1-2 раза в день:

взрослым по 25-50 мг;

детям: до 1 года - по 0,002-0,005 г;

детям от 2 до 5 лет - по 0,005-0,015 г;

детям от 6 до 12 лет - по .

Свечи вводят в прямую кишку 1-2 раза в день после очистительной клизмы или самопроизвольного очищения кишечника 1-3 раза в день в течение, в среднем, 7-10 дней:

детям до 3 лет по 0,005 г;

детям от 3 до 4 лет - по 0,01 г;

детям от 5 до 7 лет - по 0,015 г;

детям от 8 - 14 лет - 0,02 г.

• Меггидролин (уровень доказательности – D) (первого поколения) внутрь перорально 1-3 раза в сутки, № 7-10 дней:

взрослым по 100 мг;

детям до 2 лет по 50-100 мг;

детям от 2 до 5 лет по 50-150 мг;

детям от 5 до 10 лет по 100-200 мг.

Глюкокортикоиды.

При тяжелом течении процесса, доза и кратность определяются индивидуально:

• Бетаметазон (уровень доказательности – D) внутримышечно суспензия для инъекций глубоко в мышцу ягодицы 1 раз в 7-10 дней:

взрослым (4-8 мг) 1-2 мл;

детям: от 1 года до 5 лет – начальная доза 2 мг;

детям от 6 до 12 лет 4 мг.

• Гидрокортизон (уровень доказательности – D) внутривенно струйно каждые 2-6 часов, в зависимости от тяжести не более 48-72 часов:

взрослым 100 мг;

детям не менее 25 мг/кг/сут.

• Дексаметазон (уровень доказательности – D) внутривенно 3-4 раза в сутки или внутрь перорально после еды, разделив суточную дозу 2-3 приема, № 5 дней:

взрослым: от 4 до 20 мг или в табл. по 10-15 мг/сут;

детям: 0,02776 до 0,16665 мг/кг/сут (в зависимости от возраста) назначают 2,5 – 10 мг/м² площади поверхности тела/сут.

• Преднизолон (уровень доказательности – C) внутрь перорально, после еды, разделив суточную дозу 2-3 приема, № 5 дней:

взрослым 40-60 мг в день;

детям 1 мг/кг/день.

- Метилпреднизолон (уровень доказательности – С) внутрь перорально, после еды, разделив суточную дозу на 2-4 приема, № 5 дней:

взрослым – от 4 до 48 мг;

детям – 0,42-1,67 мг/кг или 12,5-50 мг/м²/сут.

14.2.1. Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность назначения)

- Лоратадин таблетки 10 мг, сиропа во флаконе;
- Цетиризин таблетки 10 мг; капли для приема внутрь 10 мг/1 мл: фл. 20 мл.
- Левоцетиризин таблетки 5 мг;
- Дезлоратадин сироп во флаконе 2,5 мг/5 мл, таблетки 5 мг;
- Фексофенадин таблетки 30, 120, 180 мг, суспензия 6 мг/ мл (30 мл, 300 мл);
- Клемастин таблетки 1 мг, сироп, ампулы по 2,0 мл;
- Хлоропирамин таблетки, 25 мг ампулы по 1,0 мл (20 мг);
- Дифенгидрамин раствор для инъекций в ампулах 1% - 1мл, таблетки по 20 мг; 30 мг и 50 мг, свечи для ректального применения по 5 мг, 1 мг, 15 мг и 20 мг;
- Мекбидролин таблетки, драже по 50 и 100 мг.

14.2.2 Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

- Бетаметазон ампулы 1,0 мл;
- Гидрокортизон суспензия для инъекций 25мг/мл;
- Дексаметазон таблетки 0,5 мг; 1,5 мг, ампулы 0.4% 1.0 мл;
- Преднизолон таблетки 5 мг, ампулы 30 мг/мл;
- Метилпреднизолон таблетки 4 мг; 16 мг, ампулы 20, 40, 125, 250, 500, 1000 мг.

14.3 Другие виды лечения:

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне:

14.3.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне: не проводятся

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи: не проводятся

14.4. Хирургическое вмешательство: не проводится.

14.4.1 хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях – нет.

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях – нет.

14.5. Профилактические мероприятия [1,2,3,5,13]:

- соблюдение элиминационных мероприятий с целью исключения контакта с аллергенами и факторами, являющихся потенциально сенсибилизирующими (холод, тепло, солнце, физическая нагрузка, лекарственные препараты и т.д.);

- для профилактики обострений крапивницы, больным с установленной реакцией на экзогенные агенты (контактная крапивница и др. виды) рекомендуется носить более легкую одежду; перед выходом из дома наносить на открытые части тела (лицо, руки, губы) специальные средства – эмоленты, защищающие кожу, независимо от возраста (детям с первых дней жизни и взрослым);
- обучение пациента навыкам поведения в быту и на производстве – разъяснение особенностей течения, диагностики и лечения заболевания (устно или в виде памяток), необходимости проведения симптоматической терапии, соблюдения рекомендаций по наличию аптечки «скорой помощи», соблюдения гипоаллергенной диеты с учетом спектра сенсибилизации;
- женщинам, имеющим отягощенный аллергологический анамнез или уже имеющих ребенка с крапивницей, во время беременности необходимо соблюдение гипоаллергенной диеты.

14.6. Дальнейшее ведение [1,2,12,13]:

- диспансерный учет по месту жительства у аллерголога при наличии аллергического генеза;
- при хронической крапивнице длительное применение антигистаминных препаратов (второго поколения) до наступления ремиссии заболевания, в среднем 3-6 месяцев регулярной терапии;
- провести лечение имеющихся или выявленных в ходе обследования заболеваний внутренних органов;
- рекомендовать строгую элиминационную диету более 1 месяца;
- проведение диагностических мероприятий при наступлении полной ремиссии (кожные скарификационные пробы) в специализированных кабинетах под контролем аллерголога.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения

- купирование проявлений острой и хронической форм крапивницы;
- достижение стойкой ремиссии;
- отсутствие осложнений.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных

- 1) Батпенова Г.Р. д.м.н., профессор, главный внештатный дерматовенеролог МЗСР РК, АО «Медицинский университет Астана», заведующая кафедрой дерматовенерологии;
- 2) Котлярова Т.В. – д.м.н., АО «Медицинский университет Астана», доцент кафедры дерматовенерологии;

- 3) Джетписбаева З.С. – к.м.н., АО «Медицинский университет Астана»
- 4) Баев А.И. – к.м.н., снс. РГП «КазНИКВИ»
- 5) Ахмадьяр Н.С. – д.м.н., АО «ННЦМД» клинический фармаколог.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензент: Нурпеисов Т.Т. д.м.н., доцент, руководитель Республиканского Аллергологического центра НИИ кардиологии и внутренних болезней, главный внештатный аллерголог МЗСР РК.

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики и/или лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы

- 1) Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. Руководство для практикующих врачей под ред. А.А. Кубановой. – Москва, изд-во «Литтерра». – 2005.- С. 248-265.
- 2) Кожные и венерические болезни: Рук-во для врачей/Под ред. Ю.К.Скрипкина, В.Н.Мордовцева. – М.: Медицина, 1999. – Т.2.- 878 с.
- 3) Клинические рекомендации. Дерматовенерология // Под ред. А.Кубановой.- М.: ДЭКС-Пресс.- 2007.- С.21-35.
- 4) Лечение кожных и венерических болезней: И.М. Романенко, В.В.Кучага, С.Л. Афонин - Мединформ агенство 2006. Т.2-885 с.
- 5) Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии: П.Альтмайер – изд.дом. ГЭОТАР-МЕД, 2003 год, 1246 с.
- 6) High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. // Source. Allergie-Centrum-Charité, Department of Dermatology and Allergy, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19201016>.
- 7) How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. // Source. Hôpital Ste Marguerite, Marseille, France. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19133920>.
- 8) Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, Gorina MM, van de Heyning P, Loureiro A; Bilastine International Working Group. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19132976>.
- 9) Comparative inhibition by bilastine and cetirizine of histamine-induced wheal and flare responses in humans. Church MK. // Source. Department of Dermatology and

Allergy, Allergy Centre Charité, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany. mkc@southampton.ac.uk. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21874559>

10) Histamine H2-receptor antagonists for urticaria. Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Hu N. Source. // UKCC (Bahrain Branch), Ministry of Health, Bahrain, Box 25438, Awali, Bahrain. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22419335>

11) Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. Grattan CE, Humphreys F, British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. Br. J. Dermatol. 2007 Dec;157(6):1116-23. <http://guideline.gov/content.aspx?id=12328&search=urticaria+and+hydrocortisone>

12) Observation on therapeutic effect of acupoint injection desensitization with autoblood on chronic urticaria. Article in Chinese. Xiu MG, Wang DF. Source. Xuyi Skin and Sexually Transmitted Disease Hospital of Jiangsu Province, Huai'an 211700, China. xyxxmg@163.com. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedterm=dexamethasone%20urticaria>.

13) Urticaria: Evaluation and Treatment PAUL SCHAEFER, MD, PhD, University of Toledo College of Medicine, Toledo, Ohio Am Fam Physician. 2011 May 1;83(9):1078-1084.

Утверждено
на Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
протокол № 10
от «04» июля 2014 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ТРИХОМОНОЗ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Урогенитальный трихомоноз

2. Код протокола:

3. Код (коды) МКБ X

3. Код МКБ:

A59.0 Урогенитальный трихомоноз

A59.8 Трихомоноз других локализаций

А59.9 Трихомоноз неуточненный

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АМП – антимикробный препарат

АсАТ – аспаратаминотрансфераза

АлАТ – аланинаминотрансфераза

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

в/м – внутримышечно

г – грамм

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИФА – иммуноферментный анализ

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

МНН – международное непатентованное название

мл – миллилитр

мг – миллиграмм

МР – реакция микропреципитации

ПИФ – прямая иммунофлюоресценция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

RW – реакция Вассермана

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

р-р – раствор

УЗИ – ультразвуковое исследование

5. Дата разработки протокола: 2014 год.

6. Категория пациентов: взрослые, дети.

7. Пользователи протокола: дерматовенерологи, гинекологи, урологи, врачи общей практики, терапевты, педиатры.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Урогенитальный трихомоноз – инфекция, передаваемая половым путем, возбудителем которой является простейший одноклеточный паразит *Trichomonas vaginalis* [1, 2, 3].

9. Клиническая классификация [1, 2]:

Клиническая классификация урогенитального трихомониаза:

По течению:

- свежий;
- хронический;
- латентный.

По фазе:

- острый;
- подострый;
- торпидный.

По тяжести течения:

- неосложненный;
- осложненный.

10. Показания к госпитализации с указанием типа госпитализации: не проводится.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- Общеклиническое исследование урогенитального мазка (окраска метиленовым синим и/или по Граму) на *T.vaginalis* и другие ИППП (до начала терапии и после лечения 2 раза);
- Бактериологическое исследование биологического материала на *T.vaginalis* (выделение чистой культуры) (до начала терапии и после лечения 2 раза);
- ПЦР-исследование для обнаружения *T.vaginalis* – до лечения.
- Реакция микропреципитации с кардиолипиновым антигеном в сыворотке крови;
- Определение *T.vaginalis* в биологическом материале в реакции иммунофлюоресценции;
- 2-стаканная проба Томпсона – у мужчин;

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- УЗИ органов малого таза;
- кольпоскопия
- цистоуретроскопия (лечебно-диагностическая).

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: не проводится.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне: не проводятся.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне: не проводятся.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: не проводятся.

12. Диагностические критерии:

12.1 Жалобы и анамнез:

Жалобы:

У мужчин:

- Неприятные ощущения (зуд, жжение) в мочеиспускательном канале;
- скудные выделения из уретры;
- болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- учащенное мочеиспускание и urgentные позывы на мочеиспускание (при проксимальном распространении воспалительного процесса);
- эрозивно-язвенные поражения кожи головки полового члена;
- боли в промежности с иррадиацией в прямую кишку;
- гематоспермия (редко).

У женщин:

- вагинальные выделения серо-желтого цвета с неприятным запахом;
- зуд/жжение в области наружных половых органов;
- дискомфорт во время полового акта (диспареуния);
- болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки наружных половых органов и/или кожи внутренней поверхности бедер;
- дискомфорт или боль в нижней части живота.

Девочки:

- обильные свободные выделения из влагалища;
- болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- эрозии и язвы в области вульвы, гименального кольца, влагалища и наружного отверстия мочеиспускательного канала.

Анамнез:

- источник инфицирования пациента;
- половой контакт с больным трихомониазом или случайная половая связь от 3 дней до 3-4 недель;

12.2. Физикальное обследование:

Локализация кожных поражений:

У женщин при этом поражаются наружные половые органы (половые губы, клитор), слизистая влагалища и шейки матки, полость матки, яичники, маточные трубы.

У мужчин поражается уретра, мочевого пузыря, предстательная железа, семенники, кожа полового члена, внутренний и наружный листок крайней плоти, мошонка, лобок, промежность.

У лиц обоего пола при гонорее инфицируются миндалины, слизистые полости рта, область ануса, прямая кишка.

У девочек при этом поражаются наружные половые органы (половые губы, клитор), слизистая влагалища.

Патоморфологическая картина изменений:

У женщин:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры, слизисто-гнойное или гнойное уретральное отделяемое;
- гиперемия и отечность слизистой оболочки вульвы, влагалища, слизисто-гнойные или гнойные выделения в заднем и боковых сводах влагалища;
- эндоцервикальные язвы, рыхлость и отек шейки матки, слизисто-гнойные или гнойные выделения из цервикального канала;
- гиперемия, отечность и болезненность в области протоков вестибулярных желез.

У мужчин:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры;
- увеличение и болезненность придатков яичек и яичек при пальпации;
- увеличение и болезненность предстательной железы при пальпации.

У девочек:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры, слизисто-гнойное или гнойное уретральное отделяемое;
- гиперемия и отечность слизистой оболочки вульвы, влагалища, слизисто-гнойные или гнойные выделения в заднем и боковых сводах влагалища;

12.3 Лабораторная диагностика [4, 5, 6, 7, 8, 9].

Общеклиническое исследование уrogenитального мазка (окраска метиленовым синим и/или по Граму): обнаружение в биологическом материале *T.vaginalis*;

Бактериологическое исследование биологического материала на *T.vaginalis* ручным методом (выделение чистой культуры): обнаружение в биологическом материале *T.vaginalis*;

Бактериологическое исследование биологического материала на *T.vaginalis* на анализаторе: обнаружение в биологическом материале *T.vaginalis*;

ПЦР в биологическом материале: обнаружение ДНК *T.vaginalis*;

Определение трихомонады в биологическом материале в реакции иммунофлюоресценции: обнаружение антигена и антител к *T.vaginalis*.

12.4 Инструментальные исследования:

Цистоуретроскопия: обнаружение воспалительной реакции слизистой уретры – эрозии, язвы, инфильтрация, стриктуры;

Кольпоскопия: обнаружение эрозии, язвенных поражений, кист, объемных образований.

12.5 Показания для консультации специалистов:

- гинеколог (диагностика возможных осложнений);
- уролог (диагностика возможных осложнений);
- психотерапевт (психологическая адаптация).

12.6 Дифференциальный диагноз

Поскольку симптомы трихомонадной инфекции нижних отделов мочеполового тракта (уретрит и цервицит) не являются специфичными, необходимо проведение лабораторных исследований для исключения другой урогенитальной инфекции, обусловленных патогенными (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*), условно-патогенными микроорганизмами (грибами рода *Candida*, генитальными микоплазмами и микроорганизмами, ассоциированными с бактериальным вагинозом), вирусами (вирусом простого герпеса) на основании клинико-лабораторных критериев (таблица 1). Кроме того, проводят дифференциальную диагностику с аллергическими вульвовагинитами и баланопоститами.

Таблица 1. Основные клинико-лабораторные дифференциально-диагностические признаки *T. vaginalis*

Оцениваемые параметры	Урогенитальный трихомоноз	Хламидийная инфекция	Гонококковая инфекция	Бактериальный вагиноз	Урогенитальный кандидоз
Выделения из половых путей	Серо-желтого цвета, пенистые с неприятным запахом	Слизистые мутные или слизисто-гнойные без запаха	Слизисто-гнойные или гнойные без запаха	Гомогенные беловато-серые, с неприятным запахом	Белые, творожистые, сливкообразные, с кисловатым запахом
Гиперемия слизистых оболочек мочеполового тракта	Часто	Преимущественно слизистой оболочки шейки матки	Часто	Редко	Часто
Зуд/жжение в области наружных половых органов	Часто	Редко	Часто	Редко	Часто
Дизурия	Часто	Часто	Часто	Редко	Редко
Диспареуния	Часто	Часто	Часто	Редко	Часто

РН вагинального экссудата	Может быть > 4,5	3,8 — 4,5	3,8 — 4,5	>4,5	3,0 — 3,8
Микроскопия	Присутствие <i>T. Vaginalis</i>	Для верификации диагноза не проводится	Грамотрицательные диплококки с типичными морфологическими и тинкториальными свойствами	Наличие «ключевых» клеток	Грибы <i>Candida</i> с преобладанием мицелия и почкующихся дрожжевых клеток
Культуральное исследование	<i>T. Vaginalis</i>	<i>C. Trachomatis</i>	<i>N. Gonorrhoeae</i>	Преобладание <i>G. Vaginalis</i> и облигатно-анаэробных видов	Рост колоний <i>Candida</i> в титре более 10 ³ КОЕ/мл

13. Цели лечения:

- эрадикация (микробиологическое излечение) *T. vaginalis*;
- клиническое выздоровление (ликвидация соответствующих клинических симптомов);
- предотвращение осложнений;
- предупреждение инфицирования других лиц.

14. Тактика лечения

14.1 Немедикаментозное лечение:

Режим 2.

Стол №15 (общий).

14.2. Медикаментозное лечение

Выбор метода лечения зависит от тяжести течения процесса (таблица 2, 3) [10,11]:

Таблица 2. Лечение неосложненного уrogenитального трихомониаза

Фармакологическая группа	МНН препарата	Форма выпуска	Дозировка	Кратность применения	Примечание
Антибактериальные препараты (рекомендованные схемы выбора терапии)	Метронидазол	Таблетки 250, 500 мг	500 мг	по 500 мг перорально 2 раза в день в течение 5-7 дней	Не существует эффективной альтернативы 5'-нитроимидазолам у больных трихомониазом. Большинство штаммов <i>T. vaginalis</i> высоко чувствительны к метронидазолу родственным метронидазолу препаратам. Преимуществом однократной дозы является простота приема и дешевизна. Однако имеется ряд доказательств, свидетельствующих

					о том, что при однократном приеме частота неэффективного лечения выше, особенно если одновременно не пролециваются половые партнеры. В этих случаях рекомендуются повторный курс терапии.
	Метронидазол	Таблетки 250, 500 мг	2000 мг	однократно	
	Тинидазол	Таблетки 500 мг	2000 мг	однократно	
Антибактериальные препараты (рекомендованные альтернативные схемы терапии)	Орнидазол	таблетки 250, 500 мг	500 мг	по 500 мг перорально 2 раза в день в течение 5 дней	Имеют место лишь в ряде некоторых стран.
Другие вспомогательные препараты	Флуконазол	капсулы 50, 100, 150 мг	50, 100, 150 мг	разные схемы терапии	При длительном применении АМП рекомендуются для профилактики урогенитального кандидоза

Таблица 3. Лечение осложненного или рецидивирующего урогенитального трихомониаза

Фармакологическая группа	МНН препарата	Форма выпуска	Дозировка	Кратность применения	Примечание
Антибактериальные препараты (рекомендованные схемы выбора терапии)	Метронидазол	Таблетки 250, 500 мг	2000 мг	однократно в течение 3-5 дней	
	Метронидазол	Таблетки 250, 500 мг	500 мг	3 раза в сутки в течение 7 дней	
	Тинидазол	Таблетки 500 мг	2000 мг	однократно в течение 3-5 дней	
Антибактериальные препараты (рекомендованные альтернативные схемы терапии)	Орнидазол	Таблетки 250, 500 мг	500 мг	по 500 мг перорально 2 раза в день в течение 10 дней	Имеют место лишь в ряде некоторых стран.
Другие вспомогательные препараты	Флуконазол	Капсулы 50, 100, 150 мг	50, 100, 150 мг	разные схемы терапии	При длительном применении АМП рекомендуются для профилактики урогенитального кандидоза

Особые ситуации

Лечение урогенитального трихомониаза в период беременности [13,14]. Показано, что урогенитальный трихомониаз ассоциируется с неблагоприятными исходами беременности (преждевременные роды, преждевременный разрыв плодного пузыря и др.).

Со второго триместра беременности рекомендуется **метронидазол** в однократной дозе 2,0 г внутрь или по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Метронидазол может использоваться на всех сроках беременности и в период грудного вскармливания, однако в этих случаях лучше избегать схем с использованием высоких доз препарата.

14.2.1. Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность назначения)

- метронидазол (таблетки 250, 500 мг);
- метронидазол (таблетки 250, 500 мг);
- тинидазол (таблетки 500 мг);
- орнидазол (таблетки 250, 500 мг);
- флуконазол (капсулы 50, 100, 150 мг).

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения): нет

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне: нет

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи: нет

14.3. Другие виды лечения: нет

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне:

14.3.2 Другие виды, оказываемые на стационарном уровне:

14.4. Хирургическое вмешательство: нет

14.4.1 хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях: нет.

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях: нет.

14.5. Профилактические мероприятия

- Своевременное выявление половых контактов и привлечение к обследованию и лечению;
- Обследование членов семьи;
- исключение беспорядочных половых связей в последствие;

- Массовая профилактическая пропаганда, предусматривающая понятие личной и общественной профилактики ИППП через средства массовой информации, памятки и мультимедийные программы;
- Индивидуальные консультации и профилактические беседы с родителями и учащимися старших классов по вопросам межличностных отношений, полноценной информации о сексуальных отношениях, последствий раннего начала половой жизни, нежелательной беременности, разъяснение правил безопасного секса (применение презерватива);
- В кабинетах приема врачей дерматовенерологов, акушер-гинекологов, урологов, кабинетах профилактических осмотров на предприятиях, учебных организациях консультирование по способам предотвращения или снижения риска инфицирования гонококковой инфекцией и другими ИППП;
- Подготовка волонтеров, учащихся образовательных учреждений для проведения бесед о безопасном поведении и распространении литературы информационно-образовательного характера по вопросам профилактики ИППП.

14.6. Дальнейшее ведение

- бактериологическое исследование биологического материала на *T.vaginalis* через месяц после окончания антибактериальной терапии – с целью контроля излеченности;
- при подтверждении регресса клинических симптомов и отрицательных результатах бактериологического исследования – снятие с учета.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения

- эрадикация возбудителя из организма;
- отсутствие клинических симптомов заболевания;
- уменьшение частоты рецидивов;
- отсутствие осложнений.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных

- 1) Батпенова Г.Р. д.м.н., главный внештатный дерматовенеролог МЗ РК, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии АО «Медицинский университет Астана».
- 2) Баев А.И. к.м.н., с.н.с. РГП на ПХВ «Научно-исследовательский кожно-венерологический институт» МЗ РК.
- 3) Джетписбаева З.С. к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии АО «Медицинский университет Астана».

4) Джулфаева М.Г. главный врач РГП на ПХВ «Научно-исследовательский кожно-венерологический институт» МЗ РК.

5) Ахмадьяр Н.С. – д.м.н., клинический фармаколог АО «Национальный научный центр материнства и детства»

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет

18. Рецензент: Нурушева С.М., д.м.н., заведующая кафедрой кожных и венерических болезней КазНМУ им С.Д. Асфендиярова

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы

1) Европейское руководство по ведению больных по ЗППП.-2001 г. - Журнал 12.- №3ю- 111 с.

2) Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем и урогенитальными инфекциями.-2011 г.- с.- 109.

3) Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 // Department of health and human services Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations and Reports December 17, 2010 / Vol. 59 / No. RR-12./ p. 114.

4) Font LS, Kraus SJ. Trichomonas vaginalis: re-evaluation of its clinical presentation and laboratory diagnosis. // J. Inf. Dis 1980;141:137-143

5) Bickley LS, Krisher KY, Punsalang A, et al. Comparison of direct-fluorescent antibody, acridine orange, wet mount and culture for detection of Trichomonas vaginalis in women attending a public sexually transmitted disease clinic. // Sex Transmitted Dis. 1989; 16:127-131.

6) Kreiger JN, Tarn MR, Stevens CE, et al. Diagnosis of trichomoniasis: comparison of conventional wet-mount examination with cytological studies, cultures, and monoclonal antibody staining of direct specimens. // JAMA 1998;259:1223-1227.

7) Lara-Torre E, Pinkerton JS. Accuracy of detection of Trichomonas vaginalis organisms on a liquid-based papanicolaou smear. // Am J Obstet Gynecol 2003;188:354–6.

8) Hardick A, Hardick J, Wood BJ, et al. Comparison between the Gen-Probe transcription-mediated amplification Trichomonas vaginalis research assay and real-time PCR for Trichomonas vaginalis detection using a Roche LightCycler instrument with female self-obtained vaginal swab samples and male urine samples. // J Clin Microbiol 2006;44:4197–9.

- 9) Nye MB, Schwebke JR, Body BA. Comparison of APTIMA *Trichomonas vaginalis* transcription-mediated amplification to wet mount microscopy, culture, and polymerase chain reaction for diagnosis of trichomoniasis in men and women. // Am J Obstet Gynecol 2009;200:188–97.
- 10) Forna F, Gulmezoglu AM. Interventions for treating trichomoniasis in women. Cochrane Database Syst Rev 2003; 2:CD000218.
- 11) Pearlman MD, Yashar C, Ernst S, Solomon W. An incremental dosing protocol for women with severe vaginal trichomoniasis and adverse reactions to metronidazole. // Am J Obstet Gynecol 1996; 174:934–936.
- 12) Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC et al. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. N Engl J Med 2001; 345:487–493.
- 13) Kigozi GG, Brahmabhatt H, Wabwire-Mangen F et al. Treatment of *Trichomonas* in pregnancy and adverse outcomes of pregnancy: a subanalysis of a randomized trial in Rakai, Uganda. Am J Obstet Gynecol 2003; 189:1398–1400. 140,141.
- 14) Czeizel A, Rockenbauer M. A population based case – control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. // Br. J. Obstet Gynaecol 1998;105:322-327.
- 15) Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego J, et al. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. // Br. J. Clin. Pharmacol. 1997;44:179-182.
- 16) Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. Am. Br. J. Obstet Gynaecol 1995;172:525-529.

Утверждено
на Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
протокол № 10
от «04» июля 2014 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХЛАМИДИЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Хламидийная инфекция

2. Код протокола:

3. Код (коды) МКБ X

А 56.0 Хламидийные инфекции нижних отделов мочеполового тракта.

Хламидийный: цервицит, цистит, уретрит, вульвовагинит.

А 56.1 Хламидийные инфекции органов малого таза и других мочеполовых органов.

Хламидийный (ые):

- эпидидимит (N 51.1*);

- воспалительные заболевания органов малого таза у женщин (N 74.4*);

- орхит (N 51.1*).

А 56.2 Хламидийная инфекция мочеполового тракта неуточненная

А 56.3 Хламидийная инфекция аноректальной области.

А 56.4 Хламидийный фарингит.

А 56.8 Хламидийные инфекции, передаваемые половым путем, другой локализации.

А 74.0+ Хламидийный конъюнктивит (N13.1*).

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АМП – антимикробный препарат

АсАТ – аспаратаминотрансфераза

АлАТ – аланинаминотрансфераза

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

в/м – внутримышечно

г – грамм

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

ИФА – иммуноферментный анализ

МНН – международное непатентованное название

мл – миллилитр

мг – миллиграмм

МР – реакция микропреципитации

ПИФ – прямая иммунофлюоресценция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

RW – реакция Вассермана

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

р-р – раствор

УЗИ – ультразвуковое исследование

5. Дата разработки протокола: 2014 год.

6. Категория пациентов: взрослые, дети.

7. Пользователи протокола: дерматовенерологи, гинекологи, урологи, врачи общей практики, терапевты, педиатры.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Хламидийная инфекция - инфекционное заболевание, передаваемое половым путем, возбудителем которого является *Chlamydia trachomatis* [1,2,3].

В большинстве стран мира урогенитальная инфекция, вызванная *Chlamydia trachomatis* (серотипы D-K), является самой распространенной инфекцией, передаваемой половым путем, как у мужчин, так и у женщин.

9. Клиническая классификация.

Клиническая классификация урогенитальный хламидиоза [1, 2, 3]:

По тяжести течения:

- неосложненный;
- осложненный [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

10. Показания к госпитализации с указанием типа госпитализации: не проводится.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ПЦР в режиме реального времени для идентификации *Chlamydia trachomatis*;
- ПЦР на другие ИППП (в первую очередь идентификация *Mycoplasma genitalium*) до начала терапии (уровень II) [16];
- Определение *Chlamydia trachomatis* в биологическом материале в реакции иммунофлюоресценции [17,18,19];
- Реакция микропреципитации с кардиолипиновым антигеном в сыворотке крови;
- Общеклиническое исследование урогенитального мазка (окраска метиленовым синим и/или по Граму) на другие ИППП (до начала терапии и после лечения 2 раза);

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- бактериологическое исследование биологического материала для идентификации других ИППП;
- УЗИ органов малого таза;

- цистоуретроскопия (лечебно-диагностическая);
- кольпоскопия.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: не проводится.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне: не проводится.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне: не проводится.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: не проводится.

12. Диагностические критерии

12.1 Жалобы и анамнез:

Жалобы:

У женщин [20,21]:

- слизисто-гнойные выделения из половых путей;
- кровоточивость после полового акта или между менструациями;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия); дискомфорт или боль в нижней части живота;
- выделения в середине цикла;
- плохо дифференцируемая боль в животе или в нижней части живота.

У мужчин [22,23]:

- слизисто-гнойные или слизистые необильные выделения из уретры;
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- дискомфорт, зуд, жжение в области уретры;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- учащенное мочеиспускание и urgentные позывы на мочеиспускание (при проксимальном распространении воспалительного процесса);
- «раздражение кожи головки полового члена»;
- боли в промежности с иррадиацией в прямую кишку;

У детей (новорожденных):

- слизисто-гнойные выделения из половых путей;
- зуд и/или жжение в области наружных половых органов;
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании.

Анамнез:

- источник инфицирования пациента;
- время, прошедшее с момента сексуального контакта с предполагаемым источником заражения до появления субъективных симптомов;
- обследован ли половой партнер специалистом и поставлен ли диагноз хламидийной инфекции или другой уrogenитальной инфекции;
- выяснятся также данные аллергологического анамнеза и наличие соматических заболеваний.

12.2. Физикальное обследование:

Локализация кожных поражений:

У женщин при этом поражаются наружные половые органы (половые губы, клитор), слизистая влагалища и шейки матки, полость матки, яичники, маточные трубы.

У мужчин поражается уретра, мочевого пузырь, предстательная железа, семенники, кожа полового члена, внутренний и наружный листок крайней плоти, мошонка, лобок, промежность.

У лиц обоего пола при гонорее инфицируются миндалины, слизистые полости рта, область ануса, прямая кишка.

Патоморфологическая картина изменений:

У женщин:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры, слизисто-гнойное или гнойное уретральное отделяемое;
- гиперемия и отечность слизистой оболочки вульвы, влагалища, слизисто-гнойные или гнойные выделения в заднем и боковых сводах влагалища;
- эндоцервикальные язвы, рыхлость и отек шейки матки, слизисто-гнойные или гнойные выделения из цервикального канала;
- гиперемия, отечность и болезненность в области протоков вестибулярных желез.

У мужчин:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры;
- увеличение и болезненность придатков яичек и яичек при пальпации;
- увеличение и болезненность предстательной железы при пальпации.

У новорожденных:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры, слизистое или слизисто-гнионое уретральное отделяемое;
- гиперемия слизистой оболочки вульвы, влагалища;
- гиперемия и отек слизистой конъюнктивы глаз.

12.3 Лабораторная диагностика [24,25,26,27]:

Определение *Chlamydia trachomatis* в биологическом материале в **реакции иммунофлюоресценции**: обнаружение более 5 элементарных телец в препарате.

Иммуноферментный анализ (**ИФА**) для определения антигена (антител): обнаружение Ig M, Ig G, Ig A к *Chlamydia trachomatis*.

ПЦР в биологическом материале: обнаружение генома *Chlamydia trachomatis* [26, 27].

12.4 Инструментальные исследования:

Цистоуретроскопия: обнаружение воспалительной реакции слизистой уретры – эрозии, язвы, инфильтрация, стриктуры;

Кольпоскопия: обнаружение эрозии, язвенных поражений, кист, объемных образований.

12.5 Показания для консультации специалистов:

- консультация гинеколога – с целью диагностики возможных осложнений;
- консультация уролога – с целью диагностики возможных осложнений;
- консультация психотерапевта – с целью психологической адаптации.

12.6 Дифференциальный диагноз

Поскольку симптомы хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта (уретрит и цервицит) не являются специфичными, необходимо проведение лабораторных исследований для исключения другой урогенитальной инфекции, обусловленных патогенными (*N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*) и условно-патогенными микроорганизмами (грибами рода *Candida*, генитальными микоплазмами и микроорганизмами, ассоциированными с бактериальным вагинозом) и вирусами (вирусом простого герпеса) на основании клинико-лабораторных критериев, указанных в таблице 2.

Дифференциальный диагноз хламидийного эпидидимоорхита проводят с водяжкой, туберкулезным или сифилитическим эпидидимоорхитом, опухолью органов мошонки, с перекрутом ножек яичек и др.

Дифференциальный диагноз хламидийной инфекции верхних отделов половой системы женщин проводят с внематочной беременностью, эндометриозом, осложненной кистой яичка, заболеваниями органов брюшной полости (панкреатитом, холециститом и др.).

Таблица 2. Основные клинико-лабораторные дифференциально-диагностические признаки *C. Trachomatis*

Оцениваемые параметры	Хламидийная инфекция	Гонококковая инфекция	Урогенитальный трихомоноз	Бактериальный вагиноз	Урогенитальный кандидоз
Выделения из половых путей	Слизистые мутные или слизисто-гнойные без запаха	Слизисто-гнойные или гнойные без запаха	Серо-желтого цвета, пенистые с неприятным запахом	Гомогенные беловато-серые, с неприятным запахом	Белые, творожистые, сливкообразные, с кисловатым запахом
Гиперемия слизистых оболочек мочевого тракта	Преимущественно слизистой оболочки шейки матки	Часто	Часто	Редко	Часто
Зуд/жжение в области наружных половых органов	Редко	Часто	Часто	Редко	Часто
Дизурия	Часто	Часто	Часто	Редко	Редко
Диспареуния	Часто	Часто	Часто	Редко	Часто
pH вагинального экссудата	3,8 — 4,5	3,8 — 4,5	Может быть > 4,5	>4,5	3,0 — 3,8
Микроскопия	Для верификации диагноза не проводится	Грамотрицательные диплококки с типичными морфологическими и тинкториальными свойствами	Присутствие <i>T. Vaginalis</i>	Наличие «ключевых» клеток	Грибы <i>Candida</i> с преобладанием мицелия и почкующихся дрожжевых клеток
Культуральное исследование	<i>C. Trachomatis</i>	<i>N. Gonorrhoeae</i>	<i>T. Vaginalis</i>	Преобладание <i>G. Vaginalis</i> и облигатно-анаэробных видов	Рост колоний <i>Candida</i> в титре более 10 ³ КОЕ/мл

13. Цели лечения:

- 1) эрадикация (микробиологическое излечение) *C. trachomatis*;
- 2) клиническое выздоровление (ликвидация соответствующих клинических симптомов);
- 3) предотвращение осложнений;
- 4) предупреждение инфицирования других лиц.

14. Тактика лечения

14.1 Немедикаментозное лечение:

Режим 2.

Стол №15 (общий)

14.2. Медикаментозное лечение

Выбор метода медикаментозного лечения зависит от формы заболевания (таблицы 3, 4, 5).

Таблица 3. Лечение взрослых, подростков и детей с массой тела > 45 кг, больных неосложненными формами хламидийной инфекции (хламидийная инфекция нижнего отдела мочеполовых путей, конъюнктивит, фарингит)

Фармакологическая группа	МНН препарата	Форма выпуска	Дозировка	Кратность применения	Примечание
Антибактериальные препараты	Азитромицин (уровень I, класс А). /16,28/ (препарат выбора)	таблетки 250, 500 мг	1000 мг	однократно	Предпочтителен при подозрении на возможность несоблюдения пациентом рекомендаций врача в отношении режима лечения.
	Доксициклин (уровень I, класс А). /16,28/ (препарат выбора)	капсулы, таблетки 100 мг	100 мг	по 100 мг два раза в день в течение 7 дней	Имеет более длительную историю применения и его преимуществом является более низкая стоимость.
	Джозамицин (уровень I, класс А). [16,28] (препарат выбора)	Таблетки 500, 1000 мг	500 мг	по 500 мг три раза в день в течение 7 дней	Один из новых препаратов группы макролидов. При подтверждении или подозрении на инфицирование <i>M. genitalium</i> , не рекомендуется одноразовая терапия, лучше придерживаться более длительных схем терапии с применением соответствующих антибиотиков (уровень III, класс С) [29].
	Другие антибиотики из группы (кроме азитромицина и джозамицина). Кларитромицин (уровень II, класс В) (альтернативный препарат)	таблетки 500 мг	250 мг	по 250 мг перорально 2 раза в день в течение 7 дней	

Антибактериальные препараты	Другие антибиотики из группы (кроме азитромицина и джозамицина). Эритромицин (уровень II, класс В) (альтернативный препарат)	Таблетки 100, 250, 500 мг	500 мг	по 500 мг перорально 4 раза в день в течение 7 дней	
	Другие антибиотики из группы (кроме азитромицина и джозамицина). Рокситромицин (уровень II, класс В) (альтернативный препарат)	Таблетки 150 мг	150 мг	по 150 мг перорально 2 раза в день в течение 7 дней	
	Левифлоксацин (уровень II, класс В) (альтернативный препарат)	таблетки 250, 500 мг	500 мг	по 500 мг перорально 1 раз в день в течение 7 дней	
	Офлоксацин (уровень II, класс В) (альтернативный препарат)	таблетки 250, 500 мг	400 мг	по 400 мг перорально 2 раза в день в течение 7 дней	

Таблица 4. Лечение взрослых, подростков и детей с массой тела > 45 кг, больных осложненными формами хламидийной инфекции (хламидийная инфекция верхнего отдела мочеполовых путей, органов малого таза и других органов)

Фармакологическая группа	МНН препарата	Форма выпуска	Дозировка	Кратность применения	Примечание
Антибактериальные препараты	Доксициклин (уровень I, класс А). (препарат выбора)	капсулы, таблетки 100 мг	100 мг	по 100 мг два раза в день в течение 10-21 дней	В Российских клинических протоколах длительность терапии антибиотиками (доксициклином, джозамицином, офлоксацином и левофлоксацином) может варьировать от 14 до 21 дня. В Европейских и клинических рекомендациях CDC (США, Атланта)
					длительность курса терапии доксициклином или другим макролидным антибиотиком в них варьирует от 10 до 14 дней

	Джозамицин (уровень I, класс A) (препарат выбора)	Таблетки 500, 1000 мг	500 мг	по 500 мг три раза в день в течение 10-21 дней	
	Левифлоксацин (уровень II, класс B) (альтернативный препарат)	таблетки 250, 500 мг	250, 500 мг	по 500 мг перорально 1 раз в день в течение 10-21 дней	
	Офлоксацин (уровень II, класс B) (альтернативный препарат)	таблетки 250, 500 мг	400 мг	по 400 мг перорально 2 раза в день в течение 10-21 дней	
Другие вспомогательные препараты	Флуконазол	капсулы 50, 100, 150 мг	50, 100, 150 мг	разные схемы терапии	При длительном применении АМП рекомендуются для профилактики урогенитального кандидоза

Особые ситуации

Лечение беременных женщин

С хламидийной инфекцией ассоциированы такие состояния, как преждевременные роды, конъюнктивит и пневмония новорожденных. Выбор препаратов имеет существенное значение из-за их возможного нежелательного воздействия на развитие плода и исход беременности. В популяциях с высокой частотой заболевания (например, >5%) необходимо проводить скрининг беременных женщин на *C. trachomatis* и, в случае положительной реакции, проводить соответствующее лечение (уровень II, класс B). В таблице 5 представлены рекомендуемые схемы лечения беременных женщин, инфицированных *C. trachomatis*.

Таблица 5 Рекомендованные схемы лечения беременных женщин, инфицированных *C. trachomatis* (данные различных клинических рекомендаций)

Фармакологическая группа	МНН препарата	Форма выпуска	Дозировка	Кратность применения	Примечание
Антибактериальные препараты	Азитромицин	таблетки 250, 500 мг	1,0 г	однократно	Доксициклин и препараты хинолонового ряда (офлоксацин и т.д.) в терапии <i>C. trachomatis</i> во время беременности противопоказаны.
	Джозамицин	Таблетки 500, 1000 мг	500 мг	по 500 мг три раза в день в течение 7 дней	

Антибак- териаль- ные пре- параты	Эри- троми- цин	Таблет- ки 100, 250, 500 мг	500 мг	по 800 мг перорально 4 раза в день в течение 7 дней (или) по 400 мг перорально 4 раза в день в течение 14 дней	
--	-----------------------	--------------------------------------	-----------	--	--

Хламидийная инфекция у новорожденных

Хламидийная инфекция у новорожденных является результатом перинатальной передачи *C. trachomatis*, инфицирующей шейку матки матери. У новорожденных, матери которых не получали лечения от хламидийной инфекции, риск заражения высок. Такие новорожденные должны находиться под наблюдением и при развитии инфекции получить соответствующее лечение. Дородовый скрининг беременных женщин на хламидии может предупреждать развитие хламидийной инфекции у новорожденных. У новорожденных может наблюдаться бессимптомная инфекция ротовой полости и глотки, генитального тракта и прямой кишки.

Лечение

Рекомендованные схемы для лечения конъюнктивита и пневмонии:

1) эритромицин основание из расчета 50 мг на кг массы тела в день перорально (суточная доза делится на 4 приема) в течение 10-14 дней.

Для лечения хламидийной инфекции нельзя использовать только антибиотики местного действия, а при системной терапии местные антибиотики использовать необязательно.

Хламидийная инфекция у детей

При выявлении хламидийной инфекции у детей предпубертативного возраста необходимо иметь в виду возможность сексуального насилия, хотя при перинатальной передаче *C. trachomatis* может выявляться в носоглотке, урогенитальном тракте и прямой кишке и по прошествии года после заражения.

Лечение

Рекомендованные схемы

Дети с массой тела <45 кг: эритромицин основание из расчета 50 мг на кг массы тела в день перорально (суточная доза делится на 4 приема) в течение 10-14 дней.

Дети, которым исполнилось 8 лет, или дети моложе 8 лет, но масса тела которых >45 кг: используются такие же схемы лечения азитромицином, как и при лечении взрослых.

14.2.1. Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность назначения)

Азитромицин таблетки 250, 500 мг

Доксициклин капсулы, таблетки 100 мг

Джозамицин таблетки 500, 1000 мг

Кларитромицин таблетки 500 мг

Эритромицин таблетки 100, 250, 500 мг

Рокситромицин таблетки 150 мг

Левифлоксацин таблетки 250, 500 мг

Офлоксацин таблетки 250, 500 мг

14.2.2 Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

14.3. Другие виды лечения: нет.

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне: нет

14.3.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне: нет

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи
- нет

14.4. Хирургическое вмешательство: нет.

14.3.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое на амбулаторном уровне

14.3.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое на стационарном уровне

14.5. Профилактические мероприятия:

- Своевременное выявление, обследование и лечение половых партнеров;
- Обследование членов семьи;
- Исключение беспорядочных половых связей в последствие;
- Массовая профилактическая пропаганда по личной и общественной профилактике ИППП через средства массовой информации, памятки и мультимедийные программы;
- Индивидуальные консультации и профилактические беседы с родителями и учащимися старших классов по вопросам межличностных отношений, полноценной информации о сексуальных отношениях, последствий раннего начала половой жизни, нежелательной беременности, разъяснение правил безопасного секса (применение презерватива);
- В кабинетах приема врачей дерматовенерологов, акушер-гинекологов, урологов, кабинетах профилактических осмотров консультирование по способам предотвращения или снижения риска инфицирования хламидийной инфекцией и другими ИППП;
- Подготовка волонтеров, учащихся образовательных учреждений для проведения бесед о безопасном поведении и распространении литературы информационно-образовательного характера по вопросам профилактики ИППП.

14.6. Дальнейшее ведение:

Диспансерное обследование больных хламидиозом в течение 60 дней после лечения;

Контроль излеченности в течение не менее 1-3 месяцев (уровень II) [1, 2, 17, 30];
При подтверждении регресса клинических симптомов и отрицательных лабораторных результатах снятие с учета.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

- эрадикация возбудителя из организма;
- отсутствие клинических симптомов заболевания;
- отсутствие рецидивов;
- отсутствие осложнений.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

16. Список разработчиков.

1) Батпенова Г.Р. д.м.н., главный внештатный дерматовенеролог МЗ РК, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии АО «Медицинский университет Астана».

2) Баев А.И. к.м.н., с.н.с. РГП на ПХВ «Научно-исследовательский кожно-венерологический институт» МЗ РК.

3) Джетписбаева З.С. к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии АО «Медицинский университет Астана».

4) Джулфаева М.Г. главный врач РГП на ПХВ «Научно-исследовательский кожно-венерологический институт» МЗ РК.

5) Ахмадьяр Н.С. – д.м.н., клинический фармаколог АО «Национальный научный центр материнства и детства»

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

18. Рецензент: Нурушева С.М., д.м.н., заведующая кафедрой кожных и венерических болезней РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова».

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы

1) Европейское руководство по ведению больных по ЗППП.-2001 г.- Журнал 12.-№3ю- 111 с.

2) Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем и уrogenитальными инфекциями.-2011 г.- с.- 109

- 3) Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 // Department of health and human services Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations and Reports December 17, 2010 / Vol. 59 / No. RR-12./ p. 114./.
- 4) Cates W, Jr., Wasserheit JN. Genital chlamydial infections: epidemiology and reproductive sequelae. // Am J Obstet Gynecol 1991;164:1771-81.
- 5) Hillis SD, Wasserheit JN. Screening for chlamydia-a key to the prevention of pelvic inflammatory disease. // N Engl J Med 1996;334:1399-401.
- 6) Hillis SD, Owens LM, Marchbanks PA, Amsterdam LF, Mac Kenzie WR. Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease. Am J Obstet Gynecol 1997;176:103-7.
- 7) World Health Organization Task Force on the Prevention and Management of Infertility. Tubal infertility: serologic relationship to past chlamydial and gonococcal infection. // World Health Organization Task Force on the Prevention and Management of Infertility. Sex Transm Dis 1995;22:71-7.
- 8) Ross J, Judlin P, Nilas L. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. // Int J STD AIDS 2007;18:662-6.
- 9) Bezold G, Politch JA, Kiviat NB, Kuypers JM, Wolff H, Anderson DJ. Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia. Fertil Steril 2007;87:1087-97.
- 10) Greendale GA, Haas ST, Holbrook K, Walsh B, Schachter J, Phillips RS. The relationship of Chlamydia trachomatis infection and male infertility. // Am J Public Health 1993;83:996-1001.
- 11) Joki-Korpela P, Sahrakorpi N, Halttunen M, Surcel HM, Paavonen J, Tiitinen A. The role of Chlamydia trachomatis infection in male infertility. // Fertil Steril 2009;91:1448-50.
- 12) Pearson RC, Baumber CD, McGhie D, Thambar IV. The relevance of Chlamydia trachomatis in acute epididymitis in young men. // Br. J Urol 1988;62:72-5.
- 13) Kaneti J, Sarov B, Sarov I. IgG and IgA antibodies specific for Chlamydia trachomatis in acute epididymitis. // Eur Urol 1988;14:323-7.
- 14) Eley A, Oxley KM, Spencer RC, Kinghorn GR, Ben-Ahmeida ET, Potter CW. Detection of Chlamydia trachomatis by the polymerase chain reaction in young patients with acute epididymitis. // Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:620-3.
- 15) De JZ, Pontonnier F, Plante P, Gautier JR, Ioualalen A, Archambaud M, et al. The frequency of Chlamydia trachomatis in acute epididymitis. // Br J Urol 1988;62:76-8.
- 16) Haggerty CL. Evidence for a role of Mycoplasma genitalium in pelvic inflammatory disease. Curr Opin Infect Dis 2008;21:65-9. Ross JD. Is Mycoplasma genitalium a cause of pelvic inflammatory disease? // Infect Dis Clin North Am 2005;19:407-13.

- 17) Handsfield H.H. Stamm W.E. Treating chlamydial infection: Compliance versus cost [Editorial]. *Sex. Transm Dis* 1998;25:12-13.
- 18) Colombo U, Pifarotti G, Amidani M, Viezzoli T, Pifarotti P. [Rokitamycin in the treatment of female genital Chlamydia and Mycoplasma infections. Comparative study vs josamycin]. *Minerva Ginecol* 1998;50:491-7.
- 19) Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-94.
- 20) Everett KD, Bush RM, Andersen AA. Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. nov. and Simkaniaceae fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms. // *Int J Syst Bacteriol* 1999;49 Pt 2:415-40.
- 21) Markos AR. The concordance of Chlamydia trachomatis genital infection between sexual partners, in the era of nucleic acid testing. // *Sex Health* 2005;2:23-4
- 22) McNagny SE, Parker RM, Zenilman JM, Lewis JS. Urinary leukocyte esterase test: a screening method for the detection of asymptomatic chlamydial and gonococcal infections in men. // *J Infect Dis* 1992;165:573-6.
- 23) Kent CK, Chaw JK, Wong W, Liska S, Gibson S, Hubbard G, et al. Prevalence of rectal, urethral, and pharyngeal chlamydia and gonorrhea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California, 2003. // *Clin Infect Dis* 2005;41:67-74.
- 24) Ripa K.T., Mårdh P.A. Cultivation of Chlamydia trachomatis in cycloheximide-treated McCoy cells. // *J. Clin Microbiol.* 1977 Oct;6(4):328-31.
- 25) Robinson A.J., Ridgway G.L. Modern diagnosis and management of genital Chlamydia trachomatis infection. // *Br J Hosp Med*, 1996, 55: 388-93.
- 26) Watson E.J., Templeton A., Russell I., Paavonen J., Mardh P.A., Sary A., et al. The accuracy and efficacy of screening tests for Chlamydia trachomatis: a systematic review. // *J. Med. Microbiol.* 2002;51:1021-31.
- 27) Morre SA, Ouburg S, van Agtmael MA, de Vries HJ. Lymphogranuloma venereum diagnostics: from culture to real-time quadruplex polymerase chain reaction. // *Sex Transm Infect* 2008;84:252-3.
- 28) Lau CY, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. // *Sex Transm Dis* 2002;29:497-502.
- 29) Bradshaw CS, Chen MY, Fairley CK. Persistence of Mycoplasma genitalium following azithromycin therapy. // *PLoS One* 2008;3:3618.

30) Coyne KM, Cohen CE, Smith NA, Mandalia S, Barton S. Patient-delivered partner medication in the UK: an unlawful but popular choice. Int J STD AIDS 2007;18:829-31.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ЧЕСОТКА

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. **Название протокола:** Чесотка

2. **Код протокола:**

3. **Код (коды) МКБ X**

B 86 Чесотка

4. **Сокращения, используемые в протоколе:**

МНН – международное непатентованное название

мл – миллилитр

мг – миллиграмм

5. **Дата разработки протокола:** 2014 год.

6. **Категория пациентов:** взрослые, дети.

7. **Пользователи протокола:** дерматовенерологи, врачи общей практики, педиатры, терапевты.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. **Определение:**

Чесотка – паразитарное заболевание кожи, вызываемое чесоточным клещом *Sarcoptes scabiei hominis*, паразитирующим в роговом слое кожи [1,2,11].

9. **Клиническая классификация:**

Клиническая классификация чесотки [1,2,11]:

По течению:

- типичная
- атипичная:

без ходов;

чесотка «чистоплотных» (чесотка «инкогнито»);

норвежская чесотка;

постскабиозная лимфоплазия;

псевдосаркоптоз.

По тяжести течения:

- неосложненная;
- осложненная (пиодермия, контактно-аллергический дерматит, лимфаденит).

10. Показания к госпитализации с указанием типа госпитализации: не проводится.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- микроскопическое исследование в биологическом материале (соскоб кожи, содержимое чесоточных ходов) (до начала терапии).

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне: не проводятся.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: не проводятся.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне: не проводятся.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне: не проводятся.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: не проводятся.

12. Диагностические критерии:

12.1 Жалобы и анамнез:

Жалобы:

- зуд кожи, усиливающийся в ночное время;
- высыпания на коже верхних конечностей и туловища.

Анамнез:

- бытовой контакт с больным чесоткой или предметами, бывшими в употреблении больных чесоткой;
- время, прошедшее с момента контакта (от 1 суток до 14 дней) с предполагаемым источником заражения или предметами обихода больных чесоткой.

12.2. Физикальное обследование:

Локализация кожных поражений:

- кисти и запястья рук, локти, стопы, (характерная локализация);
- ягодицы;
- живот;
- аксилярные области;
- половые органы (у мужчин);
- молочные железы (у женщин).

Для детей характерна распространенность процесса с вовлечением кожи лица и волосистой части головы.

У младенцев, рожденных инфицированными матерями, могут вовлекаться ногтевые пластинки.

Кожные проявления:

При неосложненной форме чесотки:

- чесоточные ходы;
- полиморфные высыпания, расположенные вне ходов:
 - скабиозная лимфопазия;
 - невоспалительные пузырьки;
 - фолликулярные узелки;
 - линейные расчесы;
 - геморрагические корочки;

При осложненной форме чесотки:

- остиофолликулиты;
- фолликулит;
- фурункул;
- регионарный лимфаденит.

12.3 Лабораторная диагностика [1, 2, 3, 4, 11]:

Микроскопическое исследование в биологическом материале (соскоб кожи, содержимое чесоточных ходов):

- обнаружение прямой или изогнутой линии чесоточного хода;
- обнаружение самки чесоточного клеща.

12.4 Инструментальные исследования:

12.5 Показания для консультации специалистов:

12.6 Дифференциальный диагноз

Таблица 1. Основные клинико-лабораторные дифференциально-диагностические признаки чесотки

Критерии	Чесотка	Аллергический дерматит	Атопический дерматит	Стрептодермия
Инкубационный период	От 1 до 14 дней	Нет	Нет	Нет

Локализация высыпаний	Кисти и запястья рук, стопы, локти, ягодицы, живот, аксиллярные области, половые органы у мужчин, молочные железы у женщин	Локализация на месте действия раздражителя	Подколенные и локтевые сгибы, шея, губы.	Любые участки кожных покровов, часто волосяные фолликулы, потовые железы, складки кожи, околоногтевые валики.
Клинико-морфологические признаки	Чесоточный ход, скабиозная лимфоплазия, невоспалительные пузырьки, фолликулярные узелки, линейные расчесы, геморрагические корочки.	Эритема, отек кожи, мокнутие, воспалительные везикулезные, папулезные, пузырьные элементы, серозные корочки.	Эритема, везикулы, воспалительные, фолликулярные, пруригинозные, лихеноидные и полигональные папулы, экскориации, геморрагические корочки, вторичная лихенификация, дисхромии	Первичный элемент - вялый пузырь (фликтена), имеющий прозрачный секрет и наклонность к периферическому росту.
Особые признаки	Обнаружение чесоточного клеща	Быстрое излечение после прекращения действия раздражителя	белый дермографизм	Преимущественно монотипный характер сыпи с гнойным содержанием

13. Цели лечения:

- купирование клинических симптомов;
- предупреждение развития осложнений;
- снижение риска распространения инфекции.

14. Тактика лечения

14.1 Немедикаментозное лечение:

Режим №1 (общий).

Стол №15 (общий).

14.2. Медикаментозное лечение

Местная терапия противоскабиозными препаратами [6,7,8,9,10,11.]:

- перметрин (уровень доказательности – А-С) мазь 5%, однократно.
- серная мазь (уровень доказательности – С) (1 раз в день 6 дней):

взрослым: мазь 33%;

детям: мазь 10-15%.

- бензилбензоат (уровень доказательности – С) втирают в первый и четвертый день лечения:

взрослым: суспензия/лосьон 20%, 25%

детям: суспензия/лосьон 10%

- эсдепаллетрин: однократно обрабатывается аэрозолем весь кожный покров за исключением лица, волосистой части головы.

14.2.1. Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность назначения)

- серная мазь 33% для наружного применения;
- бензилбензоат (мазь для наружного применения, эмульсия для наружного применения);
- эсдепаллетрин пиперонилбутоксид (аэрозоль для наружного применения);
- перметрин (гель, раствор для наружного применения 0,5%).

14.2.2 Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

14.3 Другие виды лечения: не проводятся.

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне:

14.3.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне:

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи:

14.4. Хирургическое вмешательство: не проводится.

14.4.1 хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях – нет.

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях – нет.

14.5. Профилактические мероприятия

- При выявлении больного чесоткой в семье, в организованном коллективе, члены семьи больного подвергаются тщательному осмотру и однодневному профилактическому лечению.
- При выявлении случая чесотки в организованном коллективе осмотр контактных проводится в течение сорока пяти дней (первые десять дней ежедневно, далее – один раз каждые десять дней).
- Информирование населения о личной и общественной профилактике инфекционных и заразных дерматозов через средства массовой информации, памятки и мультимедийные программы.

14.6. Дальнейшее ведение

С целью контроля эффективности лечения:

- осмотр через 3 дня после лечения;

- далее каждые 10 дней в течение 1,5 месяцев;
- при подтверждении регресса клинических симптомов снятие с учета.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения

- эрадикация возбудителя;
- отсутствие клинических симптомов заболевания;
- отсутствие осложнений.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных

- 1) Батпеннова Г.Р. д.м.н., профессор, главный внештатный дерматовенеролог МЗСР РК, АО «Медицинский университет Астана», заведующая кафедрой дерматовенерологии;
- 2) Котлярова Т.В. – д.м.н., АО «Медицинский университет Астана», доцент кафедры дерматовенерологии;
- 3) Джетписбаева З.С. – к.м.н., АО «Медицинский университет Астана»;
- 4) Баев А.И. – к.м.н., РГП «КазНИКВИ»;
- 5) Ахмадьяр Н.С. – д.м.н., АО «ННЦМД» клинический фармаколог.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензент: Валиева Сауле Арынбаевна – доктор медицинских наук, заместитель директора филиала АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования» в городе Астана.

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

- 1) Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. Руководство для практикующих врачей под ред. А.А. Кубановой. – Москва, изд-во «Литтерра». – 2005.- С. 248-265.
- 2) Кожные и венерические болезни: Рук-во для врачей / Под ред. Ю.К.Скрипкина, В.Н.Мордовцева. – М.: Медицина, 1999. – Т.2.- 878 с.
- 3) Клинические рекомендации. Дерматовенерология // Под ред. А.Кубановой.- М.: ДЭКС-Пресс.- 2007.- С.21-35.
- 4) Лечение кожных и венерических болезней: И.М. Романенко, В.В.Кучага, С.Л. Афонин - Мединформ агенство 2006. Т.2-885 с.

- 5) Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии: П.Альтмайер – изд. дом. ГЭОТАР-МЕД, 2003 год, 1246 с.
- 7) Treatment of scabies using 8% and 10% topical sulfur ointment in different regimens of application. Sharquie KE, Al-Rawi JR, Noaimi AA, Al-Hassany HM. // Source. Scientific Council of Dermatology and Venereology, Baghdad, Iraq. ksharquie@yahoo.co.uk. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22395587>.
- 8) Ivermectin versus benzyl benzoate applied once or twice to treat human scabies in Dakar, Senegal: a randomized controlled trial. Ly F, Caumes E, Ndaw CA, Ndiaye B, Mahé A. // Source Service de Dermatologie/Infections Sexuellement Transmissibles, Institut d'Hygiène Sociale, Dakar, Senegal. lyfaty@yahoo.fr. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19565120>.
- 9) Treatment of scabies: Comparison of permethrin 5% versus ivermectin. Goldust M, Rezaee E, Hemayat S. // Source Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. drmgoldust@yahoo.com. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22385121>.
- 10) Topical permethrin and oral ivermectin in the management of scabies: a prospective, randomized, double blind, controlled study. Sharma R, Singal A. // Source. Department of Dermatology and STD, University College of Medical Sciences and GTB Hospital, University of Delhi, Delhi, India. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21860157>.
- 11) United Kingdom national guideline on the management of scabies infestation. Clinical Effectiveness Group, British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). United Kingdom national guideline on the management of scabies infestation. London (UK): British Association for Sexual Health and HIV (BASHH); 2008 Feb 15. 6 p. <http://guideline.gov/content.aspx?id=12287&search=scabies>.
- 12) Дерматовенерология. Национальное руководство / под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. М.: Гэотар-Медиа, 2013. – 1024 с
- 13) Постановление Правительства Республики Казахстан № 89 от 17.01.2012 г. Санитарные правила «Санитарно-эпидемиологические требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по предупреждению паразитарных заболеваний».

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ПРЕВЕНТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СИФИЛИСА

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. **Название протокола:** Превентивное лечение сифилиса

2. **Код протокола:**

3. **Код (коды) МКБ X**

Z 20.2 Контакт с больным и возможность заражения инфекционной болезнью, передаваемой половым путем

4. **Сокращения, используемые в протоколе:**

АМП –антимикробные препараты

в/м - внутримышечно

г - грамм

ЕД – единицы действия

ИФА – иммуноферментный анализ

КСР – комплекс серологических реакций

МНН – международное непатентованное название

мл – миллилитр

мг – миллиграмм

РИФ – реакция иммунофлюоресценции

РМП – реакция микропреципитации

РСК – Реакция Связывания Комплекмента

РПГА - реакция пассивной гемагглютинации

р-р - раствор

RW – реакция Вассермана

5. **Дата разработки протокола:** 2014 год

6. **Категория пациентов:** взрослые, дети.

7. **Пользователи протокола:** дерматовенерологи, гинекологи, урологи, врачи общей практики, терапевты, педиатры.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Превентивное лечение сифилиса – это схема антимикробной терапии, которая проводится лицам, имевшим половой или тесный бытовой контакт с больными ранними стадиями сифилиса, если с момента контакта прошло не более 2 месяцев [1,2,3].

9. Клиническая классификация: для данного протокола классификация не предусмотрена.

10. Показания к госпитализации с указанием типа госпитализации: не проводится.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- Серологические: постановка реакции Вассермана в сыворотке крови;
- РПГА с антигеном бледной трепонемы в сыворотке крови;
- ИФА: определение Ig M, Ig G к *Treponema pallidum* в сыворотке крови ИФА-методом;
- Реакция микропреципитации с кардиолипновым антигеном в сыворотке крови;
- Общеклиническое исследование уrogenитального мазка (окраска метиленовым синим и/или по Граму) на другие ИППП (до начала терапии).

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне: не проводятся.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: не проводятся.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне: не проводятся.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне: не проводятся.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: не проводятся.

12. Диагностические критерии:

12.1 Жалобы и анамнез:

Жалоб нет.

Анамнез:

- половой контакт с больным ранними стадиями сифилиса в сроки не позднее 2-х месяцев;
- наличие бытового контакта у детей до 3-х лет с больными ранними формами сифилиса;

- случайная половая связь.

12.2. Физикальное обследование:

- Кожные покровы и слизистые оболочки свободны от высыпаний;
- Периферические лимфатические узлы без патологических изменений.

12.3. Лабораторные исследования:

- Серологические: реакции Вассермана в сыворотке крови: результат отрицательный;
- РПГА с антигеном бледной трепонемы в сыворотке крови: результат отрицательный;
- ИФА: определение Ig M, Ig G к *Treponema pallidum* в сыворотке крови ИФА-методом: результат отрицательный;
- Реакция микропреципитации с кардиолипиновым антигеном в сыворотке крови: результат отрицательный.

12.4. Инструментальные исследования: не проводятся.

12.5. Показания для консультации специалистов: нет.

12.6. Дифференциальный диагноз: не проводятся.

13. Цели лечения:

предупреждение сифилиса.

14. Тактика лечения

14.1 Немедикаментозное лечение:

Режим 2.

Стол №15 (общий).

14.2. Медикаментозное лечение [4]:

Фармакологическая группа	МНН препарата	Форма выпуска	Дозировка	Кратность применения	Примечание
Антибактериальные препараты	(уровень доказательности – В-2)	Бензатин-бензилпенициллин флакон 2,4 млн. ЕД,		однократно	Препарат выбора, наибольшая комплаентность /4/.

	Смесь бензатин бензилпенициллина, бензилпенициллина натриевой (или калиевой) соли и бензилпенициллина новокаиновой соли.	флакон	1,8 млн. ЕД	в/м – 2 инъекции в течение недели	
	Смесь бензатин бензилпенициллина и бензилпенициллина новокаиновой соли.	флакон	1,5 млн. ЕД	в/м – 2 инъекции в течение недели	
	Бензилпенициллина новокаиновая соль	Флакон	600 тыс. ЕД	в/м – 2 инъекции в течение недели	
	Цефтриаксон	флакон	500-1000 мг.	для взрослых по 250 мг. в/м 1 раз в день в течение 5 дней	Альтернативные препараты, в случае аллергии к препаратам пенициллинового ряда
	Доксициклин	таб.,	капсулы 100-200 мг.	по 100 мг. 2 раза в день в течение 10 дней	Альтернативные препараты, в случае аллергии к препаратам пенициллинового ряда

14.2.1. Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность назначения)

- Бензатинбензилпенициллин (флакон 2,4 млн. ЕД.);

Смесь бензатин бензилпенициллина, бензилпенициллина натриевой (или калиевой) соли и бензилпенициллина новокаиновой соли (флакон 1,8 млн. ЕД.);

Смесь бензатин бензилпенициллина и бензилпенициллина новокаиновой соли (флакон 1,5 млн. ЕД.);

Бензилпенициллина новокаиновая соль (флакон 600 тыс. ЕД.);

Цефтриаксон (флакон 500-1000 мг);

Доксициклин (таб., капсулы 100-200 мг).

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения): нет.

14.3 Другие виды лечения: не проводятся.

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне:

14.3.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне:

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи

14.4. Хирургическое вмешательство: не проводится.

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях

14.5. Профилактические мероприятия:

- Диспансерное обследование в течение 6 месяцев после лечения;
- Своевременное выявление, обследование и лечение половых партнеров;
- Исключение беспорядочных половых связей в последствие;
- Массовая профилактическая пропаганда по личной и общественной профилактике ИППП через средства массовой информации, раздачу памяток и просмотр мультимедийных программ;
- Индивидуальные консультации и профилактические беседы с родителями и учащимися старших классов по вопросам межличностных отношений, полноценной информации о сексуальных отношениях, последствий раннего начала половой жизни, нежелательной беременности, разъяснение правил безопасного секса (применение презерватива);
- В кабинетах приема врачей дерматовенерологов, акушер-гинекологов, урологов, кабинетах профилактических осмотров консультирование по способам предотвращения или снижения риска инфицирования сифилисом и другими ИППП;
- Подготовка волонтеров (учащихся образовательных учреждений) для проведения бесед о безопасном поведении и распространении литературы информационно-образовательного характера по вопросам профилактики ИППП.

14.6. Дальнейшее ведение:

- Диспансерное клинико-серологическое наблюдение 6 месяцев;
- По истечении срока и отрицательных результатах лабораторных методов исследования снятие с учета.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

- отрицательные серологические результаты обследования сыворотки крови пациентов через 3 и 6 месяцев после лечения;

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

16. Список разработчиков.

- 1) Батпенова Г.Р. д.м.н., главный внештатный дерматовенеролог МЗ РК, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии АО «Медицинский университет Астана».
- 2) Баев А.И. к.м.н., с.н.с. РГП на ПХВ «Научно-исследовательский кожно-венерологический институт» МЗ РК.
- 3) Джетписбаева З.С. к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии АО «Медицинский университет Астана».
- 4) Джулфаева М.Г. главный врач РГП на ПХВ «Научно-исследовательский кожно-венерологический институт» МЗ РК.
- 5) Ахмадьяр Н.С. – д.м.н., клинический фармаколог АО «Национальный научный центр материнства и детства»

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензент: Нурушева С.М., д.м.н., заведующая кафедрой кожных и венерических болезней РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова».

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы

- 1) Европейское руководство по ведению больных по ЗППП.-2001 г.- Журнал 12.-№3.- 111 с.
- 2) Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем и уrogenитальными инфекциями.-2011 г.- с.- 109.
- 3) Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 // Department of health and human services Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations and Reports December 17, 2010 / Vol. 59 / No. RR-12./ p. 114.
- 4) Hook EW 3rd, Stephens J, Ennis DM. Azithromycin compared with penicillin G benzathine for treatment of incubating syphilis. Ann Intern Med 1999; 131:434–437.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ОПЕРАТИВНОГО И ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ УДАЛЕНИЕ ЛИПИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. **Название протокола:** Экстракорпоральное удаление липидов низкой плотности

2. **Код протокола:**

3. **Код(ы) МКБ-10:**

E78.0 Чистая гиперхолестеринемия

Семейная гиперхолестеринемия

Гиперлипопротеинемия Фредриксона, тип IIa

Гипер-бета-липопротеинемия

Гиперлипидемия, группа A

Гиперлипопротеинемия с липопротеинами низкой плотности

E78.1 Чистая гиперглицидемия

Эндогенная гиперглицидемия

Гиперлипопротеинемия Фредриксона, тип IV

Гиперлипидемия, группа B

Гиперпре-бета-липопротеинемия

Гиперлипопротеинемия с липопротеинами очень низкой плотности

E78.2 Смешанная гиперлипидемия

Обширная или флотирующая бета-липопротеинемия

Гиперлипопротеинемия Фредриксона, типы IIb или III

Гипербета-липопротеинемия с пре-бета-липопротеинемией

Гиперхолестеринемия с эндогенной гиперглицидемией

Гиперлипидемия, группа C

Тубоэруптивная ксантома Ксантома туберозная

E78.3 Гиперхиломикронемия

Гиперлипопротеинемия Фредриксона, типы I или V

Гиперлипидемия, группа D

Смешанная гиперглицидемия

E78.4 Другие гиперлипидемии

Семейная комбинированная гиперлипидемия

E78.5 Гиперлипидемия неуточненная

E78.6 Недостаточность липопротеидов

- А-бета-липопротеинемия
- Недостаточность липопротеидов высокой плотности
- Гипо-альфа-липопротеинемия
- Гипо-бета-липопротеинемия (семейная)
- Недостаточность лецитинхолестеринацилтрансферазы
- Танжерская болезнь
- E78.8 Другие нарушения обмена липопротеидов
- E78.9 Нарушения обмена липопротеидов неуточненные
- I 70.2 Атеросклероз артерий конечностей
- I 70.8 Атеросклероз других артерий
- I 70.9 Генерализованный и неуточненный атеросклероз
- I 73.9 Болезнь периферических сосудов неуточненная

4. Сокращения, используемые в протоколе

HELP – Heparin-induced Extracorporeal Lipoprotein Precipitation (Гепарин – индуцированная Экстракорпоральная Преципитация Липопротеидов)

АЛТ – аланинтрансминаза

АСТ – аспартаттрансминаза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВНОК – всероссийское научное общество кардиологов

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГЛП – гиперлипопротеинемия

ГТГ – гипертриглицеридемия

ГХС – гиперхолестеринемия

ЕД – единица

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИФА – иммуноферментный анализ

ИС – иммунсорбция

ЛПВП – липопротеид высокой плотности

ЛПНП – липопротеид низкой плотности

ЛПОНП – липопротеид очень низкой плотности

МНО – международное нормализованное отношение

ОАК – общий анализ крови

ПВ – протромбиновое время

СГХ – семейная гиперхолестеринемия

СРБ – С реактивный белок

ТВ – тромбиновое время

ТГ – триглицериды

ХМ – хиломикроны

ХС – холестерин

5. Дата разработки протокола: 2014 год.

6. Категория пациентов: Пациенты с гиперхолестеринемией и дислипидемией резистентные к медикаментозной терапии.

7. Пользователи протокола: кардиологи, нефрологи, эндокринологи, терапевты.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение:

Экстракорпоральное удаление липидов низкой плотности (аферез липопротеидов низкой плотности) – метод аппаратного удаления липопротеидов низкой плотности (ЛНП), являющихся основной причиной заболевания атеросклерозом. Метод основан по механизму каскадной плазмафильтрации, липопреципитации и плазмасорбции. При этом используется гепарин и различные значения рН, в результате этого в плазме крови происходит селективное осаждение липопротеидов низкой плотности, которые удаляются посредством мембранной фильтрации, а плазма очищается от гепарина и возвращается в кровь пациента. В литературе чаще встречается термин **HELP** терапия [1,2].

9. Классификация методов экстракорпоральное удаление липидов низкой плотности (2,3).

Виды методик экстракорпорального удаления липидов:

№	По методу	Определение
1.	ИС (иммуносорбция) или аферез ЛПНП	Процедура основана на методе иммуносорбции. Плазма протекает поочередно через две селективные иммуносорбционные колонки который удалять из плазмы пациента атерогенные ЛПНП, а также ЛП(а), сохраняя при этом в плазме необходимые организму компоненты: белки, ферменты, гормоны, витамины, ЛПВП.
2.	Каскадная плазмафильтрация	Выполняется путем отделения плазмы на сепараторе, которая затем протекает через плазменный фильтр, разделяясь на концентрат, содержащий ЛПНП, ЛП(а), триглицериды, фибриноген и плазмозоль, содержащий все остальные компоненты плазмы крови меньшего размера, включая ЛПВП, IgG, которые вместе с эритроцитами возвращаются пациентам.
3.	Преципитация ЛПНП гепарином (HELP)	Метод основан на свойстве гепарина при определенных условиях осаждает липиды и липопротеины, фибриноген, СРБ и ряд других биохимических параметров. Этот вид лечения получил широкое распространение во всем мире и применяется в 125 центрах Европы, Азии и Америки.

4.	Аферез ЛПНП на декстран-сульфат (ДС) целлюлозе	Метод позволяет удалять из протекающей через декстран-сульфатный сорбент плазмы крови ЛПНП, ЛПОНП и ЛП(а).
5.	Прямая адсорбция ЛПНП из крови (DALI)	Кровь с экстракорпоральным контуром протекает через сорбент, который связывает ХС ЛПНП с ЛП(а), приводя к уменьшению их концентрации в среднем на 60–70% без изменения уровня ХС ЛПВП и фибриногена.
6.	Плазмаферез	Метод заключается в разделении крови на клеточные элементы и плазмы с помощью плазмофильтра или центрифужным методом. Клеточные элементы обратно возвращаются пациенту, а отделенная плазма утилизируется специальным собирательным мешком, тем самым удаляется липопротеиды вместе с плазмой.

Градации показателей липидного профиля в крови по АТР-III (2001)

Показатель	Интерпретация результата
Общий холестерин мг/дл (ммоль/л)	
< 200 (5,17)	Желаемое содержание
200–239 (5,17 – 6,18)	Пограничные значения
≥ 240 (6,20)	Высокое содержание
ЛПНП мг/дл (ммоль/л)	
< 100 (2,58)	Оптимальное содержание
100–129 (2,58–3,33)	Пограничные значения
130–159 (3,36–4,11)	Выше нормальных значений
160–189 (4,13–4,88)	Высокое содержание
≥ 190 (4,91)	Очень высокое
ЛПВП мг/дл (ммоль/л)	
< 40 (1,03)	Низкое содержание
≥ 60 (1,55)	Высокое содержание
Триглицериды мг/дл (ммоль/л)	
< 150	Желаемое содержание
150–199 (1,695–2,249)	Выше нормальных значений

АТР-III (Adult Treatment Panel – АТР-III) – Национальной Образовательной программы по холестерину США

Диагноз дислипидемий, гиперлипопротеинемии и гиперлипидемии не является самостоятельным, а должен быть включенным в основной клинический диагноз сердечно-сосудистого заболевания.

10. Цель проведения процедуры/вмешательства:

Цель данной терапии состоит в снижении общего усредненного уровня холестерина на 45-55%, ЛПНП на 40-60%, ЛП (А) на 40-60%.

10.1 Показания к процедуре/ вмешательству:

Показания к проведению процедуры экстракорпорального удаления липидов низкой плотности (**LDL apheresis**) определяется согласно руководству Американской ассоциации афереза изданной в 2013 году (**ASFA-2013**) [4]

Категории показания к терапевтическому плазмаферезу согласно руководству Американской ассоциации афереза (ASFA-2013)

Категория	Описание
I	Заболевания, при которых плазмаферез применяется в качестве первой линии терапии, либо в качестве отдельного метода лечения или в сочетании с другими видами лечения.
II	Заболевания, при которых плазмаферез применяется в качестве второй линии терапии, либо как отдельного метода лечения или в сочетании с другими видами лечения.
III	Оптимальная роль плазмафереза для лечения не установлено. Принятие решений должно быть индивидуальным.
IV	Заболевания, при котором применение плазмафереза доказана не эффективностью или вредным согласно опубликованным данным. Однако, экспертный совет организации утверждает, что желателно применение плазмафереза при этих случаях.

Градации рекомендаций, принятые от Guyatt и коллеги [5].

Рекомендация	Описание	Методологическое качество подтверждающих документов,	Примечание
Класс 1A	Сильная рекомендация, высокое качество доказательство	РКИ без важных ограничений или неопровержимые доказательства из наблюдений исследования	Сильная рекомендация, можно применить для большинства пациентов в большинстве случаев без оговорки
Класс 1B	Сильная рекомендация, среднее качество доказательство	РКИ с важных ограничений (Противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные) или исключительно убедительные доказательства от наблюдательные исследования	Сильная рекомендация, может обратиться в большинство пациентов в большинстве случаев без оговорки
Класс 1C	Сильная рекомендация, некачественное или очень низкое качество доказательство	Наблюдательные исследования или серии случаев	Сильная рекомендация, но может изменить когда более высокое качество доказательств становится доступным

Класс 2А	Слабая рекомендация, высокое качество доказательств	РКИ без важных ограничений или неопровержимые доказательства от наблюдательных исследований	Слабая рекомендация, лучшее действие могут отличаться в зависимости от обстоятельств или patients' or общественных ценностей
Класс 2В	Слабая рекомендация, умеренное качество доказательства	РКИ с важных ограничений (Противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточными) или исключительно убедительные доказательства от наблюдений исследования	Слабая рекомендация, лучшее действие может отличаться в зависимости от обстоятельств или пациентов или общественных ценности
Класс 2С	Слабая рекомендация, некачественное или очень низкое качество доказательства	Наблюдательные исследования или серии случаев	Очень слабые рекомендации; другие альтернативы могут быть в равной степени разумно

Показания к проведению процедуры экстракорпорального удаления липидов низкой плотности (LDL apheresis)

Название болезни	Состояние болезни	Категория	Класс
Семейная гиперхолестеринемия	Гомозиготная	I	1А
	Гетерозиготная	II	1А
Лipoprotein (a) гиперлипопротеинемия	-----	II	1В
Заболевания периферических сосудов	-----	III	2С

Следующие показания для проведения одобрены *FDA (Американское управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)*:

- 1) функциональные гомозиготы с ЛПНП > 13 ммоль/л
- 2) функциональные гетерозиготы без диагностического сердечно-сосудистого заболевания, но ЛПНП > 7,77 ммоль/л
- 3) функциональные гетерозиготы, но с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, и ЛПНП > 5,18 ммоль/л.

Показания Международной экспертной группы по СГХ (Испания) включают:

1. гомозиготы СГХ и гетерозиготы с симптомами ишемической болезни сердца, у которых ЛПНП > 4,2 ммоль/л или уменьшается на < 40% несмотря на максимальное медицинское вмешательство.

Критерии Немецкого федерального комитета врачей и фондов медицинского страхования включают:

1. гомозиготы ХСГ и тяжелую гиперхолестеринемию, при которой максимальная диета и медикаментозное лечение в течении более чем 1 года не помогли в достаточной степени понизить холестерин.

Критерии *HEART-UK* включают (Великобритания):

1. гомозиготы ХСГ, у которых ЛПНП уменьшен на $< 50\%$ и/или > 9 ммоль/л медикаментозным лечением;

2. гетерозиготы ХСГ или генетическая предрасположенность, подтвержденная объективными признаками прогрессирования ИБС и ЛПНП $> 5,0$ ммоль/л или уменьшается на $< 40\%$ на медикаментозное лечение;

3. прогрессирующая ИБС, тяжелая гиперхолестеринемия, и ЛП (а) $> 3,3$ ммоль/л, у которых ЛПНП остаются высокими, несмотря на медикаментозное лечение;

Критерии *Европейского общества атеросклероза*:

1. невозможность достичь уровня ЛП (а) менее чем $2,77$ ммоль/л.

Также лечение могут получать пациенты без СГХ, но с очень высоким ЛПНП или ЛП (а), не отвечающие на традиционную терапию или не переносящие ее. Во время беременности, уровень ЛПНП у людей с СГХ может повышаться до критического уровня, что может поставить под угрозу маточно-плацентарное кровоснабжение. В Японии министерства здравоохранения, утвердило применение LDL афереза при периферических сосудистых заболеваниях (10 процедуры в менее 8 недель), по классификации Фонтена II и выше (переменяющаяся хромота 2 стадии и выше), или когда хирургическое лечение недоступно или традиционная терапия не является эффективными.

10.2 Противопоказания к процедуре/вмешательству:

- Непереносимость экстракорпорального кровообращения;
- Пациенты (дети) весом менее 20 кг;
- Кровоточивость или невозможность использования гепарина;
- Аллергия на компоненты процедуры;
- Выраженные нарушения гемодинамики, сердечная недостаточность, тяжелая аритмия, аневризма аорты, декомпенсированные пороки сердца.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

Основные диагностические исследования:

- общий анализ крови (6 параметров);
- липидный профиль сыворотки крови (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ТГ);
- Коагулограмма (МНО, ПВ, фибриноген, АЧТВ, ТВ);
- определение общего белка;
- определение АлТ;
- определение АсТ;

- ИФА: на гепатиты В и С;
- Исследование крови на ВИЧ;
- Реакция Вассермана.

Дополнительные диагностические исследования:

- Ультразвуковая доплерография сосудов;
- ЭКГ;
- СРБ, альбумины, креатинин, мочевина, электролиты крови (калий, натрий, кальций), кислотно-щелочное состояние крови (газы крови, КЩС).
- Липопротеин а (Апо Липопротеин)

12. Требования к проведению процедуры/вмешательства:

Требования к подготовке пациента к проведению процедуры:

HELР процедура проводится в условиях стационара, с соблюдением мер техники безопасности и санитарно-противоэпидемического режима. При недостаточности периферических вен, устанавливается центральный венозный катетер, при этом берется информированное согласие от пациента.

Требования к расходным материалам для HELР терапии:

1. комплект Н.Е.Л.Р. Futura: картридж с собранными вместе венозной магистралью, магистралью плазма-буфера, магистралью фильтра, соединительной магистралью, магистралью отработанного диализата и магистралью реинфузии;

- Плазма-фильтр Haemoselect M 0.3;
- Н.Е.Л.Р. фильтр преципитата;
- Н.Е.Л.Р. гепариновый адсорбер;
- Н.Е.Л.Р. ультрафильтр SMC 1.8;
- 1 пустой 5литровый пакет для промывки;
- 1 артериальная магистраль;
- 1 магистраль диализата;
- 3 пустых 7 литровых пакетов для диализата.

Растворы:

- 1 x 3литр Н.Е.Л.Р. ацетатный буфер (рН 4.85);
- 1 x 30мл Н.Е.Л.Р. гепарин натрия (300 000 ЕД);
- 2 x 3литр Н.Е.Л.Р. 0.9% раствор натрия хлорида;
- 3 x 5литр Н.Е.Л.Р. BiEl раствор бикарбоната для плазма-диализа;
- 1 x 2литр Н.Е.Л.Р. 0.9% раствор натрия хлорида в двухкамерном пакете.

Методика проведения процедуры:

С целью сосудистого доступа используются кубитальные вены обеих рук (для забора крови и возврата). При недостаточности периферических вен, устанавливается центральный венозный катетер.

До и во время процедуры, а так же после выполнения процедуры, контролируется физикальные параметры пациента (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура тела, общее самочувствие).

Экстракорпоральное удаление липидов низкой плотности (HELP терапия) осуществляется на аппарате Plasmat Futura следующим образом:

1. Кровь из периферической вены пациента поступает в плазменный фильтр площадью 0,2 м² со скоростью 50–75 мл/мин, разделяясь на клетки и плазму. Форменные элементы сразу же возвращаются в другую периферическую вену, а плазма, смешиваясь с адекватным объемом ацетата натрия с рН 4,85 и гепарином – 100 ЕД/мл со скоростью 20–25 мл/мин, поступает в специальный фильтр.

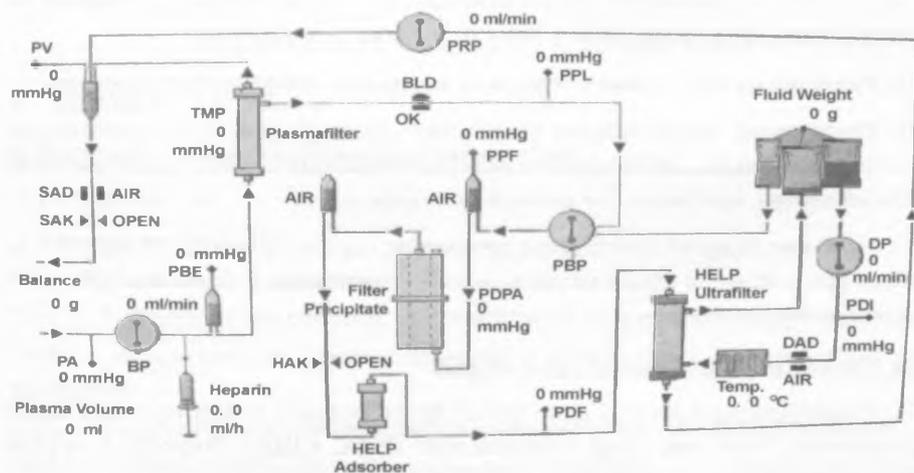
2. В фильтре при рН 5,12 происходит преципитация ЛПНП, Лп (а) и фибриногена и их удаление из плазмы крови.

3. Далее плазма крови вместе с буфером со скоростью 50 мл/мин поступает в специальный адсорбер гепарина, где происходит удаление оставшегося гепарина.

4. После адсорбера плазма крови подвергается бикарбонатному диализу и ультрафильтрации в гемодиализере со скоростью 25 мл/мин. В результате чего восстанавливается физиологическое значение рН, объема плазмы, удаляется ацетат натрия. Плазма крови возвращается к пациенту.

5. За одну процедуру обрабатывается около 3 литров плазмы пациента

Общая схема внесения новых оперативных вмешательств и манипуляций



(Рисунок -1).

примечания к рисунку -1: Plasma volume – объем плазмы, PA – артериальное давление забора крови, BP – насос крови, BPE – давление перед фильтром, TMP – трансмембранное давление, Plasmafilter – плазмафильтр, PBP – насос плазмы, PPF – давление фильтра преципитата, PDPA – давление преципитата/адсорбера, Filter precipitate – фильтр преципитата, AIR – воздушная ловушка, HELP Adsorber – гепариновый адсорбер, PDF – давление диализного фильтра, HELP Ultrafilter – диализный ультрафильтр, PDI – входное давление диализата, DP – насос диализата, Fluid weight – объем жидкости, PRP – насос возврата плазмы, PV – венозное давление возврата крови, Balance – баланс.

Подготовка аппарата, установка параметров, Н.Е.Л.Р. терапии, начало процедуры, завершение процедуры и реинфузия проводится врачом согласно инструкции Plasmat Futura (версия программного обеспечения 2.4)

13. Индикаторы эффективности процедуры:

Снижение общего усредненного уровня холестерина на 45-55%, ЛПНП на 40-60%, ЛП (А) на 40-60%.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

14. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Туганбекова Салтанат Кенесовна – доктор медицинских наук, профессор АО «Национальный научный медицинский центр» заместитель генерального директора по науке, главный внештатный нефролог Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.

2) Гайпов Абдужаппар Эркинович – кандидат медицинских наук АО «Национальный научный медицинский центр», руководитель отдела экстракорпоральной гемокоррекции, врач нефролог.

15. Указание на отсутствие конфликта интересов: конфликт интересов нет

16. Рецензенты: Бекишев Болат Егинбаевич - руководитель отдела лаборатории экстракорпоральной гемокоррекции АО «Национальный научный кардиохирургический центр», врач нефролог высшей категории, к.м.н.

17. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/лечения с более высоким уровнем доказательности.

18. Список использованной литературы:

1) Рекомендации Federal Committee of Physicians and Health Insurance Funds (Германия); Food and Drug Administration (FDA, США); Proposed Heart-UK Criteria for Apheresis (Англия);

(<http://www.springermedizin.de/spmblob/3034320/pdfPrintArticle/lipid-apheresis-techniques-current-status-in-germany.pdf>);

(http://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/Apheresis_Paper_-_Final_Agreed_version.pdf);

2) Проект рекомендаций ВНОК по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр). Экстракорпоральные методы лечения дислипидемий (Г.А. Коновалов, В.В. Кухарчук, С.Н. Покровский).

(<http://www.cardiosite.info/rdr/files/articles/6284/1237293503421.pdf>);

3) Мітченко О.І., Лутай М.І. Дисліпідемії: Діагностика, профілактика та лікування. – К.: Четверта хвиля, 2007. – 56 с.

(<http://zdorovo.eserdtsje.ru/%D0%9F%D1%83%D0%B1%D0%BB%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8/klassifikaziya-dislipidemii/>)

4) Schwartz, Joseph, et al. "Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue." Journal of clinical apheresis 28.3 (2013): 145-284.

5) Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, Raskob G, Lewis SZ, Schunemann H. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American college of chest physicians task force. Chest 2006; 129:174–181.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1. Название протокола: Нефротический синдром

2. Код протокола:

3. Код (-ы) по МКБ-10:

N04 – Нефротический синдром

N04.0 – Нефротический синдром, незначительные гломерулярные нарушения

N04.1 – Нефротический синдром, очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения

N04.2 – Нефротический синдром, диффузный мембранозный гломерулонефрит

N04.3 – Нефротический синдром, диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит

N04.4 – Нефротический синдром, диффузный эндокапиллярный пролиферативный гломерулонефрит

N04.5 – Нефротический синдром, диффузный мезангиокапиллярный (мембрано-пролиферативный) гломерулонефрит

N04.6 – Нефротический синдром, болезнь плотного осадка

N04.7 – Нефротический синдром, диффузный серповидный гломерулонефрит

N04.8 – Нефротический синдром, другие изменения

N04.9 – Нефротический синдром, неуточненное изменение

N08.0* Гломерулярные поражения при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках

Гломерулярные поражения при: малярии, вызванной *Plasmodium malariae* (B52.0+) . эпидемическом паротите (B26.8+) . шистосомозе [бильгарцилле] (B65.-+) . септицемии (A40-A41+) . стронгилоидозе (B78.-+) . сифилисе (A52.7+)

N08.1* Гломерулярные поражения при новообразованиях

Гломерулярные поражения при: . множественной миеломе (C90.0+) . макроглобулинемии Вальденстрема (C88.0+)

N08.2* Гломерулярные поражения при болезнях крови и иммунных нарушениях

Гломерулярные поражения при: . криоглобулинемии (D89.1+) . диссеминированном внутрисосудистом свертывании [синдроме дефибринации] (D65+) . гемолитико-уремическом синдроме (D59.3+) . пурпуре Геноха[-Шенлейна] (D69.0+) . серповидно-клеточных нарушениях (D57.-+)

N08.3* Гломерулярные поражения при сахарном диабете (E10-E14+ с общим четвертым знаком .2)

N08.4* Гломерулярные поражения при других болезнях эндокринной системы, расстройствах питания и нарушениях обмена веществ

Гломерулярные поражения при: . амилоидозе (E85.-+) . болезни Фабри(Андерсона) (E75.2+) . недостаточности лецитинхолестеринацилтрансферазы (E78.6+)

N08.5* Гломерулярные поражения при системных болезнях соединительной ткани

Гломерулярные нарушения при: синдроме Гудпасчера (M31.0+) . узелковом полиартериите (M30.0+) . системной красной волчанке (M32.1+) . тромботической тромбоцитопенической пурпуре (M31.1+) . гранулематозе Вегенера (M31.3+)

N08.8* Гломерулярные поражения при других болезнях, классифицированных в других рубриках

Гломерулярные нарушения при подостром бактериальном эндокардите (I33.0+)

4. Дата разработки протокола: 2014 год.

5. Сокращения, используемые в протоколе:

АГ – артериальная гипертензия

АНА – антинуклеарные антитела

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

БКК – блокаторы кальциевых каналов

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
БМИ – болезнь минимальных изменений
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИГХ – иммуногистохимия
ИКН – ингибиторы кальциейрина
ИФ – иммунофлюоресценция
МКБ – Международная классификация болезней
МК – микофеноловая кислота
ММФ – мофетила микофенолат
МН – мембранозная нефропатия
МНО – международное нормализованное отношение
МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит
НМГ – низкомолекулярные гепарины
НС – нефротический синдром
ОПП – острое почечное повреждение
ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс
ПТИ – протромбиновый индекс
РКИ – рандомизированные клинические исследования
СД – сахарный диабет
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФСГС – фокально-сегментарных гломерулосклероз
ХБП – Хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦФ – циклофосфамид
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭМ – электронная микроскопия

6. Категория пациентов: взрослые, беременные

7. Пользователь протокола: нефрологи, терапевты, врачи общей практики, эндокринологи, ревматологи, гематологи, онкологи, акушер-гинекологи, врачи скорой помощи, фельдшеры.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ:

8. Определение:

Нефротический синдром – клинический синдром, характеризующийся тяжелой протеинурией $>3,5\text{г}/1,73\text{м}^2/\text{сут}$, гипоальбуминемией, гиперлипидемией и отеками [1].

Тяжелая протеинурия всегда сопряжена с поражением почек при первичных ее заболеваниях, а также при широком круге системных и других заболеваний.

Так как понятие «синдром» еще не является диагнозом, то каждый случай нефротического синдрома требует проведения тщательного поиска возможных его причин, верификации морфологического варианта поражения почек и установления морфологического/клинического диагноза с последующим обоснованным лечением уже доказанного диагноза, а не синдрома.

9. Классификация нефротического синдрома:

1. По этиологическому фактору:

Первичные гломерулярные болезни (первичный идиопатический нефротический синдром):

- болезнь минимальных изменений;
- мембранозная гломерулопатия;
- фокально-сегментарный гломерулосклероз;
- мембрано-пролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит;
- другие пролиферативные гломерулонефриты.

Вторичные гломерулопатии (вторичный нефротический синдром) в рамках:

- **инфекций:** инфекционный эндокардит, сифилис, лепра, гепатиты В и С, мононуклеоз, цитомегаловирусная инфекция, ветряная оспа, ВИЧ, малярия, токсоплазмоз, шистосомиаз;
- **применения медикаментов и наркотических средств:** препараты золота, пеницилламин, НПВП, препараты висмута, лития, пробенецид, высокие дозы каптоприла, параметадон, героин;
- **системных заболеваний:** СКВ, синдром Шарпа, ревматоидный артрит, дерматомиозит, пурпура Шенлейн-Геноха, первичный и вторичный амилоидоз, полиартериит, синдром Такаясус, синдром Гудпасчера, герпетический дерматит, синдром Шегрена, саркоидоз, криоглобулинемия, язвенный колит;
- **нарушения обмена веществ:** сахарный диабет, гипотиреоз, семейная средиземноморская лихорадка;
- **злокачественных новообразований:** болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома, хронический лимфолейкоз, множественная миелома, злокачественная меланома, карциномы легких, желудка, толстой кишки, молочных желез, щитовидной железы, шейки матки, яичников и почек;
- **аллергических реакций:** укусы насекомых, поллиноз, сывороточная болезнь;
- **врожденные заболевания:** синдром Альпорта, болезнь Фабри, нил-пателла-синдром (синдром поражения ногтей и надколенника), серповидно-клеточная анемия, дефицит альфа₁-антитрипсина;
- **другие:** преэклампсия, ПМР, IgA-нефропатия, стеноз почечной артерии (редко).

Морфологическая: по МКБ

- нефротический синдром, незначительные гломерулярные нарушения;

- нефротический синдром, очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения;
- нефротический синдром, диффузный мембранозный гломерулонефрит;
- нефротический синдром, диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит;
- нефротический синдром, диффузный эндокапиллярный пролиферативный гломерулонефрит;
- нефротический синдром, диффузный мезангиокапиллярный (мембрано-пролиферативный) гломерулонефрит;
- нефротический синдром, болезнь плотного осадка;
- нефротический синдром, диффузный серповидный гломерулонефрит;
- амилоидоз почек.

По активности:

- полная ремиссия – протеинурия < 300мг/сут;
- частичная ремиссия - снижение протеинурии на 50% от исходного уровня или < 2,0 г/сут;
- рецидив – вновь возникшая протеинурия после полной ремиссии или нарастание после частичной ремиссии.

По состоянию функции почек:

Определение состояния функции почек основано на двух показателях — скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и признаках почечного повреждения. Под повреждением почек понимаются структурные и функциональные изменения почек, выявленные в анализах крови, мочи (альбинурия, протеинурия или гематурия) или при визуальных обследованиях. В зависимости от их сочетания выделяют пять стадий хронической болезни почек (ХБП).

ХБП — повреждение почек (альбинурия более 30мг/сут, гематурия) либо снижение их функции в течение 3 месяцев и более. Определение и классификация ХБП внедрены Национальным почечным фондом, National Kidney Foundation (NKF) и рабочей группой по улучшению исходов почечных заболеваний, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) в 2002, [1-3].

Стадии ХБП	Описание	СКФ (мл/мин/1,73м ²)
1	Повреждение почек с нормальной или ↑СКФ	≥90
2	Повреждение почек с легким ↓СКФ	60 – 89
3	Умеренное ↓СКФ	30 – 59
4	Тяжелое ↓СКФ	15 – 29
5	Почечная недостаточность	≤15 (или диализ)

10. Показания для госпитализации

Плановая госпитализация:

- дебют НС – для поиска возможных причин НС и верификации морфологического варианта поражения почек с последующим подбором этиотропной / патогенетической терапии;
- резистентность к стандартной иммуносупрессивной терапии.

Экстренная госпитализация:

- рецидив НС – для лечения рецидива и коррекции иммуносупрессивной терапии;
- осложнения – нефротический криз, инфекционные, тромботические, прогрессирующая почечная недостаточность.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ОАК;
- ОАМ;
- Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, креатинин, мочеви́на, К, Na, Са, холестерин, сахар в сыворотке крови);
- Расчет СКФ по формуле Кокрофта-Голта;
- ИФА на вирусный гепатит В и С;
- Анализ крови на ВИЧ;
- УЗИ органов брюшной полости и почек;

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- суточная протеинурия или протеин/креатининовый, альбумин/креатининовый коэффициенты;
- иммунологические методы исследования сыворотки крови: АСЛ-О, компоненты С3, С4, С50; ANA, anti-ds-DNA, р-,с-ANCA, С3-нефритический фактор, АТ к фосфолипидам, АТ к кардиолипину;
- определение концентрации уровня Циклоспорина-А в сыворотке крови: C_0 (через 12ч от вечернего приема) и C_2 (через 2 часа от утреннего приема);
- КТ грудного, брюшного сегментов.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

- ОАК;
- ОАМ;
- Биохимический анализ крови: (общий белок, альбумин, креатинин, мочеви́на, К, Na, Са, холестерин, сахар в сыворотке крови);
- суточная потеря белка в моче;

- коагулограмма.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- биопсия почки;
- ОАК: (до и после биопсии почки);
- ОАМ: (до и после биопсии почки);
- суточная протеинурия или протеин/креатининовый, альбумин/креатининовый коэффициенты;
- УЗИ почек (после биопсии);
- коагулограмма.
- **морфологическая диагностика биоптата ткани почки:**

световая микроскопия: гистохимия с окраской PAS, по Массону трихром, серебрение по Джонсу, Конго-красный на амилоид;

иммуногистохимия: с набором реагентов первичных антител и вторичных антител меченных пероксидазой хрена (CD) или;

иммунофлюоресценция: с набором реагентов первичных антител меченных флюорохромом;

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- электронная микроскопия биоптата ткани почки;
- криоглобулины в сыворотке крови;
- иммунологические методы исследования сыворотки крови: АСЛ-О, компоненты С3, С4, С50; ANA, anti-ds-DNA, p-,c-ANCA, С3-нефритический фактор, АТ к фосфолипидам, АТ к кардиолипину, анти-ГБМ-антитела, антитела к PLAR2;
- электрофорез белков мочи: альфа-2-макроглобулин, Ig-G, трансферрин, альбумин, альфа-1-микроглобулин, ретинол-связывающий протеин, бета-2-микроглобулин;
- иммунофиксация белков крови на парапротеины: М-градиент, IgG, IgA, IgM, каппа, ламбда;
- иммунофиксация белков мочи на парапротеины: Бенс-Джонса, IgG, IgA, IgM, каппа, ламбда;
- определение концентрации уровня Циклоспорина-А в сыворотке крови: C_0 (через 12ч от вечернего приема) и C_2 (через 2 часа от утреннего приема);
- стерильная пункция;
- колоноскопия;
- ФГДС;
- рентген плоских костей черепа;

- КТ, МРТ брюшного, грудного сегментов, органов малого таза;
- УЗИ органов брюшной полости;
- УЗДГ сосудов почек;
- аудиограмма;
- онкомаркеры: СА 15-3; СА 19-9; СА 72-4; СА 125; РЭА; АФП; Cyfra 21-1; NSE
- RackPack; белок S 100, ПСА;
- ПЦР на HBV, HCV, вирус Эпштейн-Барра, ЦМВ, Парвовирус-В19;
- посев материала (моча, спинномозговая жидкость, мокрота) на микобактерии
- туберкулеза;
- ИФА антитела на гельминты и паразиты;
- токсикологические исследования: висмут, литий, параметадон, героин в крови и моче.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

- Измерение АД;

12. Диагностические критерии [2, 3]:

12.1 Жалобы: появление отеков, снижение диуреза, изменения в анализах мочи (белок).

Анамнез: спонтанное появление и исчезновение отеков, кожной сыпи, эритемы, артралгий, выпадение волос, стоматиты, синуситы, риниты с кровянистым отделяемым, солнечная инсоляция, частые пневмонии, бронхиальная астма, эпизоды макрогематурии на фоне фарингита и ОРВИ, эпизоды лихорадки неясной этиологии, потеря веса за короткий промежуток времени, не связанная с желанием пациента, наличие вирусного гепатита, сопутствующие заболевания: ревматоидный артрит, хронические очаги инфекции (н-р: остеомиелит, бронхоэктатическая болезнь и др.). Прием препаратов золота, висмута, лития, НПВП, пробенецид, высокие дозы каптоприла, параметадон; употребление героина.

У женщин – привычные выкидыши в анамнезе.

Аллергические реакции на контрастные вещества, вакцины.

12.2 Физикальное обследование:

Признак	Характеристика	Возможные причины
Отеки	мягкие, различной степени выраженности: от минимальных периферических до полостных и анасарки	Нефротический синдром

Кожная эритема	мигрирующая рожеподобная эритема без определенной локализации с абдоминальной болью	Нефротический криз
	На лице в виде «бабочки»	СКВ
Кожная сыпь	В зоне «декальте»	СКВ
	Симметричная на верхних, нижних конечностях, туловище	Системные заболевания, васкулиты, инфекции
Поражение слизистых оболочек	Энантемы, хейлит, стоматит	Системные заболевания
Суставной синдром	В виде артралгий без деформаций	Системные заболевания
	Мелких суставов кистей рук, с деформацией	Ревматоидный артрит а
Выделения из дыхательных путей	Кровянистые выделения из носа, мокрота с примесью крови	Системные васкулиты а
Нарушение кожной чувствительности	Снижение чувствительности кожи верхних и/или нижних конечностей	Сахарный диабет
Ортостатическая гипотония	Разница между АД сидя и стоя	Сахарный диабет
Увеличение лимфатических узлов	Увеличение лимфоузлов различной локализации	Онкологические заболевания а

12.3 Лабораторные исследования:

Главными лабораторными критериями собственно нефротического синдрома являются:

- в анализе суточной экскреции белка в моче: протеинурия более 3,5 г/сут;
- в биохимическом анализе крови: гипопроteinемия, гипоальбуминемия, гиперлипидемия.

Наряду с восполнением критериев НС изменения следующих лабораторных показателей помогут в поиске причин вторичного НС.

Исследования	Показатели	Возможные причины НС
Моча на суточную экскрецию белка	Более 3,5 г/сут	НС, рецидив НС
Микроскопия осадка мочи	Дисморфные эритроциты эритроцитарные цилиндры	+ нефритический синдром а
Общий анализ крови	Ускоренное СОЭ	Активность нефрита
	Анемия	Системные заболевания, Множественная миелома Онкологические заболевания
	Лейкоцитоз	Сепсис Инфекции

Общий анализ крови	Лейкопения	Системные заболевания Вирусные инфекции
	Эозинофилия	Системные васкулиты (синдром Чарга-Стросса) а
	Тромбоцитопения	Системные заболевания
Биохимические исследования крови	↑ мочевины ↑ креатинина Изменения K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , PO_4^{3-} , Cl^- , HCO_3^-	Снижение функции почек
Биохимические исследования крови	Гипопротеинемия, гипоальбуминемия	Нефротический синдром, цирроз печени
	Гиперпротеинемия	Миеломная болезнь и др. парапротеинемии
	↑ мочева кислота	Синдром лизиса опухоли, Подагра
	↑ ЛДГ	ГУС, гемолитические анемии
	↑ Креатинкиназы	Травмы и метаболические болезни
Биохимический анализ мочи	Na^+ , креатинин в моче для расчета экскретируемой фракции Na (FENa)	Преренальное и ренальное ОПП
Специфические иммунологические исследования крови	↑ АНА, антитела к двуспиральной ДНК	СКВ
	↑ р- АНЦА	Системные васкулиты: микроскопический полиангиит
	↑ с-АНЦА	Системные васкулиты: гранулематоз Вегенера, синдром Чарга-Стросса
	наличие анти-ГБМ-антител	Анти-ГБМ-нефрит (синдром Гудпасчера)
	↑ титр АСЛ-О	Постстрептококковый ГН
	наличие Криоглобулинов	Криоглобулинемия (эссенциальная или при разных заболеваниях)
Специфические иммунологические исследования крови	наличие Антифосфолипидных антител (антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт)	АФС-синдром
	↓ С3, ↓ С4, ↓ СН50	СКВ, инфекционный эндокардит, шунт-нефрит
	↓ С3, ↓ СН50	Постстрептококковый ГН
	↓ С4, ↓ СН50	Эссенциальная смешанная криоглобулинемия
	↓ С3, ↓ СН50	С3-гломерулопатия
	↑ Прокальцитонина	Сепсис
	↑ анти-PHLAR2	Идиопатическая мембранозная нефропатия

Иммунофиксация белков крови и мочи	↑ легкие (каппа, лямбда), тяжелые цепи иммуноглобулинов ↑ парапротеины Бенс-Джонса	Плазматочные дискразии, миеломная болезнь, амилоидоз
Онкомаркеры	↑ СА 15-3; СА 19-9; СА 72-4; СА 125; РЭА; АФП; Cyfra 21-1; NSE RackPack; белок S 100, ПСА;	Паранеопластическая нефропатия

12.4 Инструментальные исследования:

Исследования	Характерные изменения	Возможные причины НС
УЗИ органов брюшной полости и почек	Асцит Увеличение размеров почек	НС, рецидив НС
Морфологическое исследование биоптата почечной ткани	Отсутствие изменений при световой микроскопии Отрицательная иммуногистохимия (ИГХ) и иммунофлуоресценция (ИФ) Сглаживание ножек подоцитов при электронной микроскопии (ЭМ)	Болезнь минимальных изменений
	Склероз отдельных сегментов (сегментарность) в части (фокальность) клубочков Расширение мезангиального матрикса Эндокапиллярная гиперклеточность и гиалиноз Отрицательная ИФ/ИГХ или наличие IgM, C3 При ЭМ сглаживание ножек и дегенерация подоцитов	Фокально-сегментарный гломерулосклероз (клеточный, верхушечный, коллабирующий, перихиллярный варианты)
Морфологическое исследование биоптата почечной ткани	При световой микроскопии: отсутствие изменений на ранних стадиях и диффузное утолщение ГБМ в поздних стадиях Наличие отложений в виде «шипиков» на наружной поверхности (субэпителиально) ГБМ При ИГХ/ИФ: гранулярное свечение IgG ± C3 депозитов в толще капиллярных стенок, IgG 4 субкласс При ЭМ: субэпителиальные депозиты	Мембранозная нефропатия
	При световой микроскопии: мезангиальная гиперклеточность, наличие иммунных депозитов в мезангии и субэпителиальном пространстве ИГХ/ИФ: гранулярное свечение IgG и C3 депозитов в капиллярах и мезангии	Мезангиокапиллярный (мембрано-пролиферативный) гломерулонефрит, тип I

Морфологическое исследование биоптата почечной ткани	непрерывные, плотные, лентовидные депозиты в толще ГБМ Наличие С3 без иммуноглобулинов при ИФ/ИГХ	Болезнь плотных депозитов (по старой классификации МПГН, тип II)
	Наличие иммунных депозитов аналогичных как и при МПГН, тип 1, но с полным нарушением ГБМ и мембранозными изменениями	Мезангиокапиллярный (мембрано-пролиферативный) гломерулонефрит, тип III
Морфологическое исследование биоптата почечной ткани	Изолированное присутствие С3 (+ снижение в крови уровня комплемента С3)	С3-гломерулопатия (выделен в отдельную форму из группы МПГН)
	Гиперклеточность и наличие полулуний в Боуменовом пространстве в > 50% клубочков	Экстракапиллярный гломерулонефрит (БПГН)
	При окраске Конго красным наличие аморфных экстрацеллюлярных амилоидных депозитов в мезангии, ГБМ и кровеносных сосудах, и реже присутствие их в канальцах и интерстиции ИГХ/ИФ: свечение лямбда, иногда каппа ЭМ: наличие фибриллов	Амилоидоз почки

12.5 Показания для консультации специалистов:

- консультация онколога (при подозрении на паранеопластическую нефропатию);
- консультация фтизиатра (при подозрении на спец. процесс);
- консультация ревматолога (при подозрении на системное заболевание);
- консультация окулиста (для осмотра глазного дна);
- консультация хирурга (при нефротических кризах для исключения острой хирургической патологии);
- консультация гепатолога (при HBV-, HCV-ассоциированных гломерулонефритах);
- консультация невролога (при подозрении на нейролюпус, системный васкулит);
- консультация гематолога (при подозрении на миеломную болезнь, болезнь легких цепей);
- инфекциониста – при длительной лихорадке, инфекциях.

12.6 Дифференциальный диагноз:

Дифференциации требуют заболевания, которые протекают с выраженным отечным синдромом: НС, цирроз печени, застойная хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

Признак	Нефротический синдром	Цирроз печени	Застойная ХСН
Начало заболевания	С появления отеков на лице, на ногах (дни, недели). Может принимать волнообразное течение с эпизодами спонтанного схождения отеков	С постепенного появления асцита	Постепенное нарастание отеков на нижних конечностях (месяцы, годы)
Жалобы	Появление отеков	Увеличение объема живота, кровоточивость десен	Одышка, утомляемость
Анамнез	Может быть связь с переохлаждением, приемом НПВП, героина, пенициллина, препаратов золота, висмута, вакцинацией. При вторичном НС – системные заболевания	Наличие ВГ-В, С, злоупотребление алкоголем	Длительная АГ, ИБС, перенесенный ИМ, ОНМК
Отеки	Мягкие, от минимальных до анасарки, легко перемещающиеся в зависимости от положения тела	Преимущественно асцит	Плотные, на нижних конечностях с трофическими изменениями кожи
Артериальное давление	N (50%), иногда гипотония	Нормальное или склонность к гипотонии	Чаще повышенное, реже гипотония
Наследственность	Не отягощена	Не отягощена	Отягощена по АГ, СД, ожирению. Случаи внезапной смерти в семье
Протеинурия	Более 3,5 г/сут	Не характерна или минимальная	от минимальной до нефротического уровня
Гиперазотемия	Транзиторная на фоне активности НС, нарастает в зависимости от срока давности болезни	При развитии гепато-рениального синдрома, чаще при преренальной ОПП	Зависит от срока давности болезни и момента диагностики. Может быть исходная ХБП (гипертоническая / диабетическая нефропатия)
Биохимический анализ крови	Гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия	Гипопротеинемия, гипоальбуминемия, Возможны Гиперферментемия (АЛТ, АСТ, ГГТ), гипербилирубинемия	Возможна гиперхолестеринемия

Общий анализ крови	Ускоренное СОЭ, при аутоиммунных заболеваниях может быть анемия, тромбоцитопения, лейкопения	Тромбоцитопения	Сгущение крови: повышение гематокрита, снижение СОЭ
Коагулограмма	Может быть склонность к гиперкоагуляции	Гипокоагуляция (снижение ПТИ)	Не изменена или склонность к гиперкоагуляции
ЭхоКГ	Не характерны изменения	Не характерны изменения	Снижение ФВ <60%, диастолическая дисфункция, признаки ГЛЖ
ЭКГ	Не характерны изменения	Не характерны изменения	Признаки ГЛЖ

13. Цель лечения:

- достижение полной или частичной ремиссии;
- ликвидация экстраренальных симптомов (АГ, отеки) и осложнений (электролитные нарушения, инфекции, нефротический криз);
- замедление прогрессирования ХБП и отдаление ее терминальной стадии (диализ, трансплантация почки).

14. Тактика лечения/ведения:

14.1 Немедикаментозное лечение:

Режим:

- свободный
- постельный при тяжелом состоянии пациента и наличии осложнений
- дозированная физическая активность по 30 минут 5 раз в неделю.
- отказ от курения;
- отказ от алкоголя.

Диета:

- сбалансированная, адекватное введение белка (1,5-2г/кг), калораж по возрасту;
- при наличии отеков и АГ – ограничение употребления натрия хлорид (поваренной соли) < 1-2г/сут;

Стационарно проводится диагностическая биопсия и установление морфологического диагноза и начало патогенетической терапии, которую следует продолжить в амбулаторных условиях.

14.2 Медикаментозное лечение:

Лечение отеков. Диуретики назначают при значительных отеках (назначение кортикостероидов обычно приводит к восстановлению диуреза на 5-10 день). Диуретики не назначают при рвоте, диарее, гиповолемии.

При длительно сохраняющихся отеках назначают Фуросемид 1-3мг/кг/сут внутривенно однократно болюсно или Торасемид 5-10-20мг внутрь. Для пациентов с рефрактерными отеками используется комбинация петлевых и тиазидоподобных (Индапамид 2,5-5мг) диуретиков и/или калий-сберегающих диуретиков (Спиронолактон 25-100мг/сут), в тяжелых случаях (риск развития нефротического криза) - комбинация диуретиков и альбумина (10%-100мл) [17].

При резистентных отеках в сочетании с почечной недостаточностью острого периода показано проведение гемодиализа с ультрафильтрацией до выхода из критического состояния почечной недостаточности и появления диуреза.

Лечение артериальной гипертензии. При отсутствии симптомов острого почечного повреждения назначаются с антигипертензивной целью ингибиторы АПФ (Периндоприл 5-20мг/сут) или БРА (Вальсартан 80-320мг/сут), но не в комбинации. При сохраняющейся гипертонии или наличии ОПП назначают блокаторы Са-каналов (Амлодипин 5-30мг/сут, Дилтиазем 90-320мг/сут, Нифедипин 10-30мг сублингвально как средство скорой помощи). При наличии тахикардии и/или симптомов ХСН дополнительно назначают бета-блокаторы – карведилол 12,5-50мг/сут в 2 приема внутрь.

Патогенетическая терапия НС отличается в зависимости от морфологического варианта, поэтому правомочна **только после проведения биопсии почки, верификации морфологического диагноза** и должна начинаться в стационаре и продолжаться в амбулаторных условиях.

Терапия болезни минимальных изменений (Minimal change disease). Данный морфологический вариант (гломерулонефрит с минимальными изменениями – ГНМИ) встречается в 10-20% биопсии при НС у взрослых.

При установлении причины болезни минимальных изменений требуется проведение этиотропного лечения заболевания, приведшего к развитию НС:

- обнаружение паразитов, гельминтов – антипаразитарное/противогельминтное лечение;
- новообразования – химиотерапия, лучевая терапия, оперативное вмешательство;
- диабетическая нефропатия – лечение СД и нефропротективная терапия;

Лечение дебюта. Метилпреднизолон 0,6-0,8мг/кг/сут или преднизолон 0,5-1мг/кг/сут (максимальные суточные дозы 64 и 80мг, соответственно) в течение 4-6-8 недель (предпочтительнее длительное назначение до 12-16 недель) в виде однократного приема в утреннее время, после приема завтрака (Уровень 1В). По достижению полной или частичной ремиссии – снижение дозы преднизолона на 5 мг каждые 3-4 дня до достижения дозы преднизолона 20-30мг/сут. Последующие 2-3

месяца прием преднизолона в альтернирующем режиме, т.е. через день с постепенным снижением дозы по 5мг каждые 1-2 недели, до достижения 10мг (Уровень 2В). Последующее снижение дозы по 2,5мг каждые 1-2 недели при альтернирующей схеме приема до полной отмены [4-6].

Более быстрое снижение дозы преднизолона возможно при появлении нежелательных явлений и осложнений стероидной терапии.

Пациенты, не достигшие полной или частичной ремиссии после приема полной дозы в течение 16 недель определяются как стероид-резистентные и требуют комбинированной терапии циклоспорином-А и минимальной дозой преднизолона 0,15-0,2мг/кг/сут [5, 7-9].

Лечение рецидива. У 50-75% пациентов, ответивших на стероидную терапию встречаются рецидивы. При рецидиве назначается Преднизолон в дозе 60 максимум 80мг/сут в течение 4-х недель с последующим снижением по 5 мг каждые 3-5 дней до полной отмены в течение 1-2 мес [7, 8].

При частых (3 и более в течение 1 года) рецидивах или стероид-зависимой (рецидив на фоне приема стероидов) форме используется комбинированная терапия: низкие дозы преднизолона 0,15-0,20мг/кг/сут + один из следующих групп препарат: алкилирующие агенты (циклофосфамид), ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин-А или Такролимус), антиметаболиты (микофеноловая кислота, мофетила микофенолат) [10].

Циклофосфамид 2мг/кг/сут, внутрь в течение 8-12 нед, под контролем числа лейкоцитов (не менее $3 \times 10^9/\text{л}$) + профилактика геморрагического цистита (месна, урометексан) [10, 11].

Циклоспорин-А микроэмульсионная форма в дозе 3-5мг/кг/сут, внутрь в 2 приема, не микроэмульсионная форма в дозе 4-5мг/кг/сут, внутрь в 2 приема, при целевой С0 концентрации 100-200нг/мл в течение 18-24 месяцев и более (Уровень 2В). [8-11].

Микофеноловая кислота, внутрь в дозе 540-720мг х 2 раза или мофетила микофенолат внутрь в дозе 750-1000мг х 2 раза в день в течение 6-26 месяцев [8].

Ритуксимаб – химерическое моноклональное антитело, используется для лечения различных морфологических вариантов НС. Рекомендуются лишь при отсутствии эффекта от выше проведенной терапии. Назначается в дозе 375мг/м² поверхности тела, 1 раз в неделю, всего №4, внутривенно, капельно после премедикации.

При стероид-резистентности рекомендуется проведение повторной биопсии (так как не исключается трансформация в ФСГС).

При персистирующем НС несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию, должны назначаться иАПФ или БРА, диуретики (петлевые + тиазидоподобные + антагонисты альдостерона), статины (Аторвасатин 10-40мг/сут), антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины) для профилактики тромбоэмболических осложнений.

У пациентов с ОПП при БМИ проводят заместительную почечную терапию (гемодиализ, гемодиализацию, ультрафильтрацию при наличии показаний, но с одновременным применением кортикостероидов. (2D) Не рекомендуется применять статины для коррекции гиперлипидемии и не применять иАПФ или БРА у нормотензивных пациентов для снижения протеинурии при лечении первого эпизода нефротического синдрома при БМИ. (2D). При наличии БПГН с повышением уровня креатинина более 500мкмоль/л, обусловленного системными васкулитами и синдромом Гудпасчера показано проведение плазмафереза (непрерывным методом) через день в течение 2-х недель со 100% заменой плазмы. Замещение необходимо проводить альбумином 10%.

Лечение очаговых и сегментарных гломерулярных повреждений, ФСГС. (Focal Segmental Glomerulosclerosis, FSGS). ФСГС бывает первичным и вторичным. Поэтому необходимо внимательно собрать анамнез и провести дополнительные исследования для поиска / исключения ФСГС, ассоциированного с ВГ-В,С, с ВИЧ и другими состояниями (АГ, ожирение, героиновая зависимость).

При установлении ФСГС в иммуносупрессивной терапии **не нуждаются** (Уровень 2В):

- пациенты с диагностированной ФСГС, нормальной функцией почек и протеинурией менее 3,0г/сут (существует возможность спонтанной ремиссии);

- пациенты со сниженной функцией почек и с протеинурией менее 3,0г/сут (не исключается, что эти пациенты к моменту диагностики ФСГС имеют снижение уровня протеинурии по сравнению с предыдущим недиагностированным периодом) [12].

Пациентам без противопоказаний к стероидной терапии назначается Метилпреднизолон или Преднизолон (Уровень 1А) в дозе 1мг/кг/сут (максимум 80мг/сут), внутрь. Длительность приема и начало снижения дозы зависят от скорости достижения полной или частичной ремиссии. Пациентам с сопутствующими заболеваниями (тяжелый остеопороз, диабет, ожирение) инициальную терапию мы рекомендуем начинать с комбинации (Уровень 2В) низкой дозы Преднизолона (0,15-0,20мг/кг/сут, максимум 15мг/сут) + Циклоспорин (2-4мг/кг/сут, разделенных на 2 приема) или Такролимус (4мг/сут, внутрь, разделенных на 2 приема). Целевой уровень концентрации С0 циклоспорина в сыворотке крови 100-175нг/мл, такролимуса 4-7нг/мл. [13-15].

При СКФ < 40мл/мин применение ингибиторов кальцинейрина не рекомендуется по причине их нефротоксичности.

Для всех пациентов с ФСГС рекомендуется назначение нефропротективной терапии иАПФ или БРА (Уровень 1 В).

Пациентам с НС и ХБП рекомендуется назначение статинов (Уровень 2В). Пациентов, получающих терапию циклоспорином и статинами, необходимо монитори-

ровать на предмет рабдомиолиза (при взаимодействии циклоспорина и статинов). [16-18].

При резистентном нефротическом синдроме используется Ритуксимаб в дозе 375мг/м² поверхности тела, 1 раз в неделю, всего №4, внутривенно, капельно после премедикации или по 1000мг №2 внутривенно, капельно с интервалом в 2 недели.

Лечение диффузного мембранозного гломерулонефрита. Мембранозная нефропатия (МН) является наиболее частой причиной НС у взрослых и может выявляться в 30-50% биопсированных случаев. Причиной вторичной МН могут быть инфекции (ВГ-В,С, опухолевые заболевания, в частности неходжкинские лимфомы и др, лекарства, системные заболевания). Поэтому прежде, чем приступить к патогенетической терапии, необходимо провести дополнительные исследования для поиска / исключения выше названных причин вторичной МН. В течении МН может наблюдаться спонтанная полная ремиссия протеинурии в 5-30% случаев в течение 5 лет [18-19], частичная ремиссия – в 25-40% в течение 5 лет [16]. Терминальная стадия ХБП у не леченных пациентов отмечается в 14% в течение 5 лет, 35% в течение 10 лет и 41% в течение 15 лет [20].

Поэтому иммуносупрессивную терапию необходимо начинать лишь в случаях необъяснимых причин повышения креатинина сыворотки крови, суточной протеинурии >4г/сут.

Имуносупрессивная терапия включает чередование кортикостероидов (преднизолон 0,5мг/кг/сут или метилпреднизолон 0,4мг/кг/сут) в месяцы 1, 3, 5, начиная с пульс-терапии в начале каждого месяца + циклофосфамид в дозе 2-2,5мг/кг/сут, внутрь, в месяцы 2, 4, 6. Альтернативой являются ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин или такролимус, дозировки как и при ФСГС) в сочетании с минимальной дозой преднизолона (метилпреднизолона). ЦФ предпочтителен в случаях снижения СКФ < 30%, в других ситуациях предпочтительно начинать с ингибиторов кальцинейрина (циклоспорина-А, как наиболее изученного препарата при МН, по сравнению с такролимусом). Длительность лечения ИКН составляет 18-24 и более месяцев.

При отсутствии эффекта возможно применение ритуксимаба в аналогичной дозе и длительности, как и при ГНМИ и ФСГС.

В качестве не иммуносупрессивной терапии следует применять иАПФ, БРА, статины, диуретики (петлевые, тиазидоподобные, антагонисты альдостерона в маленькой дозе 12,5-25мг/сут), препараты для профилактики тромбоэмболических осложнений (НМГ в профилактической или терапевтической дозе).

Лечение диффузного мезангиального пролиферативного гломерулонефрита. Первая линия терапии включает нефропротективную терапию иАПФ или БРА, статины при повышении ЛПНП. Лечение Ig-A-нефропатии иммуносупрессантами проводится в случае протеинурии >1,0г/сут, повышения креатинина крови и

морфологических признаках активности (пролиферативные и некротизирующие изменения клубочков) при биопсии [24-29].

Иммunosупрессивная терапия подразумевает монотерапию кортикостероидами, а при быстро прогрессирующем течении и находке полулуний при нефробиопсии требует проведения комбинированной иммуносупрессивной терапии. Кортикостероиды в дебюте в виде пульс-терапии 15мг/кг веса в/в капельно №3, затем внутрь в дозе 1мг/кг/сут 60 дней, затем 0,6мг/кг/сут 60 дней, затем 0,3мг/кг/сут 60 дней + циклофосфамид 0,5мг/м², в/в капельно ежемесячно в течение 6 месяцев. Во второй линии вместо циклофосфамида возможно применение микофеноловой кислоты в дозе 360-1440мг/сут в 2 приема или Мофетила микофенолата 500-2000мг/сут в 2 приема. (Не забывать тератогенное действие Микофенолата и микофеноловой кислоты и при планировании беременности отказаться от данной группы препаратов). [30-31].

Лечение диффузного мезангиокапиллярного гломерулонефрита (мембранопротериативный гломерулонефрит – МПГН).

Лечение первичного заболевания (гепатиты В и С). При МПГН I типа используют длительное лечение преднизолоном в альтернирующем режиме (30-60 мг/м² / 48 час). В некоторых исследованиях показана эффективность лечения Мофетила микофенолатом. [34-46].

Лечение гломерулярных поражений при новообразованиях – лечение проводится в специализированном онкологическом учреждении и направлено на устранение причины нефротического синдрома.

Лечение гломерулярных поражений при болезнях крови и иммунных нарушениях.

При смешанной криоглобулинемии, ассоциированной с вирусным гепатитом С, нефротической протеинурией и признаками прогрессирующего заболевания почек или с явным обострением криоглобулинемии предлагается лечение плазмаферезом, ритуксимабом в сочетании с метилпреднизолоном внутривенно и проведение сопутствующей противовирусной терапии (2D).

При ГУС – плазмаферез непрерывным методом, с замещением 100% плазмы, через день в течение 2-х недель.

При пурпуре Шенлейн-Геноха лечение проводится в соответствии с морфологическим вариантом нефротического синдрома (см. лечение морфологических форм).

Лечение гломерулярных поражений при сахарном диабете (диабетическая нефропатия с нефротическим синдромом).

Коррекция АД и нефропротективная терапия: ИАПФ или БРА (но не в комбинации) при альбуминурии 30-299мг/сут (Уровень С), при альбуминурии > 300мг/сут (Уровень А). АГ является одним из важнейших независимых факторов риска прогрессирования ДН/ХБП [4]. Целевой уровень АД при ДН/ХБП составляет ≤ 140/90мм.рт.ст., при наличии альбуминурии или протеинурии ≤ 130/80мм.рт.ст. Препаратами выбора в лечении артериальной гипертензии при ДН/ХБП являются иАПФ (периндоприл 5мг, периндоприл 5мг/индапамид 1,25мг, периндоприл 10мг/

индапамид 2,5мг) и БРА (Валсартан 80, 160мг 2 раза в день; Эпросартан 600мг, Лозартан 50мг), т.к. помимо антигипертензивного эффекта они снижают протеинурию, снижают ренальную симпатическую активность и играют роль в ремоделировании сердца. Возможно использование диуретиков при наличии перегрузки жидкостью и натрием у пациентов без соль-теряющей нефропатии. Тиазидоподобные диуретики (Индапамид 1,25-2,5мг 1 раз в день) могут использоваться на ранних стадиях ХБП, но нужно помнить, что они не эффективны при СКФ ≤ 30 мл/мин/1,73м². В 4-5 стадии ХБП применимы петлевые диуретики (Торасемид 10-40мг 1 раз в день). Антигипертензивными препаратами следующей линии являются Бета-блокаторы (карведилол 12,5-50мг в 2 приема) и Блокаторы кальциевых каналов (Амлодипин 5-30мг/сут). Но необходимо помнить, что дигидропиридиновые БКК (нифедипин, амлодипин) повышают внутривенечное давление и усиливают протеинурию, что снижает их полезное действие в плане замедления прогрессирования ХБП по сравнению с другими группами антигипертензивных препаратов. Подбор дозы препарата должен проводиться с учетом СКФ [8].

При резистентном НС ДН необходимо провести биопсию почки и определить морфологический вариант возможного иммунного гломерулярного поражения почек и назначить лечение соответственно морфологическому варианту поражения почек (лечение в зависимости от морфологического варианта см выше).

Лечение гломерулярных поражений при системных болезнях соединительной ткани:

При синдроме Гудпасчера - рекомендуется начинать иммуносупрессию Циклофосфамидом 2мг/кг/сут в течение 3-х мес или 600-1000мг в/в капельно 1 раз в месяц, кортикостероидами, Метилпреднизолон 500-1000мг/сут в течение 3-х дней с переходом прием внутрь Преднизолон 1мг/кг веса (максимум 60мг/сут) с последующим снижением и отменой через 6 месяцев и Плазмаферезом.

При узелковом полиартериите, гранулематозе Вегенера, синдроме Чарга-Стросса Циклофосфамид 600-800мг в/в капельно 1 раз в месяц в течение 6 месяцев, Метилпреднизолон 500-1000мг/сут в течение 3-х дней с переходом на прием внутрь Преднизолон 1мг/кг веса (максимум 60мг/сут) с последующим началом снижения через 4-6 недель и до поддерживающей дозы 10-15мг/48ч.

Лицам фертильного возраста вместо Циклофосфамида предпочтительней использовать Ритуксимаб в дозе 375 мг/м², № 4 в/в капельно (после премедикации) еженедельно или по 1000мг в/в капельно (после премедикации) №2 с интервалом 2 недели.

При системной красной волчанке – лечение зависит от класса волчаночного нефрита (ВН):

Класс I ВН (минимальный мезангиальный ВН) – лечение пациента проводится в зависимости от выраженности внепочечных проявлений.

Класс II ВН (мезангио-пролиферативный ВН) – при уровне протеинурии < 1г/сут лечение проводится в зависимости от наличия внепочечных проявлений, при уровне протеинурии > 1г/сут показана комбинированная терапия метилпреднизолона / преднизолона 0,5-1мг/кг веса и микофеноловой кислоты 360-720мг x 2

раза в день / мофетила микофенолат 500-1000мг х 2 раза в день в течение 2-х лет. При уровне протеинурии > 3г/сут лечение проводится аналогично как и при БМИ – Преднизолон и/или Циклоспорин-А (ЦсА). Дозы, режимы и длительность такие же.

Класс III ВН (очаговый ВН) и класс IV ВН (диффузный ВН). Инициальная терапия заключается в назначении кортикостероидов (метилпреднизолон в виде пульс терапии по 500-1000мг в/в капельно в течение 3-х дней с переходом на прием внутрь преднизолон 0,5-1мг/кг веса,) в сочетании с Циклофосфамидом (ЦФ) (1В) или Микофеноловой кислотой (МК) 1440-2160мг/сут / Мофетилом микофенолатом (ММФ) 2000-3000мг/сут (1В) до 6мес. Для пациентов не ответивших на терапию ЦФ и ММФ назначается Ритуксимаб в дозе 1000мг в/в капельно (после премедикации) №2 с интервалом в недели. Белимумаб назначается при преобладании экстраренальных симптомов СКФ. Поддерживающая терапия после 6 месяцев инициальной терапии проводится МК 720-1440мг/сут / ММФ 1000-2000мг/сут и низкими дозами кортикостероидов внутрь (эквивалентными ≤ 10 мг/сут преднизолон) (1В). Пациентам которые не переносят МК/ММФ рекомендуется использовать ЦсА. Если полная ремиссия не достигнута в течение 12 месяцев поддерживающей терапии, следует решить вопрос о повторной биопсии почки.

Класс V ВН (мембранозный ВН). Пациентам с нормальной функцией почек и субнефротической протеинурией назначается с антипротеинурической / антигипертензивной целью иАПФ / БРА. Кортикостероиды и иммуносупрессанты показаны если имеются показания со стороны внепочечных проявлений СКВ (2D). Лечение пациента с персистирующим НС проводится кортикостероидами в сочетании с иммуносупрессивными препаратами: ЦФ или ЦсА (2С) или МК/ММФ (2D). Дозы и режимы как и при других вариантах ВН.

Класс VI ВН (склерозирующий ВН) – кортикостероиды и иммуносупрессанты назначаются только лишь при наличии внепочечных проявлений СКВ.

Дополнительная терапия при СКВ включает:

- назначение иАПФ/БРА с достижением целевого уровня АД $\leq 130/80$ мм.рт.ст.
- лечение осложнений ХБП: анемии (эпоэтин-альфа 2000МЕ 2-3 раза в неделю п/к, эпоэтин бета, дарб-эпоэтин, метоксиполиэтиленгликоль эпоэтин бета), вторичного гиперпаратиреозидизма (альфакальцидол 25-50мкмг х 1 раз в день, мимпара 30-160мг х 1 раз в день).
- Гидрохлорохин 200-400мг внутрь 1 раз в день всем пациентам с СКВ при отсутствии противопоказаний.

Лечение гломерулярных поражений при амилоидозе.

АА-амилоидоз: продолжить лечение основного заболевания (хронические инфекции, хронические воспалительные заболевания, н-р ревматоидный артрит) для профилактики отложения новых амилоидных отложений.

Для лечения хронической инфекции использовать антибактериальную терапию и при показаниях хирургическое вмешательство.

Для лечения хронических воспалительных заболеваний показывают свою эффективность следующие группы агентов: алкилирующие агенты (ЦФ и хлорамбуцил), анти-ФНО терапия (Инфликсимаб, Этанерцепт, Адалимумаб), антитела к рецепторам ИЛ-6 (Тоцилизумаб). Колхицин эффективен при семейной форме амилоидоза.

AL-амилоидоз: целью терапии является снижение или элиминация плазматочных клонов. Режимы терапии включают ЦФ, Талидомид и Дексаметазон (СТД-схема) или Мелфалан + Дексаметазон (М/Декс-схема). Ответ на терапию наблюдается в 30-50% случаях. Альтернативой является применение Бортезомиба 1,3 мг/м² в дни 1, 4, 8 и 11 (циклы 1, 3 и 5), дексаметазон 40 мг внутрь в дни 1-4, 9-12, 17-20 (циклы 2, 4 и 6). При отсутствии успеха используется высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток. При наступлении терминальной стадии ХБП – диализ. Трансплантация почки возможна только при достижении полной ремиссии плазматочной дискразии, иначе ожидается рецидив в трансплантате.

Лечение гломерулярных поражений при множественной миеломе:

при гиперкальциемии – регидратация в/в введением кристаллоидов > 5л, бисфосфонаты в/в показаны при сохраняющейся гиперкальциемии в эвулемическом состоянии;

при системном ацидозе – бикарбонат натрия 4%;

избегать назначения петлевых диуретиков (фуросемид и торасемид);

при гиперурикемии – аллопуринол 100мг в сутки;

при анемии – высокие дозы эритропоэтинов (Эпоэтин альфа, бета 40 000МЕ/нед п/к);

при почечной недостаточности – гемодиализ до выхода из состояния ОПП;

плазмаферез – для удаления циркулирующих легких цепей;

специфическая терапия: Бортезомиб 1,3 мг/м² в дни 1, 4, 8 и 11 (циклы 1, 3 и 5), дексаметазон 40 мг внутрь в дни 1-4, 9-12, 17-20 (циклы 2, 4 и 6). При безуспешной консервативной терапии показана пересадка аутологичных стволовых клеток.

Другие медикаменты:

- Антациты (Алмагель по 1 д.л. x 3 раза в день) или блокаторы протонной помпы (Рабепразол 10-20мг x 1-2 раза в день; Омепразол 10-20мг x 1-2 раза в день) при появлении гастроинтестинальных симптомов.

- Карбонат кальция (250-500мг/сут) длительно необходим, если терапия преднизолоном продолжается более 3 месяцев [15].

- Витамин Д, 800МЕ/сут в течение 2-3 мес. под контролем уровня фосфора и ПТТ;

- Обычно нет необходимости коррекции гиперлипидемии у стероидчувствительных пациентов, так как она купируется после наступления ремиссии.

Начатую в стационаре патогенетическую терапию необходимо продолжить в амбулаторных и домашних условиях пациента под ежемесячным контролем результатов лабораторных данных (ОАК, ОАМ, Биохимический анализ крови), кроме того:

- Мониторинг уровня протеинурии по тест-полоскам 1 раз в 1-2 недели, регулярное измерение АД.
- При нарастании протеинурии (рецидиве) определение протеин/креатининового коэффициента (для расчета суточной протеинурии) и коррекция иммуносупрессивной терапии;
- При резистентности к проводимой иммуносупрессивной терапии проведение повторной биопсии почки в условиях стационара.

Осложнения нефротического синдрома:

1. *Инфекции.* У пациентов с нефротическим синдромом могут быть разные инфекции: перитониты, целлюлиты, пневмония.

Инфекции	Клиническая картина	Микроорганизмы	Терапия
Перитонит	Боли в животе, чувствительность при пальпации, рвота, диарея. В асцитической жидкости более 100 лейкоцитов/мл, более 50% нейтрофилы	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>E. coli</i>	Цефотаксим или цефтриаксон 7-10 дней, ампициллин+аминогликозиды 7-10 дней
Пневмонии	Гипертермия, кашель, тахипное, крепитация	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>	Внутрь: Амоксициллин, клавулановая кислота, эритромицин Парентерально: ампициллин+аминогликозиды или цефотаксим/цефтриаксон 7-10 дней
Целлюлит	Кожная эритема, уплотнение, болезненность	<i>Staphylococci</i> , Group A streptococci, <i>H. influenzae</i> ,	Амоксициллин, клавулановая кислота или цефтриаксон 7-10 дней
Грибковые инфекции	Легочная инфильтрация, длительная лихорадка, отсутствие ответа на антибактериальную терапию	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus spp.</i>	Кожа, слизистые: Флуконазол 10 дней

При наличии *varicella zoster* однократное введение иммуноглобулина 400мг/кг, внутривенно ацикловир (1500мг/м²/сут) 3 дня или внутрь 80мг/кг/сут 7-10 дней [16].

2. *Тромбозы*, имеется риск венозных, редко артериальных тромбозов. Применяются низкомолекулярные гепарины подкожно в течение длительного времени [17].

3. *Гиповолемический шок* бывает при назначении диуретиков, особенно когда имеется септицемия, диарея, рвота. Гиповолемический шок можно предположить при

наличии разной интенсивности болей в животе, гипотензии, тахикардии, ознобе, в крови повышены уровни гематокрита, мочевины и мочевой кислоты. Восстанавливается путем срочных инфузий физиологических растворов из расчета 15-20мл/кг 20-30 минут, можно повторно. Инфузия 10% раствора альбумина (10мл/кг) или 20% раствора (0,5-1г/кг) при отсутствии эффекта после двух болюсов физ. раствора.

4. Побочные эффекты кортикостероидов: повышенный аппетит, задержка роста, риск инфекций, гипертензия, деминерализация костей, повышение глюкозы крови, катаракта

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Перечень основных ЛС:

- метилпреднизолон, таблетки 4мг, 16мг;
- циклоспорин-А, капсулы 25мг, 50мг, 100мг;
- мофетила микофенолат, капсулы по 250мг;
- микофеноловая кислота, капсулы по 180мг;
- периндоприла аргинин, таблетки 5мг; 10мг;
- валсартан, таблетки 80мг, 160мг;
- торасемид, таблетки 5, 10, 20мг;
- индапамид, таблетки 1,25мг, 2,5мг

Перечень дополнительных ЛС

- кальция карбонат, магния карбонат, таблетки жевательные;
- фуросемид, таблетки 40мг;
- гидрохлортиазид, таблетки 25мг;
- спиронолактон, капсула 25мг, 50мг;
- флуконазол, капсулы 50мг;
- омепразол, капсулы 20мг;
- рабепразол, таблетки 20мг;
- ацикловир, таблетки 200мг, 400мг;
- амлодипин, таблетки 5мг, 10мг;
- карведилол, таблетки по 6,25мг, 12,5мг, 25мг.
- панангин, таблетки
- эпозтин-альфа, шприц-тюбики по 2000МЕ
- эпозтин-бета, шприц-тюбики по 2000МЕ

14.2.2. Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

Перечень основных ЛС:

- метилпреднизолон, таблетки 4мг,16мг, порошок для приготовления раствора для инъекций в комплекте с растворителем 250мг, 500 мг

- циклоспорин-А, капсулы 25мг, 50мг, 100мг
- мофетила микофенолат, капсулы по 250мг,
- микофеноловая кислота, капсулы по 180мг;
- циклофосфамид, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 200 мг
- периндоприла аргинин, таблетки 5мг; 10мг;
- валсартан, таблетки 80мг, 160мг;
- торасемид, таблетки 5, 10, 20мг;
- индапамид, таблетки 1,25мг, 2,5мг
- лозаратан, таблетки 50мг
- валсартан, таблетки 80мг, 160мг

Перечень дополнительных ЛС:

- ритуксимаб, флакон для внутривенных инфузий 100мг, 500мг
- иммуноглобулин человека нормальный, 10% раствор для инфузий 100мл
- месна, раствор для инъекций во флаконе 100 мг/мл 10,0мл
- ондансетрон, раствор для инъекций 4 мг/2мл, 8 мг/4мл
- кальция карбонат, магния карбонат, таблетки жевательные
- фуросемид, таблетки 40мг, раствор для инъекций 1% 2мл
- гидрохлортиазид, таблетки 25мг
- спиронолактон, капсула 25мг, 50мг
- флуконазол, капсулы 50мг
- омепразол, капсулы 20мг
- эпоэтин-альфа, шприц-тюбики по 2000МЕ
- эпоэтин-бета, шприц-тюбики по 2000МЕ
- ацикловир, таблетки 200мг, 400мг, порошок для приготовления раствора для инъекций 250мг
- надропарин, раствор для инъекций в предварительно наполненных шприцах, 2850 ме анти-ха/0,3мл
- цефотаксим, порошок для приготовления раствора для инъекций 1 г
- цефтриаксон, порошок для приготовления раствора для инъекций 1г,
- амоксициллин+клавулановая кислота, лиофилизат для приготовления раствора 625 мг
- гепарин, раствор для инъекций 25000 ме/5мл
- альбумин, раствор для инфузий 10% 100мл, 20% 50мл
- амлодипин, таблетки 5мг, 10мг
- атенолол, таблетки по 50мг

- панангин, таблетки
- такролимус, таблетки по 0,5мг; 1мг;
- дексаметазон, таблетки по 500мкг;
- белимумаб, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 120мг и 400мг
- инфликсимаб, порошок по 100мг для приготовления инфузий;
- адалимумаб, раствор для инфузий 40 мг/0,8 мл шприц, в комплекте с салфетками, № 1, № 2
- бортезомиб, порошок для приготовления раствора в/в 3,5 мг фл.
- колхицин, таблетки 1 мг
- гидрохлорохин, таблетки 200мг;
- альфакальцидол драже 0,25мкг; 0,5мкг.

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи:

При артериальной гипертензии (повышение АД более 160/100мм.рт.ст.) – фуросемид 1-2 мг/кг внутривенно, нифедипин 5-10 мг под язык.

При почечной эклампсии – снижение АД, диазепам 1мл.

14.3. Другие виды лечения

14.3.1. Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне – не проводятся.

14.3.2. Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне

Гемодиализ, изолированная ультрафильтрация показаны при почечной недостаточности острого периода с развитием симптомов:

- гиперкалиемия > 6,5ммоль/л;
- гипергидратация резистентная к диуретической терапии и риском развития отека легких;
- метаболический ацидоз, рН <7,2;
- анурия более 1 суток;
- уремия (мочевина > 30ммоль/л)

до выхода из критического состояния пациента.

Плазмаферез при ГУС, ТМА, системных васкулитах с повышением креатинина сыворотки крови > 500мкмоль/л, при криоглобулинемии, множественной миеломе, синдроме Гудпасчера – через день в течение 2-х недель непрерывным методом, с заменой 100% плазмы альбумином 10%.

14.3.3. Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи – не проводятся.

14.4. Хирургическое вмешательство

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях – не проводится.

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях

В случаях возникновения необходимости проведения гемодиализа производится наложение стерильного одноразового двухпросветного катетера в центральные вены (внутренняя яремная, бедренная, подключичная)

14.5. Профилактические мероприятия:

- профилактика вирусных, бактериальных, грибковых инфекций – вакцинация против инфекций в неактивную стадию заболевания по показаниям;
- профилактика остеопороза – диета с большим содержанием кальция, лечебная физкультура, пероральный прием карбоната кальция, витамина Д;
- профилактика эклампсии, сердечно-сосудистой недостаточности – пероральный прием антигипертензивных препаратов, лечебная физкультура.

14.6. Дальнейшее ведение (сопровождение пациента на амбулаторном уровне):

Осмотр нефролога зависит от стадии заболевания:

при активной стадии – 1 раз в месяц;

при неактивной - 1 раз в 6 месяцев.

Контроль лабораторных данных в зависимости от стадии заболевания:

в активной стадии заболевания: ОАК, ОАМ, креатинина, мочевины, АЛТ, АСТ, холестерина, глюкоза, определение белка в моче (количественная проба) 1 раз в месяц.

в неактивной стадии заболевания: ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови (креатинин, мочевина, общий белок, холестерин, глюкоза), определение белка в моче (количественная проба) 1 раз в 6 месяцев, УЗИ почек 1 раз в год, ЭКГ-по показаниям

При ухудшении состояния пациента необходимо решение вопроса госпитализации.

Рекомендации по навыкам здорового образа жизни: коррекция факторов риска психопрофилактика, режим, диета.

Своевременная санация хронических очагов инфекции.

Ограничение физических нагрузок.

Исключение охлаждения и инсоляции.

15. Индикаторы эффективности лечения:

- купирование почечной недостаточности острого периода;
- достижение полной или частичной ремиссии заболевания (купирование/уменьшение отеков, купирование/уменьшение протеинурии до 0,5 г/сут, нормализация АД);
- отсутствие инфекционных и тромботических осложнений;
- замедление прогрессирования ХБП

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков:

- 1) Туганбекова Салтанат Кенесовна – доктор медицинских наук, профессор АО «Национальный научный медицинский центр», заместитель генерального директора по науке, главный внештатный нефролог Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан
- 2) Гайпов Абдужаппар Эркинович – кандидат медицинских наук АО «Национальный научный медицинский центр» руководитель отдела экстракорпоральной гемокоррекции, врач-нефролог
- 3) Туребеков Думан Кажыбаевич – доктор медицинских наук, ГКП на ПХВ «Городская больница №1» Управления здравоохранения города Астаны, заведующий отделением нефрологии, главный внештатный нефролог города Астаны
- 4) Султанова Багдат Газизовна – доктор медицинских наук, профессор АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», заведующая кафедрой нефрологии и гемодиализа
- 5) Жусупова Гульнар Даригеровна – кандидат медицинских наук АО «Медицинский университет Астана», врач-клинический фармаколог, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензенты: Кабулбаев Кайрат Абдуллаулы – доктор медицинских наук, профессор РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», руководитель модуля нефрологии

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/ лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

- 1) Lameson J.L., Loscalzo J. Harrison's Nephrology and Acid-Based Disorders. Edition 17th, 2010, New-York.
- 2) Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Шилов Е.М. Выпуск 2, Гэотар Медиа, 2008 г, 1376 с.
- 3) Нефрология. Национальное руководство. Под ред. Мухина Н.А. Гэотар Медиа, 2008 г, 716 с.
- 4) Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. J Am Soc Nephrol 1997; 8:824.

5) Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, et al. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int* 1986; 29:1215.

6) Fujimoto S, Yamamoto Y, Hisanaga S, et al. Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:687.

7) Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, et al. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:503.

8) Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Minimal-change glomerulopathy of adulthood. *Am J Nephrol* 1988; 8:291.

9) Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:2192.

10) Arneil GC, Lam CN. Long-term assessment of steroid therapy in childhood nephrosis. *Lancet* 1966; 2:819.

11) Tse KC, Lam MF, Yip PS, et al. Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapses. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1316.

12) Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2437.

13) Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 2011; 80:868.

14) Muso E, Mune M, Yorioka N, et al. Beneficial effect of low-density lipoprotein apheresis (LDL-A) on refractory nephrotic syndrome (NS) due to focal glomerulosclerosis (FGS). *Clin Nephrol* 2007; 67:341.

15) Joy MS, Gipson DS, Dike M, et al. Phase 1 trial of rosiglitazone in FSGS: 1. Report of the FONT Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:39.

16) Hausmann R, Kuppe C, Egger H, et al. Electrical forces determine glomerular permeability. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:2053.

17) Reiser J, von Gersdorff G, Loos M, et al. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 113:1390.

18) Schönerberger E, Ehrich JH, Haller H, Schiffer M. The podocyte as a direct target of immunosuppressive agents. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:18.

19) Gbadegesin R, Lavin P, Foreman J, Winn M. Pathogenesis and therapy of focal segmental glomerulosclerosis: an update. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:1001.

20) Chen T, Lv Y, Lin F, Zhu J. Acute kidney injury in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Ren Fail* 2011; 33:144.

21) Frisch G, Lin J, Rosenstock J, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:2139.

22) Le W, Liang S, Hu Y, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:1479.

23) Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148:30.

24) Orłowski T, Rancewicz Z, Lao M, et al. Long-term immunosuppressive therapy of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Klin Wochenschr* 1988; 66:1019.

25) Cattran DC, Cardella CJ, Roscoe JM, et al. Results of a controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1985; 27:436.

26) Faedda R, Satta A, Tanda F, et al. Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron* 1994; 67:59.

27) Bhat P, Weiss S, Appel GB, Radhakrishnan J. Rituximab treatment of dysproteinemias affecting the kidney: a review of three cases. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:641.

28) Vilayur E, Trevillian P, Walsh M. Monoclonal gammopathy and glomerulopathy associated with chronic lymphocytic leukemia. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5:54.

29) Dillon JJ, Hladunewich M, Haley WE, et al. Rituximab therapy for type I membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2012; 77:290.

30) Jones G, Juszcak M, Kingdon E, et al. Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:3160.

31) Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61:1098.

32) Bayazit AK, Noyan A, Cengiz N, Anarat A. Mycophenolate mofetil in children with multidrug-resistant nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2004; 61:25.

33) Bagheri N, Nemati E, Rahbar K, et al. Cyclosporine in the treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Arch Iran Med* 2008; 11:26.

34) Cattran DC. Current status of cyclosporin A in the treatment of membranous, IgA and membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1991; 35 Suppl 1:S43.

- 35) Matsumoto H, Shibasaki T, Ohno I, et al. [Effect of cyclosporin monotherapy on proteinuria in a patient with membranoproliferative glomerulonephritis]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1995; 37:258.
- 36) Haddad M, Lau K, Butani L. Remission of membranoproliferative glomerulonephritis type I with the use of tacrolimus. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1787.
- 37) Donadio JV Jr, Anderson CF, Mitchell JC 3rd, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of platelet-inhibitor therapy. *N Engl J Med* 1984; 310:1421.
- 38) Zäuner I, Böhler J, Braun N, et al. Effect of aspirin and dipyridamole on proteinuria in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: a multicentre prospective clinical trial. Collaborative Glomerulonephritis Therapy Study Group (CGTS). *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:619.
- 39) Zimmerman SW, Moorthy AV, Dreher WH, et al. Prospective trial of warfarin and dipyridamole in patients with membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Med* 1983; 75:920.
- 40) Harmankaya O, Baştürk T, Oztürk Y, et al. Effect of acetylsalicylic acid and dipyridamole in primary membranoproliferative glomerulonephritis type I. *Int Urol Nephrol* 2001; 33:583.
- 41) Servais A, Frémeaux-Bacchi V, Lequintrec M, et al. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2007; 44:193.
- 42) Habbig S, Mihatsch MJ, Heinen S, et al. C3 deposition glomerulopathy due to a functional factor H defect. *Kidney Int* 2009; 75:1230.
- 43) Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Noël LH, et al. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6:494.
- 44) Radhakrishnan S, Lunn A, Kirschfink M, et al. Eculizumab and refractory membranoproliferative glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2012; 366:1165.
- 45) Bomback AS, Smith RJ, Barile GR, et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:748.
- 46) Licht C, Weyersberg A, Heinen S, et al. Successful plasma therapy for atypical hemolytic uremic syndrome caused by factor H deficiency owing to a novel mutation in the complement cofactor protein domain 15. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:415.
- 47) Клинические практические рекомендации KDIGO по лечению гломерулонефритов, 2012г. Нефрология и диализ, 2014г. приложение.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ОСТРОЕ ПОЧЕЧНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ)

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1. Название протокола: Острая почечная недостаточность (острое почечное повреждение)

2. Код протокола:

3. Код (коды) по МКБ-10:

Острая почечная недостаточность (N17)

N17.0 Острая почечная недостаточность с тубулярным некрозом

Тубулярный некроз: БДУ, острый

N17.1 Острая почечная недостаточность с острым кортикальным некрозом

Кортикальный некроз: БДУ, острый, почечный

N17.2 Острая почечная недостаточность с медулярным некрозом

Медулярный (папиллярный) некроз: БДУ, острый, почечный

N17.8 Другая острая почечная недостаточность

N17.9 Острая почечная недостаточность неуточненная

4. Сокращения, используемые в протоколе

ANCA – Антинейтрофильные антитела

ANA – Антиядерные антитела

АД – Артериальное давление

ADQI – Инициатива по улучшению качества острого диализа

AKIN – Acute Kidney Injury Network – группа по изучению острого почечного повреждения

LVAD – Left Ventricular Assist Device

KDIGO Kidney Disease Improving Global Outcomes – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек

MDRD – Modification Diet of Renal Disease

RVAD – Right Ventricular Assist Device

БДУ – Без дополнительных уточнений

БРА-II – Блокаторы рецептора ангиотензина-II

ГРС – Гепаторенальный синдром

ГУС – Гемолитико-уремический синдром

ЖКК – Желудочно-кишечное кровотечение

ЗПТ – Заместительная почечная терапия
ИГД – Интермиттирующий (периодический) гемодиализ
ИВЛ – Искусственная вентиляция легких
И-АПФ – Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
КИ– ОПП – Контраст - индуцированное ОПП
КЩС – Кислотно-щелочное состояние
НПВП – Нестероидные противовоспалительные препараты
ОПН – Острая почечная недостаточность
ОПП – Острое почечное повреждение
ОТН – Острый тубулярный некроз
ОТИН – Острый тубулоинтерстициальный нефрит
ОЦК – Объем циркулирующей крови
ОИТ – Отделение интенсивной терапии
ПЗПТ – Продолженная заместительная почечная терапия
ПГФ – Продолженная вено-венозная гемофильтрация
ПВВГД – Продолженный вено-венозный гемодиализ
ПВВГДФ – Продолженная вено-венозная гемодиофильтрация
СКФ – Скорость клубочковой фильтрации
RIFLE – Риск, повреждение, недостаточность, утрата, тХПН
ТХПН – Терминальная хроническая почечная недостаточность
ХПН – Хроническая почечная недостаточность
ХБП – Хроническая болезнь почек
ЦВД – Центральное венозное давление
ЭКМО – Экстракорпоральная мембранная оксигенация

5. Дата разработки протокола: 2014 год

6. Категория пациентов: взрослые и беременные с ОПН (ОПП)

7. Пользователи протокола: нефролог, врач отделения гемодиализа, врач анестезиолог-реаниматолог, врач общей практики, терапевт, токсиколог, уролог.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение:

Острая почечная недостаточность (ОПН) – синдром, который развивается вследствие быстрого (часы-дни) снижения скорости клубочковой фильтрации, приводящей к накоплению азотистых (включая мочевины, креатинин) и неазотистых продуктов метаболизма (с нарушением уровня электролитов, кислотно-щелочного равновесия, объема жидкости), экскретируемых почками [1].

В 2004 г ADQI (Инициатива по улучшению качества острого диализа) предложена концепция «острого почечного повреждения» (ОПП), заменившая термин «острая

почечная недостаточность» и классификация, получившая название RIFLE по первым буквам каждой из последовательно выделенных стадий ОПП: риск (Risk), повреждение (Injury), недостаточность (Failure), потеря (Loss), терминальная хроническая почечная недостаточность (End stage renal disease) – таблица 2 [2].

Данный термин и новые классификации внедрены с целью более ранней верификации острого почечного повреждения, ранней инициации заместительной почечной терапии (ЗПТ) при неэффективности консервативных методов и предотвращения развития тяжелых форм почечной недостаточности с неблагоприятными исходами. [1]

9. Классификация:

Причины и классификации ОПП

По основному механизму развития ОПП разделяется на 3 группы:

- преренальное;
- ренальное;
- постренальное.



Рисунок 1. Классификация основных причин ОПП



Рисунок 2. Причины преренального острого почечного повреждения

Морфологическая классификация основана на характере морфологических изменений и локализации процесса:

- острый тубулярный некроз
- острый кортикальный некроз
- острый тубулоинтерстициальный нефрит.

В зависимости от величины диуреза выделяют 2 формы:

- олигурическую (диурез менее 500 мл/сут);
- неолигурическую (диурез более 500 мл/сут).

Дополнительно различают:

- некатаболическая форма (ежесуточный прирост мочевины крови менее 20 мг/дл, 3,33 ммоль/л);
- гиперкатаболическая форма (ежесуточный прирост мочевины крови более 20 мг/дл, 3,33 ммоль/л).

Поскольку у большинства больных с подозрением на ОПН/ОПП отсутствует информация об исходном состоянии функции почек, базальный уровень креатинина, соотношенный к возрасту и полу пациента, рассчитывается при заданном уровне СКФ (75 мл/мин) по формуле MDRD с использованием предложенной экспертами ADQI (таб 1) [2].

Расчетный базальный креатинин (ADQI с сокращением) - таблица 1

Возраст, лет	Мужчины, мкмоль/л	Женщины, мкмоль/л
20-24	115	88
25-29	106	88
30-39	106	80

40-54	97	80
55-65	97	71
Старше 65	88	71

Классификация ОПП по классам RIFLE (2004) - таблица 2

Классы	Критерии по клубочковой фильтрации	Критерии по диурезу
Риск	↑Scr* в 1,5 раза или ↓ КФ** на 25%	<0,5 мл/кг/час ≥6 часов
Повреждение	↑Scr в 2 раза или ↓ КФ на 50%	<0,5 мл/кг/час ≥12 часов
Недостаточность	↑Scr в 3 раза или ↓ КФ на 75% или Scr ≥354 мкмоль/л с нарастанием не менее 44,2 мкмоль/л	<0,3 мл/кг/час ≥24 часов или анурия ≥12 часов
Потеря почечной функции	Стойкая ОПП; полная потеря почечной функции >4 недель	
Терминальная почечная недостаточность	ТХПН >3мес	

Scr*-креатинин сыворотки крови, КФ**- клубочковая фильтрация

Согласно опубликованным в этом году (2012) Практическим Клиническим рекомендациям по ОПП под эгидой KDIGO дано следующее определение ОПП, где учитывали предложения обеих указанных групп [3].

ОПП определяется как: Повышение SCr на ≥0,3мг/дл (≥26,5мкмоль/л) в течение 48 часов; или Повышение SCr до ≥1,5 раз по сравнению с исходным уровнем (если это известно, или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); или объем мочи <0,5 мл/кг/час за 6 часов

Стратификация стадий ОПП рекомендуется по следующим критериям:

Таблица 4. Стадии ОПП (KDIGO, 2012)

Стадии	Креатинин плазмы	Объем выделяющий мочи
1	В 1,5-1,9 раза выше исходного или повышение на 0,3мг/дл (≥26,5мкмоль/л).	<0,5 мл/кг/час за 6-12 часов
2	В 2,0-2,9 раза выше исходного.	<0,5 мл/кг/час за ≥ 12 часов
3	В 3,0 раза выше исходного или повышение до ≥4,0мг/дл (≤353,6 мкмоль/л) или начало ЗПТ или у пациентов <18лет, снижение расчетной СКФ до <35 мл/мин/1,73м ² .	<0,3 мл/кг/час за ≥ 24 часа или анурия в течение ≥12 часов

10. Показания для госпитализации:

Особые группы риска пациентов по развитию ОПП:

- пожилой возраст;
- гипертензия;
- сосудистые заболевания;
- ранее установленная почечная недостаточность;
- застойная сердечная недостаточность;
- сахарный диабет;
- миеломная болезнь;
- хроническая инфекция и сепсис;
- миелопролиферативные заболевания;
- пациенты после рентген-контрастного исследования;
- все острые заболевания;
- пациенты с олигурией/анурией.

Все больные с впервые выявленным ОПП, согласно диагностическим критериям (пункт 12), подлежат экстренной госпитализации в стационар, располагающий возможностью экстракорпоральных методов гемокоррекции.

Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и решения вопроса о продленной заместительной почечной терапии: тяжесть состояния (олигоурия, азотемия, отеки); осложненная экстраренальная патология (гипертонический криз, острое нарушение мозгового кровообращения, острая сердечная и/или печеночная недостаточность, сепсис т.д.) [3].

11. Перечень основных диагностических мероприятий [1]:

11.1. Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном этапе:

После выписки из стационара:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови (креатинин, мочеви́на, калий, натрий, кальций);
- определение белка в моче (количественная проба);
- УЗИ почек.

11.2. Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном этапе:

- биохимический анализ крови (белковые фракции, М-градиент, кальций общий и ионизированный, фосфор, липидные спектр);
- ревматоидный фактор;

- иммунологические анализы: ANA, ENA, a-DNA, ANCA, антифосфолипидные антитела, антитела к кардиолипиновому антигену, фракции комплемента C₃, C₄, CH50;
- свободный гемоглобин в крови и в моче;
- УЗИ сосудов почек;
- УЗИ органов брюшной полости.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

Ввиду необходимости экстренной госпитализации, достаточно данных об объеме выделяемой мочи (олигурия, анурия) и/или повышение креатинина, согласно диагностическим критериям пункта 12.3.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- ОАК;
- биохимический анализ крови (креатинин сыворотки крови, мочевины сыворотки крови, калий, натрий, общий белок сыворотки крови и белковые фракции, АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, СРБ);
- КЩС крови;
- коагулограмма (ПВ-МНО, АЧТВ, фибриноген);
- общий анализ мочи (при наличии диуреза!);
- УЗИ почек;
- ЭКГ.

Примечания:

- все urgentные поступления пациентов, планируемые рентген-контрастные исследования, а также операционные вмешательства, должны оцениваться на предмет риска развития ОПП;
- все urgentные поступления, должны сопровождаться анализом мочевины, креатинина и уровня электролитов;
- при ожидаемом развитии ОПП пациент должен быть осмотрен нефрологом в течение первых 12 часов, определены показания к ЗПТ, прогноз, а пациент должен быть направлен в многопрофильный стационар с наличием отдела экстракорпоральной гемокоррекции.

11.5. Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- Анализ мочи по Зимницкому;
- Проба Реберга (суточная);
- суточная альбуминурия/протеинурия или отношение альбумин/креатинин, протеин/креатинин;

- электрофорез белков мочи + М-градиент мочи;
- экскреция калия, натрия, кальция с мочой;
- суточная экскреция мочево́й кислоты;
- анализ мочи на Белок Бенс-Джонса;
- бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам;
- биохимический анализ крови (кальций общий и ионизированный, фосфор, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа, липидные спектр);
- ревматоидный фактор;
- иммунологические анализы:ANA, ENA, a-DNA,ANCA, антифосфолипидные антитела, антитела к кардиолипинуому антигену, фракции комплемента C₃, C₄, CH50;
- паратгормон;
- свободный гемоглобин в крови и в моче;
- шизоциты;
- прокальцитонин крови;
- УЗИ мочевого пузыря;
- Допплерография сосудов почек;
- ЭхоКГ;
- Рентгенография органов грудной клетки;
- осмотр глазного дна;
- ТРУЗИ простаты;
- УЗИ плевральных полостей;
- УЗИ органов малого таза;
- КТ грудного сегмента, брюшного сегмента, органов малого таза (при подозрении на системное заболевание с полиорганным поражением, при подозрении на паранеопластическую нефропатию для исключения новообразований, метастатических поражений; при сепсисе – с целью поиска первичного источника инфекции);
- осмоляльность мочи, осмоляльность мочи;
- пункционная биопсия почки (используется при ОПП в сложных диагностических случаях, показана при ренальной ОПП неясной этиологии, ОПП с затянувшимся более 4 недель периодом анурии, ОПП, ассоциированной с нефротическим синдромом, острым нефритическим синдромом, диффузным поражением легких по типу некротизирующего васкулита);
- биопсия кожи, мышц, слизистой прямой кишки, десны – для диагностики амилоидоза, а также с целью верификации системного заболевания;
- электроэнцефалография – при наличии неврологической симптоматики;

- ИФА на маркеры вирусных гепатитов В, С;
- ПЦР на HBV-ДНК и HCV-РНК – для исключения вирус-ассоциированной нефропатии;
- коагулограмма 2 (РФМК, этаноловый тест, антитромбин III, функции тромбоцитов);
- ИФА на содержание иммуноглобулинов А, М, G, Е;
- КТ/МРТ головного мозга;
- МРТ грудного сегмента, брюшного сегмента, органов малого таза (при подозрении на системное заболевание с полиорганным поражением, при подозрении на паранеопластическую нефропатию для исключения новообразований, метастатических поражений; при сепсисе – с целью поиска первичного источника инфекции);;
- посев крови трехкратно на стерильность с обеих рук;
- посев крови на гемокультуру;
- посевы с ран, катетеров, трахеостомы, зева;
- фиброэзофагогастродуоденоскопия – исключить наличие эрозивно-язвенного поражения, ввиду высокого риска желудочно-кишечного кровотечения при использовании антикоагулянтов во время ЗПТ; исключить новообразование при подозрении на паранеопластический процесс;
- колоноскопия – исключить наличие эрозивно-язвенного поражения, ввиду высокого риска кишечного кровотечения при использовании антикоагулянтов во время ЗПТ; исключить новообразование при подозрении на паранеопластический процесс.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

- сбор жалоб и анамнеза, данных в отношении контакта с токсическим веществом;
- данные о гидробалансе, диурезе;
- физикальный осмотр;
- измерение АД, коррекция АД, согласно клиническому протоколу «Артериальная гипертензия».
- оказание неотложной помощи при отеке легких согласно клиническому протоколу.

12. Диагностические критерии*:**

12.1 Жалобы общие:

- уменьшение объема выделяемой мочи или отсутствие мочи;
- периферические отеки;

- одышка;
- жажда;
- сухость во рту;
- слабость;
- тошнота, рвота;
- отсутствие аппетита.

Жалобы специфические – в зависимости от этиологии ОПП.

Анамнез:

- выяснить состояния, приводящие к гиповолемии (кровотечение, диарея, сердечная недостаточность, операции, травмы, гемотрансфузии). При недавно перенесенном гастроэнтерите, кровавой диарее надо помнить о ГУС, особенно у детей;
- обращать внимание на наличие системных заболеваний, болезней сосудов (возможен стеноз почечных артерий), эпизоды лихорадки, возможность постинфекционного гломерулонефрита;
- наличие артериальной гипертонии, сахарного диабета или злокачественных новообразований (вероятность гиперкальциемии);
- учащенные позывы, ослабление струи мочи у мужчин – признаки пострентальной обструкции, вызванной заболеванием предстательной железы. Почечная колика при нефролитиазе может сопровождаться уменьшением диуреза;
- установить, какие лекарственные средства принимал пациент, не было ли случаев непереносимости этих препаратов. Особого внимания заслуживает прием: иАПФ, БРА-II, НПВП, аминогликозидов, введение рентгенконтрастных веществ. Выяснить контакт с токсическими, отравляющими веществами;
- симптомы повреждения мышц (боль, опухание мышц, повышение креатинкиназы, миоглобинурия в прошлом), наличие метаболических заболеваний могут указывать на рабдомиолиз;
- сведения о заболеваниях почек и артериальной гипертонии и случаях повышения креатинина и мочевины в прошлом.

Основные пункты, необходимые для диагностики, при неотложных состояниях с ОПП:

- Наличие нарушения функции почек: ОПП или ХБП?
- Нарушение почечного кровотока – артериального или венозного.
- Есть ли нарушения оттока мочи вследствие обструкции?
- Заболевание почек в анамнезе, точный диагноз?

12.2 физикальное обследование

Основные направления при физическом осмотре следующие:

- Оценка степени гидратации организма имеет первостепенное значение для определения тактики ведения больного (жажда, сухость кожи, слизистых или наличие отеков; потеря или прибавка в весе; уровень ЦВД; одышка).
- Цвет кожи, высыпания. Термометрия.
- Оценка состояния центральной нервной системы
- Оценка состояния легких (отек, хрипы, кровотечение и др.).
- Оценка сердечно-сосудистой системы (гемодинамика, АД, пульс. Пульсация на крупных сосудах). Глазное дно.
- Наличие гепатоспленомегалии, уменьшение размеров печени.
- Пальпация может выявить увеличенные почки при поликистозах, увеличенный мочевой пузырь при опухолях, обструкции уретры.
- Оценка диуреза (олигурия, анурия, полиурия, никтурия).

Начальный период: в дебюте заболевания клинические проявления ОПП неспецифичны. Превалируют симптомы основного заболевания.

Период развития олигурии:

- Олигурия, анурия;
- периферические и полостные отеки;
- Быстро нарастающая гипонатриемия с тошнотой, судорогами с головной болью и дезориентацией является предвестником отека мозга;
- Клинические проявления азотемии – анорексия, уремический перикардит, запах аммиака изо рта;
- Гиперкалиемия;
- острая надпочечниковая недостаточность;
- метаболический ацидоз, тяжелый алкалоз,
- некардиогенный отек легких,
- респираторный дистресс-синдром взрослых,
- умеренная анемия,
- профузное желудочно-кишечное кровотечение (у 10-30% больных, вызвано ишемией слизистой оболочки, эрозивным гастритом, энтероколитом на фоне дисфункции тромбоцитов и ДВС- синдрома),
- активация условно-патогенной флоры (бактериальной или грибковой, на фоне уремического иммунодефицита развивается более чем у 50% больных с ренальной ОПП. Типично поражение легких, мочевых путей, характерны стоматит, паротит, инфицирование операционных ран);
- генерализованные инфекции с септициемией, инфекционным эндокардитом, перитонитом, кандидасепсисом.

Период восстановления диуреза:

- нормализация азотовыделительной функции почек;
- полиурия (5-8 литров в сутки);
- явления дегидратации;
- гипонатриемия;
- гипокалиемия (риск аритмии);
- гипокальциемия (риск тетании и бронхоспазма).

12.3 Лабораторные исследования:

ОАК: повышение СОЭ, анемия.

ОАМ: протеинурия от умеренной 0,5г/сут до тяжелой – более 3,0г/сутки, макро/микрогематурия, цилиндрурия, снижение относительной плотности мочи

Биохимический анализ крови: гиперкреатининемия, снижение СКФ, электролитные нарушения (гиперкалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия).

КЩС крови: ацидоз, снижение уровня бикарбонатов.

Дифференциально-диагностические лабораторные признаки [1].

Исследования	Характеристика	Причины ОПП
Мочи	Эритроцитарные цилиндры, дисморфные эритроциты Протеинурия ≥ 1 г/л	Гломерулярные болезни Васкулиты ТМА
	Лейкоциты, лейкоцитарные цилиндры	ОТИН
	Протеинурия ≤ 1 г/л Низкомолекулярные белки Эозинофилурия	ОТИН Атероземболическая болезнь
	Видимая гематурия	Постренальные причины Острый ГН Травма
	Гемоглобинурия Миоглобинурия	Заболевания с пигментуриями
	Гранулярные или эпителиальные цилиндры	ОТН Острый ГН, васкулит
Кровь	Анемия	Кровотечение, гемолиз ХБП
	Шизоциты, тромбоцитопения	ГУС
	Лейкоцитоз	Сепсис
Биохимические исследования крови	\uparrow мочевины \uparrow креатинина Изменения K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , PO_4^{3-} , Cl^- , HCO_3^-	ОПП, ХБП
	Гипопротеинемия, гипоальбуминемия	Нефротический синдром, цирроз печени
	Гиперпротеинемия	Миеломная болезнь и др. парапротеинемии

Биохимические исследования крови	↑ мочевая кислота	Синдром лизиса опухоли
	↑ ЛДГ	ГУС
	↑ Креатинкиназы	Травмы и метаболические болезни
Биохимические	Na ⁺ , креатинин для расчета экскретируемой фракции Na (FENa)	Преренальное и ренальное ОПП
	Белки Бенс-Джонса	Множественная миелома
Специфические иммунологические исследования	АНА, антитела к двуспиральной ДНК	СКВ
	p- и c-АНЦА	Васкулит мелких сосудов
	анти-ГБМ-антитела	Анти-ГБМ-нефрит (синдром Гудпасчера)
	↑ титр АСЛ-О	Постстрептококковый ГН
Специфические иммунологические исследования	Криоглобулинемия, иногда + ревматоидный фактор	Криоглобулинемия (эссенциальная или при различных заболеваниях)
	Антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт)	АФС-синдром
	↓ С3, ↓ С4, ↓ СН50	СКВ, инфекционный эндокардит, шунт-нефрит
	↓ С3, ↓ СН50	Постстрептококковый ГН
	↓ С4, ↓ СН50	Эссенциальная смешанная криоглобулинемия
	↓ С3, ↓ СН50	МПГН II типа
	Прокальцитонин тест	Сепсис
Исследование мочи	NGAL мочи	Ранняя диагностика ОПП

12.4. Инструментальные исследования:

- **ЭКГ:** нарушения ритма и сердечной проводимости.
- **Рентгенография органов грудной клетки:** скопление жидкости в плевральных полостях, отек легких.
- **Ангиография:** для исключения сосудистых причин ОПП (стеноза почечной артерии, расслаивающей аневризмы брюшной аорты, восходящего тромбоза нижней полой вены).
- **УЗИ почек, брюшной полости:** увеличение объема почек, наличие конкрементов в почечных лоханках или мочевыводящих путях, диагностика различных опухолей.
- **Радиоизотопное сканирование почек:** оценка почечной перфузии, диагностика обструктивной патологии.
- **Компьютерная и магнитно-резонансная томография.**

- **Биопсия почки по показаниям:** используется при ОПП в сложных диагностических случаях, показана при ренальной ОПП неясной этиологии, ОПП с затянувшимся более 4 недель периодом анурии, ОПП, ассоциированной с нефротическим синдромом, острым нефритическим синдромом, диффузным поражением легких по типу некротизирующего васкулита.

12.5 Показания для консультации специалистов:

- Консультация ревматолога – при появлении новых симптомов или признаков системного заболевания;
- Консультация гематолога - для исключения болезней крови;
- Консультация токсиколога – в случае отравления;
- Консультация реаниматолога – послеоперационные осложнения, ОПП, вследствие шока, неотложные состояния;
- Консультация отоларинголога – для выявления очага инфекции с последующей санацией;
- Консультация хирурга – при подозрении на хирургическую патологию;
- Консультация уролога - при диагностике и лечении постренальной ОПП;
- Консультация травматолога – при травмах;
- Консультация стоматолога – для выявления очагов хронической инфекции с последующей санацией;
- Консультация акушер-гинеколога – у беременных; при подозрении на гинекологическую патологию,
- Консультация окулиста - для оценки изменений глазного дна;
- консультация кардиолога – в случае тяжелой артериальной гипертензии, нарушений со стороны ЭКГ;
- Консультация невролога – при наличии неврологической симптоматики;
- консультация инфекциониста - при наличии вирусных гепатитов, зоонозных и др. инфекций
- Консультация психотерапевта – обязательная консультация пациентов в сознании, поскольку «привязанность» пациента к аппарату искусственной почки и боязнь «зависимости» от него, может негативно повлиять на психическое состояние больного, привести к сознательному отказу от лечения.
- Консультация клинического фармаколога – для коррекции дозировки и комбинации лекарственных препаратов, с учетом клиренса креатинина, при назначении лекарственных средств с узким терапевтическим индексом.

12.6 Дифференциальный диагноз:

При нарушениях, соответствующих 2-3 стадиям ОПП, необходимо исключить ХБП, а затем конкретизировать форму. Морфологию и этиологию ОПП.

Дифференциальный диагноз ОПП и ХБП [1].

Признаки	ОПП	ХБП
Диурез	Олиго-, анурия →полиурия	Полиурия→Анурия
Моча	Обычная, кровянистая	Бесцветная
Артериальная гипертензия	В 30% случаев, без ГЛЖ и ретинопатии	в 95% случаев с ГЛЖ и ретинопатией
Периферические отеки	часто	Не характерны
Размер почек (УЗИ)	нормальный	Уменьшен
Прирост креатинина	Более 0,5 мг/дл/сут	0,3-0,5 мг/дл/сут
Почечный анамнез	отсутствует	Часто многолетний

Дифференциальный диагноз ОПП, ОПП на ХБП и ХБП [1].

Признаки	ОПП	ОПП на ХБП	ХБП
Анамнез почечного заболевания	Нет или короткий	Длительный	Длительный
Креатинин в крови до ОПП	Нормальный	Повышен	Повышен
Креатинин в крови на фоне ОПП	повышен	Значительно повышен	Повышен
Полиурия	редко	нет	Почти всегда
Полиурия в анамнезе до ОПП	нет	длительная	Длительная
АГ	Редко	Часто	Часто
СД	редко	нередко	Нередко
Никтурия в анамнезе	нет	есть	Есть
Вызывающий фактор (шок, травма..)	часто	часто	Редко
Острый прирост креатинина >44 мкмоль/л	всегда	всегда	Никогда
Размеры почек УЗИ	Нормальные или увеличены	Нормальные или уменьшены	Уменьшены

Для подтверждения диагноза ОПП в первую очередь исключают ее постренальную форму. Для выявления обструкции (верхних мочевых путей, инфравезикальной) на первом этапе обследования применяют УЗИ и динамическую нефросцинтиграфию. В стационаре для верификации обструкции используют хромоцистоскопию, цифровую внутривенную урографию, КТ и МРТ, антеградную пиелографию. Для диагностики окклюзии почечной артерии показаны УЗДГ, почечная рентгенконтрастная ангиография.

Дифференциальная диагностика преренального и ренального ОПП [1].

Показатели	ОПП	
	преренальное	Ренальное
Относительная плотность мочи	> 1020	< 1010
Осмолярность мочи (мосм/кг)	> 500	< 350
Отношение осмолярности мочи к осмолярности плазмы	> 1,5	< 1,1
Концентрация натрия мочи (ммоль/л)	< 20	> 40

Экскретируемая фракция Na (FE_{Na}) ¹	< 1	> 2
Плазматическое мочевины/креатининовое отношение	> 10	< 15
Отношение уровня мочевины мочи к мочеине плазмы	> 8	< 3
Отношение креатинина мочи к креатинину плазмы	> 40	< 20
Индекс почечной недостаточности ²	< 1	> 1

1* (Na^+ мочи/ Na^+ плазмы) / (креатинин мочи/креатинин плазмы) x 100

2* (Na^+ мочи/ креатинин мочи) / (креатинин плазмы) x 100

Также необходимо исключить причины ложной олигурии, анурии

Высокие экстраренальные потери	Уменьшение поступления жидкости в организм	Выход мочи через неестественные пути
Жаркий климат Лихорадка Диарея Гастростома ИВЛ	Психогенная олигодипсия Дефицит воды Опухоли пищевода Руминация Ахалазия пищевода Стриктуры пищевода Тошнота ятрогенное	Клоака (мочепузырно-прямокишечное соустье) Травмы мочевых путей Протекание мочи при нефростоме

13. Цели лечения:

- вывод из острого состояния (устранение шока, стабилизация гемодинамики, восстановление сердечного ритма и т.д.);
- восстановление диуреза;
- ликвидация азотемии, дизэлектролитемии;
- коррекция кислотно-основного состояния;
- купирование отеков, судорог;
- нормализация артериального давления;
- предотвращение формирования ХБП, трансформации ОПП в ХБП.

14. Тактика лечения:

Лечение разделяют на консервативное (этиологическое, патогенетическое, симптоматическое), хирургическое (урологическое, сосудистое) и активное – заместительная почечная терапия – диализные методы (ЗПТ).

Принципы лечения ОПП

Форма ОПП	Лечение	Методы лечения
Преренальная	Консервативное	Инфузионная и противошоковая терапия
Острая уратная нефропатия	Консервативное	Инфузионная ощелачивающая терапия, аллопуринол, уратоксидаза
БПГН, аллергический ОТИН	Консервативное	Иммуносупрессивная терапия, плазмаферез

Постренальная	Хирургическое (урологическое)	Устранение острой обструкции мочевых путей
ИБП	Хирургическое	Ангиопластика почечных артерий
ОКН, миоренальный синдром, ПОН	Активное (диализное)	Острый ГД, гемодиализация (ГДФ), острый ПД

Применение диализных методик в разных стадиях ОПП (ориентировочная схема)

Проявления и стадии ренальной ОПП	Методы лечения и профилактики
Доинтермиттирующая стадия с идентификацией экзонейротоксина	Интермиттирующая ГФ, ПГФ, ПА, ГС
Ранняя гиперкалиемия (рабдомиолиз, гемолиз)	Интермиттирующая ГФ
Ранний декомпенсированный ацидоз (метанол)	ПГФ
Гиперводемическая гипергидратация (диабет)	Интермиттирующая ультрафильтрация
Гиперкальциемия (отравление витамином D, множественная миелома)	Интермиттирующий ГД, острый ПД
ОПП	Интермиттирующий ГД, острый ПД, ПГФ
ОППН	Плазмасорбция, гемофильтрация, гемодиализация, Альбуминовый диализ

14.1 Немедикаментозное лечение

Режим постельный первые сутки, затем палатный, общий.

Диета: ограничение поваренной соли (главным образом, натрия) и жидкости (объем получаемой жидкости рассчитывают с учетом диуреза за предыдущий день + 300 мл) при достаточном калораже и содержании витаминов. При наличии отеков, особенно в период их нарастания, содержание поваренной соли в пище ограничивается до 0,2-0,3 г в сутки, содержание белка в суточном рационе ограничивается до 0,5-0,6 г/кг массы тела в основном за счет белков животного происхождения.

14.2 Медикаментозное лечение [4]

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

- В догоспитальном этапе без уточнения причин приведших к ОПП невозможно назначить тот или иной препарат.

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения)

- фуросемид 40 мг 1 таблетка утром, под контролем диуреза 2-3 раза в неделю;
- адсорбикс 1 капсулах x 3 раза в день – под контролем уровня креатинина.

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

- антагонист калия - кальция глюконат или хлорид 10% 20 мл в/в в течение 2-3 минут №1 (при отсутствии изменений на ЭКГ, повторное введение в той же дозе, при отсутствии эффекта – гемодиализ);
- 20% глюкоза 500 мл + 50 МЕ инсулина растворимого человеческого короткого действия в/в кап 15-30 ЕД каждые 3 часа 1-3 суток, до нормализации уровня калия в крови;
- натрия гидрокарбонат 4-5% в\в кап. Расчет дозы по формуле: $X = VE * \text{вес (кг)} / 2$;
- натрия гидрокарбонат 8,4% в\в кап. Расчет дозы по формуле: $X = VE * 0,3 * \text{вес (кг)}$;
- 5% декстроза 500 мл в\в кап до восполнения дефицита ОЦК;
- натрия хлорид 0,9% в\в кап 500 мл или 10% 20 мл в\в 1-2 раза в сутки -до восполнения дефицита ОЦК;
- фуросемид 200-400 мг в\в через перфузор, под контролем почасового диуреза;
- допамин 3 мкг/кг/мин в\в кап в течение 6-24 часов, под контролем артериального давления, ЧСС -2-3 суток;
- адсорбикс 1 капсула x 3 раза в день – под контролем уровня креатинина.

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

- норадреналин, мезотон, рефортан, инфезол, альбумин, коллоидные и кристаллоидные растворы, свежезамороженное плазма, антибиотики, гемотрансфузионные препараты, и другие;
- метилпреднизолон, таблетки 4мг,16мг, порошок для приготовления раствора для инъекций в комплекте с растворителем 250мг, 500 мг;
- циклофосфамид, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 200 мг;
- торасемид, таблетки 5, 10, 20мг;
- ритуксимаб, флакон для внутривенных инфузий 100 мг, 500 мг;
- иммуноглобулин человека нормальный, 10% раствор для инфузий 100 мл.

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи:

- купирование отека легких, гипертонического криза, судорожного синдрома.

14.3 Другие виды лечения

Диализная терапия [5]

При необходимости проведения ЗПТ при ОПП пациент диализируется от 2 до 6 недель, до восстановления функции почек.

При лечении пациентов с ОПП, которые требуют заместительную почечную терапию следует ответить на следующие вопросы:

- Когда лучше начать лечение ЗПТ?
- Какой вид ЗПТ следует использовать?
- Какой доступ лучше?
- Какой уровень клиренса растворимых веществ следует соблюдать?

Начало ЗПТ

Абсолютными показаниями к проведению сеансов ЗПТ при ОПП являются:

- Возрастающий уровень азотемии и нарушение диуреза согласно рекомендациям RIFLE, AKIN, KDIGO [2-4].
- Клинические проявления уремической интоксикации: asterixis, перикардальный выпот или энцефалопатия.
- Некорригируемый метаболический ацидоз ($\text{pH} < 7,1$, дефицит оснований -20 и более ммоль/л, $\text{HCO}_3 < 10$ ммоль/л).
- Гиперкалиемия $> 6,5$ ммоль/л и/или выраженные изменения на ЭКГ (брадиаритмия, диссоциация ритма, замедление электрической проводимости тяжелой степени).
- Гипергидратация (анасарка), резистентная к медикаментозной терапии (диуретикам).

К относительным показаниям для проведения сеансов ЗПТ относятся резкое и прогрессирующее увеличение уровня азота мочевины и креатинина крови без очевидных признаков реконвалесценции, когда есть реальная угроза развития клинических проявлений уремической интоксикации.

Показаниями к проведению «почечной поддержки» методами ЗПТ являются: обеспечение полноценного питания, удаление жидкости при застойной сердечной недостаточности, и поддержание адекватного гидробаланса у пациента с полиорганной недостаточностью.

По продолжительности терапии существуют следующие виды ЗПТ:

- интермитирующие (прерывистые) методики ЗПТ продолжительностью не более 8 часов с перерывом больше, чем длительность очередного сеанса (в среднем 4 часа) (см. МЭС гемодиализ стационарный)
- продленные методы ЗПТ (ПЗПТ), предназначенные для замещения функции почек в течение длительного времени (24 часов и более). ПЗПТ условно разделяются на:
 - полупродленные 8-12 часов (см. МЭС полупродленная гемо(диа)фильтрация)
 - продленные 12-24 часа (см. МЭС продленная гемо(диа)фильтрация)
 - постоянные более суток (см. МЭС постоянная гемо(диа)фильтрация)

Критерии выбора ПЗПТ:

1) Ренальные:

- ОПП/ ПОН у больных с тяжелой кардиореспираторной недостаточностью (ОИМ, высокие дозы инотропной поддержки, рецидивирующий интерстициальный отек легких, острое легочное повреждение)
- ОПП / ПОН на фоне высокого гиперкатаболизма (сепсис, панкреатит, мезентериальный тромбоз и др.)

2) Внепочечные показания к ПЗПТ

- Объемная перегрузка, обеспечение инфузионной терапии
- Септический шок
- ОРДС или риск ОРДС
- Тяжелый панкреатит
- Массивный рабдомиолиз, ожоговая болезнь
- Гиперосмолярные комы, преэклампсия беременных

Методы ЗПТ:

- **Гемодиализ интермитирующий и продленный**
- Медленный низкопоточный гемодиализ (МНГД) (slow low effective dialysis - SLED) при лечении ОПП - возможность контроля гидробаланса пациента без колебаний гемодинамики за более короткий промежуток времени (6-8 ч - 16-24 ч).
- продленная вено-венозная гемофильтрация (ПГФ),
- продленная вено-венозная гемодиафильтрация (ПВВГДФ).

По рекомендациям KDIGO (2012 г.) при ПЗПТ предлагают использовать в отличие от ИГД регионарную антикоагуляцию цитратом вместо гепарина (если нет противопоказаний). Этот тип антикоагуляции очень полезен у пациентов с гепарин индуцированной тромбоцитопенией и/или с высоким риском кровотечения (ДВС синдром, коагулопатии), когда системная антикоагуляция абсолютно противопоказана.

Продолженная вено-венозная гемофильтрация (ПГФ) представляет собой экстракорпоральный контур с насосом крови, высокопоточным или высокопористым диализатором и замещающей жидкостью.

Продолженная вено-венозная гемодиализация (ПВВГДФ) - экстракорпоральный контур с насосом крови, высокопоточным или высокопористым диализатором, а также с замещающей и диализирующей жидкостями.

По последним данным рекомендуется использовать бикарбонат (не лактат) в качестве буфера в диализате и замещающей жидкости для ЗПТ у пациентов с ОПП, особенно у пациентов с ОПП и циркуляторным шоком, также с печеночной недостаточностью и/или лактат ацидозом.

Наконец, KDIGO рекомендует у пациентов с ОПП при интермиттирующих или продленных режимах ЗПТ обеспеченную дозу $kt/v - 3,9$ в неделю, обеспеченный объем эффлюента 20 – 25 мл/кг/час (т.е. больший расчетный объем эффлюента).

Таблица 8. Сравнение методов ЗПТ (John A. Kellum, Cl. Ronco, CRRT, Oxford Press, 2010)

Терапевтическая цель	Гемодинамика	Предпочтительный метод ЗПТ
Удаление жидкости	Стабильная	Изолированная УФ
	Нестабильная	МНУФ
Клиренс мочевины	Стабильная	ИГД
	Нестабильная	ПЗПТ: ПВВГД, ПВВГФ, ПВВГДФ
Угрожающая гиперкалиемия	Стабильная/нестабильная	Интермиттирующий ГД
Угрожающий метаболический ацидоз	Стабильная	ИГД
	Нестабильная	ПЗПТ
Тяжелая гиперфосфатемия	Стабильная/нестабильная	ПЗПТ
Отек мозга	Нестабильная	ПЗПТ

При ОПП используют в качестве альтернативы **перитонеальный диализ (ПД)** [6]. Техника процедуры довольно проста и для её осуществления не требуется высококвалифицированный персонал. Он может использоваться также в ситуациях, когда нет возможности проводить ИГД или ПЗПТ. ПД показан пациентам с минимальным усилением катаболизма при условии, если у пациента нет угрожающих жизни показаний к диализу. Это - идеальный вариант для пациентов с нестабильной гемодинамикой. Для кратковременного диализа в брюшную полость через переднюю брюшную стенку вводят ригидный диализный катетер на уровне 5-10 см ниже пупка. Проводят обменную инфузию в брюшную полость 1,5-2,0

л стандартного перитонеального диализного раствора. Возможные осложнения включают перфорацию кишечника во время введения катетера и перитонит.

Острый ПД даёт ряд преимуществ в педиатрической практике, которые взрослым пациентам с ОПП даёт ПЗПТ. (см. Протокол «Перитонеальный диализ»).

При токсическом ОПП, сепсисе, печеночной недостаточности с гипербилирубинемией рекомендуется проведение плазмообмена, гемосорбции, плазмасорбции с применением специфического сорбента.

14.4.2 Хирургическое вмешательство:

- установка сосудистого доступа;
- проведение экстракорпоральных методов лечения;
- устранение обструкции мочевыводящих путей.

Терапия постренального острого почечного повреждения

Лечение постренального ОПП обычно требует обязательного участия уролога. Основная задача терапии – как можно быстрее устранить нарушение оттока мочи, чтобы избежать необратимого повреждения почки. Например, при обструкции вследствие гипертрофии предстательной железы эффективно введение катетера Фолея. Возможно, понадобится терапия альфа –адреноблокаторами или хирургическое удаление предстательной железы. Если обструкция мочевой системы находится на уровне уретры либо шейки мочевого пузыря, обычно достаточно установки трансуретрального катетера. При более высоком уровне обструкции мочевыводительных путей требуется наложение чрезкожной нефростомы. Эти меры обычно приводят к полному восстановлению диуреза, снижению внутрикапельного давления и восстановлению клубочковой фильтрации.

При обструкции мочеточников, можно попытаться устранить её причину во время цистоскопии, а также с помощью мочеточниковых катетеров или стентов обеспечить пассаж камней, сгустков или гноя. Если все попытки окажутся неудачными, необходимо оперативное вмешательство.

14.5 Профилактические мероприятия:

- профилактика вирусных, бактериальных, грибковых инфекций;
- профилактика нарушений электролитного баланса;
- профилактика эклампсии, сердечно-сосудистой недостаточности, ДВС-синдрома.

14.6 Дальнейшее ведение [1]:

Пациенты с ОПП должны наблюдаться в течение 3 месяцев на предмет оценки степени восстановления функции почек, повторного эпизода ОПП или ухудшения течения имевшей место прежде ХБП [KDIGO (2012)].

- Если у больного имеется ХБП, то его лечение должно осуществляться в соответствии с Практическими рекомендациями KDOQI по ведению ХБП.

- Если у больного нет ХБП, следует иметь в виду, что у такого пациента повышен риск развития ХБП, и его следует вести в соответствии с Практическими рекомендациями KDOQI».

Пациенты с риском развития ОПП (ОПП) должны наблюдаться с тщательным контролем креатинина и объема мочи. Больных рекомендуется разделить на группы в соответствии со степенью риска развития ОПП. Ведение их зависит от предрасполагающих факторов. В первую очередь пациенты должны обследоваться для выявления обратимых причин ОПП, что позволит незамедлительно устранить эти факторы (например, постренальные).

На поликлиническом этапе после выписки из стационара: соблюдение режима (устранение переохлаждений, стрессов, физических перегрузок), диеты; завершение лечения (санация очагов инфекции, антигипертензивная терапия) диспансерное наблюдение в течение 5 лет (в первый год – измерение АД ежеквартально, анализ крови, мочи, определение содержания креатинина сыворотки крови и расчет СКФ по креатинину – формула Кокрофта-Голта). При сохранении экстраренальных признаков более чем 1 месяц (артериальная гипертензия, отеки), выраженного мочевого синдрома или утяжелении их необходимо проведение биопсии почки, так как вероятны неблагоприятные морфологические варианты ГН, требующие иммуносупрессивной терапии.

Клиника республиканского уровня (диагностированное ОПП при поступлении или СПОН у диагностический «сложных» пациентов, или как осложнение РКИ, послеоперационное и т.д.)

Применение продленной гемофильтрации, гемодиализации, гемодиализа. Плазмообмен, плазмасорбция – по показаниям.

Стабилизация состояния, отмена вазопрессоров, стабилизация уровня мочевины, креатинина, кислото-основного и водно-электролитного балансов.

При сохраняющейся анурии, отеках, умеренной азотемии, перевод в стационар областного или городского уровня, с присутствием в клинике аппарата искусственной почки (не только простых диализных аппаратов, но и аппаратов для продленной заместительной терапии с функцией гемофильтрации, гемодиализации).

Наблюдение и режимы ЗПТ у больных с ОПП должно проводиться отдельно от пациентов с ТХПН (ХБП 5 стадия), находящихся на программном диализе.

Также необходимо ежедневное наблюдение за суточным гидробалансом, показателями уремии, электролитами, проведение ЗПТ, а также выбор метода ЗПТ – проводить индивидуально, согласно состоянию пациента, основной и сопутствующей патологии.

Амбулаторное наблюдение нефролога по месту жительства, ежемесячное обследование показателей функции почек.

Обязательная постоянная карта с отметкой об ОПП, длительности, количества и вида процедур ЗПТ, уровне СКФ, проведении рентгенконтрастных исследований.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- выведение из острого состояния;
- ликвидация азотемии;
- ликвидации олигоурии;
- ликвидации отеков;
- ликвидации судорог;
- ликвидации электролитного дисбаланса;
- нормализация функции почек и артериального давления;
- верификация диагноза;
- восстановление адекватного диурез;
- нормализация электролитного баланса;
- нормализация АД;
- коррекция ацидоза;
- нормализация уровня гемоглобина;
- нормализация уровня креатинина и мочевины в биохимическом анализе крови;
- выздоровление;
- переход в ХПН;
- летальность.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола:

- 1) Туганбекова Салтанат Кенесовна – доктор медицинских наук, профессор АО «Национальный научный медицинский центр», заместитель генерального директора по науке, главный внештатный нефролог Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан;
- 2) Кабулбаев Кайрат Абдуллаевич – доктор медицинских наук, профессор РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», руководитель модуля нефрологии;
- 3) Гайпов Абдужаппар Эркинович – кандидат медицинских наук АО «Национальный научный медицинский центр» руководитель отдела экстракорпоральной гемокоррекции, врач-нефролог;
- 4) Ногайбаева Асем Толегеновна – АО «Национальный научный кардиохирургический центр» врач нефролог отделения лаборатории экстракорпоральной гемокоррекции;
- 5) Жусупова Гульнар Даригеровна – кандидат медицинских наук АО «Медицинский университет Астана», врач-клинический фармаколог, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензенты: Султанова Багдат Газизовна – доктор медицинских наук, профессор АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», заведующая кафедрой нефрологии и гемодиализа.

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/ лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

1) Острое почечное повреждение. Учебное пособие. А.Б.Канатбаева, К.А.Кабулбаев, Е.А.Карибаев. Алматы 2012.

2) Bellomo, Rinaldo, et al. «Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group.» Critical care 8.4 (2004): R204.

3) KDIGO, AKI. «Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury.» Kidney Int Suppl 2.1 (2012): 1-138.

4) Lewington, Andrew, and Suren Kanagasundaram. «Renal association clinical practice guidelines on acute kidney injury.» Nephron Clinical Practice 118.Suppl. 1 (2011): c349-c390.

5) Cerdá, Jorge, and Claudio Ronco. «THE CLINICAL APPLICATION OF CRRT—CURRENT STATUS: Modalities of Continuous Renal Replacement Therapy: Technical and Clinical Considerations.» Seminars in dialysis. Vol. 22. No. 2. Blackwell Publishing Ltd, 2009.

6) Chionh, Chang Yin, et al. «Acute peritoneal dialysis: what is the ‘adequate’ dose for acute kidney injury?.» Nephrology Dialysis Transplantation (2010): gfq178.

Утверждено
на Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
протокол № 6
от «05» мая 2014 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1. Название протокола: Хронический гломерулонефрит

2. Код протокола:

3. Код (-ы) по МКБ-10:

N02 – Рецидивирующая и устойчивая гематурия

N02.0 – Рецидивирующая и устойчивая гематурия, незначительные гломерулярные нарушения

N02.1 – Рецидивирующая и устойчивая гематурия, очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения

N02.2 – Рецидивирующая и устойчивая гематурия, диффузный мембранозный гломерулонефрит

N02.3 – Рецидивирующая и устойчивая гематурия, диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит

N02.4 – Рецидивирующая и устойчивая гематурия, диффузный эндокапиллярный пролиферативный гломерулонефрит

N02.5 – Рецидивирующая и устойчивая гематурия, диффузный мезангиокапиллярный гломерулонефрит

N02.6 – Рецидивирующая и устойчивая гематурия, болезнь плотного осадка

N02.7 – Рецидивирующая и устойчивая гематурия, диффузный серповидный гломерулонефрит

N02.8 – Рецидивирующая и устойчивая гематурия, другие изменения

N03 – Хронический нефритический синдром

N03.0 – Хронический нефритический синдром, незначительные гломерулярные нарушения

V03.1 – Хронический нефритический синдром, очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения

N03.2 – Хронический нефритический синдром, диффузный мембранозный гломерулонефрит

N03.3 – Хронический нефритический синдром, диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит

N03.4 – Хронический нефритический синдром, диффузный эндокапиллярный пролиферативный гломерулонефрит

N03.5 – Хронический нефритический синдром, диффузный мезангиокапиллярный гломерулонефрит

N03.6 – Хронический нефритический синдром, болезнь плотного осадка

N03.7 – Хронический нефритический синдром, диффузный серповидный гломерулонефрит

N03.8 – Хронический нефритический синдром, другие изменения

N03.9 – Хронический нефритический синдром, неуточненное изменение

N04 – Нефротический синдром

N04.0 – Нефротический синдром, незначительные гломерулярные нарушения

N04.1 – Нефротический синдром, очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения

- N04.2 – Нефротический синдром, диффузный мембранозный гломерулонефрит
- N04.3 – Нефротический синдром, диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит
- N04.4 – Нефротический синдром, диффузный эндокапиллярный пролиферативный гломерулонефрит
- N04.5 – Нефротический синдром, диффузный мезангиокапиллярный гломерулонефрит
- N04.6 – Нефротический синдром, болезнь плотного осадка
- N04.7 – Нефротический синдром, диффузный серповидный гломерулонефрит
- N04.8 – Нефротический синдром, другие изменения
- N04.9 – Нефротический синдром, неуточненное изменение

4. Дата разработки протокола: апрель 2013 года.

5. Сокращения, используемые в протоколе:

- АНА – антинуклеарные антитела
- БКК – блокаторы кальциевых каналов
- БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
- ГНМИ – гломерулонефрит с минимальными изменениями
- иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИКН – ингибиторы кальциейрина
- МКБ – Международная классификация болезней
- МН – мембранозная нефропатия
- МНО – международное нормализованное отношение
- МППГН – мембранопротеративный гломерулонефрит
- НМГ – низкомолекулярные гепарины
- НС – нефротический синдром
- ОПП – острое почечное повреждение
- ПТИ – протромбиновый индекс
- РКИ – рандомизированные клинические исследования
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФСГС – фокально-сегментарных гломерулосклероз
- ХБП – Хроническая болезнь почек
- ЭКГ – электрокардиограмма

6. Категория пациентов: амбулаторные пациенты с рецидивирующей устойчивой гематурией, изолированной протеинурией, стационарные пациенты для верификации морфологического диагноза, а также с тяжелой протеинурией, гипоальбуминемией, некупируемым отечным синдромом, признаками почечной недостаточности, инфекционными и тромботическими осложнениями, артериальной гипертензией, стационарные пациенты с гематурией, артериальной гипертензией,

почечной недостаточностью, отеками, стационарные пациенты с резистентностью на предыдущую иммуносупрессивную терапию.

7. Пользователь протокола – терапевты, нефрологи.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ:

8. Определение:

Хронический гломерулонефрит – группа заболеваний, протекающих с рецидивирующей и устойчивой гематурией, изолированной протеинурией, нефротическим и хроническим нефритическим синдромами.

Нефротический синдром характеризуется тяжелой протеинурией (>3,5г/сут), гипоальбуминемией (альбумин сыворотки <25г/л), гиперлипидемией и отеками [1].

Хронический нефритический синдром включает протеинурию (<2,5г/сут), гематурию (акантоциты >5%), умеренные отеки/или артериальную гипертензию, продолжающиеся в течение длительного времени.

Определения Нефротического синдрома

Виды	Определение
Полная ремиссия	Протеинурия < 300мг/сут
Частичная ремиссия	Снижение протеинурии на 50% от исходного уровня или <2,0г/сут

9. Классификация:

1. Клиническая:

A. Изолированный мочевого синдром:

- рецидивирующая и устойчивая гематурия с или без протеинурии
- изолированная протеинурия

B. Нефротический синдром

C. Нефритический синдром

2. Морфологическая: по МКБ (см выше).

3. По состоянию функции почек:

Международная классификация стадий хронических болезней почек (ХБП) (по K/DOQI, 2002):

- I стадия - СКФ (скорость клубочковой фильтрации ≥ 90 мл/мин);
- II стадия - СКФ – 89-60 мл/мин;
- III стадия - СКФ – 59-30 мл/мин;
- IV стадия - СКФ – 29-15 мл/мин;
- V стадия - СКФ – менее 15 мл/мин.

10. Показания для госпитализации (плановая госпитализация):

1. для проведения диагностической биопсии почки при:
 - a. рецидивирующей устойчивой гематурии с протеинурией $> 1,0$ г/сут и артериальной гипертензией неясной этиологии;
 - b. изолированной протеинурии $> 1,0$ г/сут, неясной этиологии;
 - c. резистентности к проводимой иммуносупрессивной терапии
2. для коррекции иммуносупрессивной терапии;
3. тяжесть состояния (олигурия, отеки, высокая гипертензия, азотемия);
4. осложнения (инфекционные, тромботические осложнения, почечная недостаточность).

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

Перечень основных диагностических мероприятий:

До плановой госпитализации:

1. Общий анализ крови: Нв, Эр, MCV, MCH, Лейк с формулой, Тр, СОЭ, фрагментированные эритроциты.
2. Тест-полоски на протеинурию+гематурию
3. Микроскопия осадка мочи: морфологическое исследование эритроцитов мочи (акантоциты), липидурия («мальтийский крест»), эритроцитарный цилиндр
4. Электрофорез белков мочи: альфа-2-макроглобулин, Ig-G, трансферрин, альбумин, альфа-1-макроглобулин, ретинол-связывающий протеин, бета-2-макроглобулин.
5. Протеин/креатининовый, альбумин/креатининовый коэффициент (аналог точной протеинурии)
6. Определение креатинина, мочевины, К, Na, Са, Р, холестерина, сахара в сыворотке крови
7. Определение общего белка, альбумина, С-реактивного белка (количественно) в крови
8. УЗИ органов брюшной полости, почек
9. Расчет СКФ по формуле Кокрофта-Голта (Epi-GFR)
10. Определение АСЛО, С3, С4, С50, С3-нефритический фактор, АТ к фосфолипидам, АТ к кардиолипину, реакция Вассермана, ЛЕ-клетки
11. Определение маркеров вирусного гепатит В,С
12. Исследование крови на ANA, anti-ds-DNA, p-,c-ANCA, ВИЧ

Во время госпитализации:

1. Общий анализ крови: Нв, Эр, Лейк, Тр, СОЭ до и после биопсии почки
2. Тест-полоски на гематурию, протеинурию, лейкоцитурию
3. Протеин/креатининовый коэффициент
4. Креатинин, мочевина сыворотки крови
5. Определение времени свертывания, МНО, ПТИ
6. Биопсия почки под контролем УЗИ
7. Учет принятой и выделенной жидкости, ежедневное измерение веса

8. Определение концентрации Циклоспорина, Такролимуса в сыворотке крови

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

1. Определение АЛТ, АСТ, общего и прямого билирубина
2. Прокальцитонин, ИЛ-18, гемокультура
3. Сывороточный ферритин, процент гипохромных эритроцитов, Трансферрин-связывающая способность сыворотки
4. ЭКГ, ЭхоКГ, УЗДГ сосудов почек
5. КЩС артериальной/венозной крови
6. Консультация отоларинголога
7. Осмотр глазного дна
8. Рентгенография, КТ головы, грудного сегмента
9. Осмотр ревматолога, инфекциониста.

12. Диагностические критерии [2, 3]:

12.1 Жалобы и анамнез:

Нарастание протеинурии и/или присоединение артериальной гипертензии, отеки, снижение диуреза, возможно почечная недостаточность. В анамнезе имеют значения: солнечная инсоляция, спонтанное появление и исчезновение кожной сыпи, эритемы, артралгий, выпадение волос, синуситы, риниты с кровянистым отделяемым, частые пневмонии, бронхиальная астма, эпизоды макрогематурии на фоне фарингита и ОРВИ, наличие гематурии у других членов семьи, эпизоды лихорадки неясной этиологии, положительная серология на вирусные гепатиты, сопутствующие заболевания: ревматоидный артрит, хронические очаги инфекции (н-р: остеомиелит). Подробный лекарственный анамнез и вредные привычки: иАПФ, препараты золота, героин. У женщин – привычные выкидыши в анамнезе.

12.2 Физикальное обследование:

Оценка наличия и степени выраженности отеков (от минимальных периферических до полостных и анasarки), выявление сыпи, суставного синдрома, ежедневное измерение веса, объема принятой жидкости (внутри и парентерально) и выделенной мочи. Выявление очагов инфекций.

12.3 Лабораторные исследования:

Анализ мочи с обязательным морфологическим исследованием эритроцитов, признаков липидурии («мальтийский крест»), развернутый анализ крови с подсчетом тромбоцитов и выявлением фрагментированных эритроцитов, уровень альбумина, общего белка, холестерина, мочевины, креатинина, электролитов калия, натрия, кальция, фосфора, уровня сахара в крови. Электрофорез белков мочи и определение типа протеинурии (селективная, неселективная, канальцевая). Исследование уровня комплемента С3, С4, С50, С3-нефритического фактора, С-реактивный белок (количественное измерение). ИФА маркеры ВГ-В,С,Д,Е. При подозрении на СКВ: анти-нуклеарные антитела (ANA), антитела к двуспиральной ДНК (anti-ds-DNA). При подозрении на антифосфолипидный синдром: антитела к кардиолипину, антифосфолипидные антитела, реакция Вассермана. При подозрении на

васкулиты: антинейтрофильные цитоплазматические антитела к миелопероксидазе (pANCA), к конвертазе (cANCA). У пациентов с лихорадкой: Прокальцитонин, Интерлейкин-18 для исключения септических осложнений.

12.4 Инструментальные исследования:

УЗИ брюшной полости и почек. При подозрении на васкулиты: КТ лобных, гайморовых пазух, области глазниц, грудного сегмента. В стационаре – чрескожная пункционная биопсия почки с последующим морфологическим исследованием (световая, иммунофлюоресцентная и электронная микроскопии) с постановкой морфологического диагноза (МКБ 10).

12.5 Показания для консультации специалистов:

На амбулаторном этапе: при подозрении на васкулиты с поражением органов дыхания – оториноларинголог, фтизиатр (дифференцировать с Твс при гранулематозе Вегенера); на фоне длительно терапии стероидами и хлорохином – осмотр окулиста (катаракта как осложнение терапии); при наличии суставного синдрома и системности - консультация ревматолога; для определения активности инфекционного процесса (вирусные гепатиты, зоонозы) – консультация инфекциониста.

12.6 Дифференциальный диагноз:

Признак	Нефротический синдром	Хронический нефритический синдром	Гипертоническая / диабетическая нефропатия
Начало заболевания	с появления отеков на ногах, лице может принимать волнообразное течение	от случайно выявленной микрогематурии/ протеинурии, до эпизодов макрогематурии, появления отеков и повышения АД	Известные в анамнезе сахарный диабет более 5-10 лет, длительная артериальная гипертензия
Отеки	+++	+	+/- При наличии ХСН и диабетической стопы могут быть трофические изменения кожи
Артериальное давление	N (50%), иногда гипотония	при изолированной гематурии/ протеинурии может быть –N при нефритическом синдроме чаще	
Гематурия	Не характерна. Появляется при смешанном нефро+нефритическом синдроме	Постоянная от микрогематурии, до эпизодов макрогематурии	микрогематурия +/-
Протеинурия	Более 3,5 г/сут	Менее 2 г/сут	от минимальной до нефротической

Гиперазотемия	Транзиторная на фоне активности НС, нарастает в зависимости от срока давности болезни	При изолированной гематурии / протеинурии не характерна. При нефритическом с-ме нарастает постепенно с прогрессированием заболевания	Зависит от срока давности болезни и момента диагностики
---------------	---	--	---

13. Цель лечения: при нефротическом и нефритическом синдромах – достижение полной или частичной ремиссии, замедление прогрессирования хронической болезни почек, лечение экстраренальных симптомов (АГ, отеки) и осложнений (электролитные нарушения, инфекции).

14. Тактика лечения/ведения:

14.1 Немедикаментозное лечение:

При рецидивирующей и устойчивой гематурии и/или изолированной протеинурии менее 1,0 г/сут

Амбулаторно:

- Диета сбалансированная, адекватное введение белка (1,5-2г/кг), калораж по возрасту;
- Суточная потребность натрия <2г/сут (в расчете на натрия хлорид < 5г/сут поваренной соли);
- Дозированная физическая активность по 30 минут 5 раз в неделю.
- Отказ от курения;
- Алкоголь для мужчин не более 2-х доз в день, для женщин не более 1 дозы в день.
- Целевой ИМТ 20-30
- Мониторинг уровня протеинурии (по протеин/креатининовому коэффициенту) 1 раз в 6 месяцев, регулярное измерение АД.
- При нарастании протеинурии > 1,0 г/сут и/или присоединения АГ показана госпитализация для проведения диагностической биопсии почки и верификации морфологического диагноза.

При нефротическом и хроническом нефритическом синдромах

Амбулаторно:

- Диета сбалансированная, адекватное введение белка (1,5-2г/кг), калораж по возрасту;
- При наличии отеков и АГ ограничение употребления натрия хлорид (поваренной соли) < 1-2г/сут;
- Дозированная физическая активность по 30 минут 5 раз в неделю.
- Отказ от курения;
- Отказ от алкоголя;
- Целевой ИМТ 20-30;

– Мониторинг уровня протеинурии по тест-полоскам 1 раз в 1-2 недели, регулярное измерение АД.

– При нарастании протеинурии (рецидиве) определение протеин/креатининового коэффициента (для расчета суточной протеинурии) и коррекция иммуносупрессивной терапии;

– При резистентности к проводимой иммуносупрессивной терапии проведение повторной биопсии почки в условиях стационара.

Стационарно проводится диагностическая биопсия и установление морфологического диагноза и начало патогенетической терапии, которую следует продолжить в амбулаторных условиях.

14.2 Медикаментозное лечение:

При наличии персистирующей гломерулярной гематурии без или с протеинурией до 1г/сут показана **нефропротективная терапия** в виде антигипертензивных препаратов из группы иАПФ или БРА [1].

Патогенетическая терапия хронического гломерулонефрита (нефротический синдром, хронический нефритический синдром) отличается в зависимости от морфологического варианта гломерулонефрита, поэтому правомочна **только после проведения биопсии почки, верификации морфологического диагноза** и должна продолжаться в амбулаторных условиях.

Терапия незначительных гломерулярных нарушений. Этот морфологический вариант (гломерулонефрит с минимальными изменениями – ГНМИ) встречается в 10-20% биопсии при НС у взрослых, тогда как у детей является причиной НС в 80% случаев. Поэтому, если в детской практике проведение биопсии почки требуется лишь при стероид-резистентности, тогда как у взрослых проведение биопсии почки требуется уже в дебюте НС.

Лечение дебюта. Метилпреднизолон 0,6-0,8мг/кг/сут или преднизолон 0,5-1мг/кг/сут (максимальные суточные дозы 64 и 80мг, соответственно) в течение 6-8 недель (предпочтительнее длительное назначение до 12-16 недель) в виде однократного приема в утреннее время, после приема завтрака (Уровень 1В). По достижению полной или частичной ремиссии – снижение дозы преднизолона на 5 мг каждые 3-4 дня до достижения дозы преднизолона 20-30мг/сут. Последующие 2-3 месяца прием преднизолона в альтернирующем режиме, т.е. через день с постепенным снижением дозы по 5мг каждые 1-2 недели, до достижения 10мг (Уровень 2В). Последующее снижение дозы по 2,5мг каждые 1-2 недели при альтернирующей схеме приема до полной отмены [4-6].

Более быстрое снижение дозы преднизолона возможно при появлении нежелательных явлений стероидной терапии.

Пациенты, не достигшие полной или частичной ремиссии после приема полной дозы в течение 16 недель определяются как стероид-резистентные и требуют комбинированной терапии циклоспорином-А и минимальной дозой преднизолона 0,15-0,2мг/кг/сут [5, 7-9].

Лечение рецидива. У 50-75% пациентов, ответивших на стероидную терапию встречаются рецидивы. При рецидиве назначается Преднизолон в дозе 60 макси-

мум 80мг/сут в течение 4-х недель с последующим снижением по 5 мг каждые 3-5 дней до полной отмены в течение 1-2 мес [7, 8].

При частых (3 и более в течение 1 года) рецидивах или стероид-зависимой (рецидив на фоне приема стероидов) форме используется комбинированная терапия: низкие дозы преднизолона 0,15-0,20мг/кг/сут + один из следующих групп препаратов: алкилирующие агенты (циклофосфамид), антиметаболиты (микофеноловая кислота, мофетила микофенолат), ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин-А или Такролимус) [10].

Циклофосфамид 2мг/кг/сут, внутрь в течение 8-12 нед, под контролем числа лейкоцитов (не менее $3 \times 10^9/\text{л}$) + профилактика геморрагического цистита (месна) [10, 11].

Циклоспорин-А микроэмульсионная форма в дозе 3мг/кг/сут, внутрь в 2 приема, не микроэмульсионная форма в дозе 4-5мг/кг/сут, внутрь в 2 приема, при целевой С0 концентрации 100-200нг/мл в течение 18-24 месяцев и более (Уровень 2В). [8-11].

Микофеноловая кислота, внутрь в дозе 540-720мг х 2 раза или мофетила микофенолат внутрь в дозе 750-1000мг х 2 раза в день в течение 6-26 месяцев [8].

Ритуксимаб – химерическое моноклональное антитело, используется для лечения различных морфологических вариантов НС. Рекомендуются лишь при отсутствии эффекта от выше проведенной терапии. Назначается в дозе 375мг/м² поверхности тела, 1 раз в неделю, всего №4, внутривенно, капельно после премедикации.

При стероид-резистентности рекомендуется проведение повторной биопсии (так как не исключается трансформация в ФСГС).

При персистирующем НС несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию, должны назначаться иАПФ или БРА, диуретики (петлевые + тиазидоподобные + антагонисты альдостерона), статины, антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины) для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Лечение очаговых и сегментарных гломерулярных повреждений (ФСГС). ФСГС бывает первичным и вторичным. Поэтому необходимо внимательно собрать анамнез и провести дополнительные исследования для поиска / исключения ФСГС, ассоциированного с ВГ-В,С, с ВИЧ и другими состояниями.

При установлении ФСГС в иммуносупрессивной терапии **не нуждаются** (Уровень 2В):

- пациенты с диагностированной ФСГС, нормальной функцией почек и протеинурией менее 3,0г/сут (существует возможность спонтанной ремиссии);
- пациенты со сниженной функцией почек и с протеинурией менее 3,0г/сут (не исключается, что эти пациенты к моменту диагностики ФСГС имеют снижение уровня протеинурии по сравнению с предыдущим недиагностированным периодом). [12].

Пациентам без противопоказаний к стероидной терапии назначается Метилпреднизолон или Преднизолон (Уровень 1А) в дозе 1мг/кг/сут (максимум 80мг/сут), внутрь. Длительность приема и начало снижения дозы зависят от скорости достижения полной или частичной ремиссии. Пациентам с сопутствующими заболеваниями (тяжелый остеопороз, диабет, ожирение) инициальную терапию мы реко-

мендуем начинать с комбинации (Уровень 2В) низкой дозы Преднизолона (0,15-0,20мг/кг/сут, максимум 15мг/сут) + Циклоспорин (2-4мг/кг/сут, разделенных на 2 приема) или Такролимус (4мг/сут, внутрь, разделенных на 2 приема). Целевой уровень концентрации С0 циклоспорина в сыворотке крови 100-175нг/мл, такролимуса 4-7нг/мл. [13-15].

При СКФ < 40мл/мин применение ингибиторов кальцинейрина не рекомендуется по причине их нефротоксичности.

Для всех пациентов с ФСГС рекомендуется назначение нефропротективной терапии иАПФ или БРА (Уровень 1 В).

Пациентам с НС и ХБП рекомендуется назначение статинов (Уровень 2В). Пациентов, получающим терапию циклоспорином и статинами, необходимо мониторировать на предмет рабдомиолиза (при взаимодействии циклоспорина и статинов). [16-18].

Применение Ритуксимаба при ФСГС требует результатов многоцентровых исследований.

Лечение диффузного мембранозного гломерулонефрита. Мембранозная нефропатия (МН) является наиболее частой причиной НС у взрослых и может выявляться в 30-50% биопсированных случаев. Причиной вторичной МН могут быть инфекции (ВГ-В,С, опухолевые заболевания, в частности неходжкинские лимфомы и др, лекарства, системные заболевания). Поэтому прежде, чем приступить к патогенетической терапии, необходимо провести дополнительные исследования для поиска / исключения выше названных причин вторичной МН. В течении МН может наблюдаться спонтанная полная ремиссия протеинурии в 5-30% случаев в течение 5 лет [18-19], частичная ремиссия – в 25-40% в течение 5 лет [16]. Терминальная стадия ХБП у не леченных пациентов отмечается в 14% в течение 5 лет, 35% в течение 10 лет и 41% в течение 15 лет [20].

Поэтому иммуносупрессивную терапию необходимо начинать лишь в случаях необъяснимых причин повышения креатинина сыворотки крови, суточной протеинурии >4г/сут.

Иммуносупрессивная терапия включает чередование кортикостероидов (преднизолон 0,5мг/кг/сут или метилпреднизолон 0,4мг/кг/сут) в месяцы 1, 3, 5, начиная с пульс-терапии в начале каждого месяца + циклофосфамид в дозе 2-2,5мг/кг/сут, внутрь, в месяцы 2, 4, 6. Альтернативой являются ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин или такролимус, дозировки как и при ФСГС) в сочетании с минимальной дозой преднизолона (метилпреднизолона). ЦФ предпочтителен в случаях снижения СКФ < 30%, в других ситуациях предпочтительно начинать с ингибиторов кальцинейрина (циклоспорина, как наиболее изученного препарата при МН, по сравнению с такролимусом). Длительность лечения ИКН составляет 18-24 и более месяцев.

При отсутствии эффекта возможно применение ритуксимаба в аналогичной дозе и длительности, как и при ГНМИ.

В качестве не иммуносупрессивной терапии следует применять иАПФ, БРА, статины, диуретики (петлевые, тиазидоподобные, антагонисты альдостерона в ма-

ленькой дозе 12,5-25мг/сут), препараты для профилактики тромбозмембральных осложнений (НМГ в профилактической или терапевтической дозе).

Лечение диффузного мезангиального пролиферативного гломерулонефрита. Первая линия терапии включает нефропротективную терапию иАПФ или БРА, статины при повышении ЛПНП. Лечение Ig-A-нефропатии иммуносупрессантами проводится в случае протеинурии >1,0г/сут, повышения креатинина крови и морфологических признаках активности (пролиферативные и некротизирующие изменения клубочков) при биопсии [24-29].

Иммуносупрессивная терапия монотерапию кортикостероидами, а при быстро прогрессирующем течении и находке полулуний при нефробиопсии требует проведения комбинированной иммуносупрессивной терапии кортикостероиды в дебюте в виде пульс-терапии 15мг/кг веса в/в капельно №3, затем внутрь в дозе 1мг/кг/сут 60 дней, затем 0,6мг/кг/сут 60 дней, затем 0,3мг/кг/сут 60дней + циклофосфамид 0,5мг/м², в/в капельно ежемесячно в течение 6 месяцев. Во второй линии вместо циклофосфамида возможно применение микофеноловой кислоты или микофенолата мофетил Мофетила микофенолат. (не забывать тератогенное действие и при планировании беременности отказаться от данной группы препаратов). [30-31].

Лечение диффузного мезангиокапиллярного гломерулонефрита (мембранопротективный гломерулонефрит – МПГН).

Лечение первичного заболевания (гепатиты В и С). При МПГН 1 типа используют длительное лечение преднизолоном в альтернирующем режиме (30-60 мг/м² / 48 час). В некоторых исследованиях показана эффективность лечение микофенолатом мофетил Мофетила микофенолат. [34-46].

Лечение отеков. Диуретики назначают при значительных отеках (назначение кортикостероидов обычно приводит к восстановлению диуреза на 5-10 день). Диуретики не назначают при рвоте, диарее, гиповолемии.

При длительно сохраняющихся отеках назначают фуросемид 1-3мг/кг/сут внутривенно 3 раза в день через равные промежутки времени или торасемид 5-10мг внутрь. Для пациентов с рефрактерными отеками используется комбинация петлевых и тиазидоподобных диуретиков и/или калий-сберегающих диуретиков (Спиронолактон), в тяжелых случаях - комбинация диуретиков и альбумина [17].

Другие медикаменты:

– Антациты или блокаторы протонной помпы при появлении гастроинтестинальных симптомов.

– Карбонат кальция (250-500мг/сут) длительно необходим, если терапия преднизолоном продолжается более 3 месяцев [15].

– Обычно нет необходимости коррекции гиперлипидемии у стероидчувствительных пациентов, так как она купируется после наступления ремиссии.

Осложнения нефротического синдрома:

1. Инфекции. У пациентов с нефротическим синдромом могут быть разные инфекции: перитониты, целлюлиты, пневмония.

Инфекции	Клиническая картина	Микроорганизмы	Терапия
Перитонит	Боли в животе, чувствительность при пальпации, рвота, диарея. В асцитической жидкости более 100 лейкоцитов/мл, более 50% нейтрофилы	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>E. coli</i>	Цефотаксим или цефтриаксон 7-10 дней, ампициллин+аминогликозиды 7-10 дней
Пневмонии	Гипертермия, кашель, тахипное, крепитация	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>	Внутрь: Амоксициллин, клавулановая кислота, эритромицин Парентерально: ампициллин+аминогликозиды или цефотаксим/цефтриаксон 7-10 дней
Целлюлит	Кожная эритема, уплотнение, болезненность	<i>Staphylococci</i> , Group A streptococci, <i>H. influenzae</i> ,	Амоксициллин, клавулановая кислота или цефтриаксон 7-10 дней
Грибковые инфекции	Легочная инфильтрация, длительная лихорадка, отсутствие ответа на антибактериальную терапию	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> spp.	Кожа, слизистые: Флуконазол 10 дней

При наличии *varicella zoster* однократное введение иммуноглобулина 400мг/кг, внутривенно ацикловир (1500мг/м²/сут) 3 дня или внутрь 80мг/кг/сут 7-10 дней [16].

2. *Тромбозы*, имеется риск венозных, редко артериальных тромбозов. Применяются низкомолекулярные гепарины подкожно в течение длительного времени [17].

3. *Артериальная гипертензия*: иАПФ, блокаторы кальциевых каналов, β-блокаторы [18].

4. *Гиповолемический шок* бывает при назначении диуретиков, особенно когда имеется септицемия, диарея, рвота. Гиповолемический шок можно предположить при наличии разной интенсивности болей в животе, гипотензии, тахикардии, ознобе, в крови повышены уровни гематокрита, мочевины и мочевой кислоты. Восстанавливается путем срочных инфузий физиологических растворов из расчета 15-20мл/кг 20-30 минут, можно повторно. Инфузия 10% раствора альбумина (10мл/кг) или 20% раствора (0,5-1г/кг) при отсутствии эффекта после двух болюсов физ. раствора.

5. *Побочные эффекты кортикостероидов*: повышенный аппетит, задержка роста, риск инфекций, гипертензия, деминерализация костей, повышение глюкозы крови, катаракта

15. Индикаторы эффективности лечения: достижение ремиссии нефротического синдрома (купирование отеков, исчезновение протеинурии), уменьшение/отмена преднизолона, замедление прогрессирования хронической болезни почек (стабильный уровень креатинина)

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков:

1. Кабулбаев К.А. – доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней центра последипломного и дополнительного профессионального образования НИИ кардиологии и внутренних болезней.
2. Карабаева А.Ж. – доктор медицинских наук, руководитель центра последипломного и дополнительного профессионального образования НИИ кардиологии и внутренних болезней.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: конфликта интересов нет.

18. Рецензенты: Туганбекова С.К. – Главный внештатный нефролог Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

19. Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола производится не реже, чем 1 раз в 5 лет, либо при поступлении новых данных по диагностике и лечению соответствующего заболевания, состояния или синдрома.

20. Список использованной литературы:

1. Lameson J.L., Loscalzo J. Harrison's Nephrology and Acid-Based Disorders. Edition 17th, 2010, New-York.
2. Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Шилов Е.М. Выпуск 2, Гэотар Медиа, 2008 г, 1376 с.
3. Нефрология. Национальное руководство. Под ред. Мухина Н.А. Гэотар Медиа, 2008 г, 716 с.
4. Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. J Am Soc Nephrol 1997; 8:824.
5. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, et al. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. Kidney Int 1986; 29:1215.
6. Fujimoto S, Yamamoto Y, Hisanaga S, et al. Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. Am J Kidney Dis 1991; 17:687.
7. Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, et al. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 2002; 39:503.
8. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Minimal-change glomerulopathy of adulthood. Am J Nephrol 1988; 8:291.
9. Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. Nephrol Dial Transplant 1996; 11:2192.
10. Arneil GC, Lam CN. Long-term assessment of steroid therapy in childhood nephrosis. Lancet 1966; 2:819.

11. Tse KC, Lam MF, Yip PS, et al. Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapses. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1316.
12. Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2437.
13. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Am J Kidney Dis* 2011; 80:868.
14. Muso E, Mune M, Yorioka N, et al. Beneficial effect of low-density lipoprotein apheresis (LDL-A) on refractory nephrotic syndrome (NS) due to focal glomerulosclerosis (FGS). *Clin Nephrol* 2007; 67:341.
15. Joy MS, Gipson DS, Dike M, et al. Phase I trial of rosiglitazone in FSGS: I. Report of the FONT Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:39.
16. Hausmann R, Kuppe C, Egger H, et al. Electrical forces determine glomerular permeability. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:2053.
17. Reiser J, von Gersdorff G, Loos M, et al. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 113:1390.
18. Schönenberger E, Ehrich JH, Haller H, Schiffer M. The podocyte as a direct target of immunosuppressive agents. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:18.
19. Gbadegesin R, Lavin P, Foreman J, Winn M. Pathogenesis and therapy of focal segmental glomerulosclerosis: an update. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:1001.
20. Chen T, Lv Y, Lin F, Zhu J. Acute kidney injury in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Ren Fail* 2011; 33:144.
21. Frisch G, Lin J, Rosenstock J, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:2139.
22. Le W, Liang S, Hu Y, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:1479.
23. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148:30.
24. Orłowski T, Rancewicz Z, Lao M, et al. Long-term immunosuppressive therapy of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Klin Wochenschr* 1988; 66:1019.
25. Cattran DC, Cardella CJ, Roscoe JM, et al. Results of a controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1985; 27:436.
26. Faedda R, Satta A, Tanda F, et al. Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron* 1994; 67:59.
27. Bhat P, Weiss S, Appel GB, Radhakrishnan J. Rituximab treatment of dysproteinemias affecting the kidney: a review of three cases. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:641.
28. Vilayur E, Trevillian P, Walsh M. Monoclonal gammopathy and glomerulopathy associated with chronic lymphocytic leukemia. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5:54.
29. Dillon JJ, Hladunewich M, Haley WE, et al. Rituximab therapy for type I membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2012; 77:290.

30. Jones G, Juszcak M, Kingdon E, et al. Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:3160.
31. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61:1098.
32. Bayazit AK, Noyan A, Cengiz N, Anarat A. Mycophenolate mofetil in children with multidrug-resistant nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2004; 61:25.
33. Bagheri N, Nemati E, Rahbar K, et al. Cyclosporine in the treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Arch Iran Med* 2008; 11:26.
34. Cattran DC. Current status of cyclosporin A in the treatment of membranous, IgA and membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1991; 35 Suppl 1:S43.
35. Matsumoto H, Shibasaki T, Ohno I, et al. [Effect of cyclosporin monotherapy on proteinuria in a patient with membranoproliferative glomerulonephritis]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1995; 37:258.
36. Haddad M, Lau K, Butani L. Remission of membranoproliferative glomerulonephritis type I with the use of tacrolimus. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1787.
37. Donadio JV Jr, Anderson CF, Mitchell JC 3rd, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of platelet-inhibitor therapy. *N Engl J Med* 1984; 310:1421.
38. Zäuner I, Böhler J, Braun N, et al. Effect of aspirin and dipyridamole on proteinuria in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: a multicentre prospective clinical trial. Collaborative Glomerulonephritis Therapy Study Group (CGTS). *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:619.
39. Zimmerman SW, Moorthy AV, Dreher WH, et al. Prospective trial of warfarin and dipyridamole in patients with membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Med* 1983; 75:920.
40. Harmankaya O, Baştürk T, Oztürk Y, et al. Effect of acetylsalicylic acid and dipyridamole in primary membranoproliferative glomerulonephritis type I. *Int Urol Nephrol* 2001; 33:583.
41. Servais A, Frémeaux-Bacchi V, Lequintrec M, et al. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2007; 44:193.
42. Habbig S, Mihatsch MJ, Heinen S, et al. C3 deposition glomerulopathy due to a functional factor H defect. *Kidney Int* 2009; 75:1230.
43. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Noël LH, et al. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6:494.
44. Radhakrishnan S, Lunn A, Kirschfink M, et al. Eculizumab and refractory membranoproliferative glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2012; 366:1165.
45. Bomback AS, Smith RJ, Barile GR, et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:748.
46. Licht C, Weyersberg A, Heinen S, et al. Successful plasma therapy for atypical hemolytic uremic syndrome caused by factor H deficiency owing to a novel mutation in the complement cofactor protein domain 15. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:415.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ОСТРЫЙ НЕФРИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

II. I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1. Название протокола: Острый нефритический синдром (острый гломерулонефрит)

2. Код протокола:

3. Код (коды) по МКБ-10:

N00 – Острый нефритический синдром (Минимальное повреждение)

N00.0 – Острый нефритический синдром, незначительные гломерулярные нарушения

N00.1 – Острый нефритический синдром, очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения (Очаговый и сегментарный: гиалиноз, склероз. Очаговый гломерулонефрит)

N00.2 – Острый нефритический синдром, диффузный мембранозный гломерулонефрит

N00.3 – Острый нефритический синдром, диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит

N00.4 – Острый нефритический синдром, диффузный эндокапиллярный пролиферативный гломерулонефрит

N00.5 – Острый нефритический синдром, диффузный мезангиокапиллярный гломерулонефрит (Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, тип 1 и 3 или БДУ)

N00.6 – Острый нефритический синдром, болезнь плотного осадка (Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, тип 2)

N00.7 – Острый нефритический синдром, диффузный серповидный гломерулонефрит (Экстракапиллярный гломерулонефрит)

N00.8 – Острый нефритический синдром, другие изменения (Пролиферативный гломерулонефрит БДУ)

N00.9 – Острый нефритический синдром, неуточненное изменение.

4. Дата разработки протокола: 2013 год.

5. Сокращения, используемые в протоколе

ANCA — антинейтрофильные антитела

ANA — антинуклеарные антитела
АД — артериальное давление
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АСЛ-О — антистрептолизин)
АСТ — аспаратаминотрансфераза
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БДУ — без дополнительных уточнений
БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит
ГБМ — гломерулярная базальная мембрана
ДВС — диссеминированная внутрисосудистая свертываемость
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФА — иммуноферментный анализ
КТ — компьютерная томография
МРТ — магнитно-резонансная томография
МПГН – мембранопродлиферативный гломерулонефрит
ОАК — общий анализ крови
ОАМ — общий анализ мочи
ОГН — острый гломерулонефрит
ОНС — острый нефритический синдром
ОПН — острая почечная недостаточность
ОРВИ — острая респираторно-вирусная инфекция
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РФМК — растворимые фибринмономерные комплексы
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
УЗИ — ультразвуковое исследование
ХПН — хроническая почечная недостаточность

6. Категория пациентов: пациенты с ОГН, находящиеся на стационарном лечении.

7. Пользователи протокола: врач общей практики, врач-терапевт, врач-нефролог поликлиники, стационара.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение: Острый нефритический синдром – синдром, характеризующийся внезапным появлением макроскопической гематурии, олигурии, острой почечной недостаточности, обусловленной резким падением гломерулярной фильтрации, задержкой жидкости и появлением отеков, гипертензии. Протеинурия составляет менее 3 г/сут. Это большая разнородная группа первичных и вторичных гломерулонефритов – острый постинфекционный (диффузный пролиферативный ГН), мембранопродлиферативный и экстракапиллярный ГН [1]. Острый постинфекционный гломерулонефрит имеет циклическое течение с благоприятным прогнозом,

два других морфологических варианта рано или поздно приводят к развитию терминальной ХПН.

9. Клиническая классификация

1. Острый постинфекционный (постстрептококковый) гломерулонефрит
 - с циклическим обратным развитием
 - затяжное и хроническое течение
2. Острый нефритический синдром при системных заболеваниях (люпус-нефрит, нефрит Шенлейн-Геноха, др. васкулиты)
3. IgA-нефропатия
4. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит
5. Мембранопрролиферативный гломерулонефрит

По стадии:

1. Развернутых клинико-лабораторных проявлений
2. Обратного развития
3. Неосложненный
4. Осложненный (гипертонический криз, острая недостаточность мозгового кровообращения, ОПН, острая левожелудочковая недостаточность)

10. Показания для госпитализации: экстренная госпитализация – тяжесть состояния (олигурия, азотемия, высокая гипертензия, отеки); осложненный ОГН (гипертонический криз, ОНМК, острая сердечная и/или почечная недостаточность); плановая – при неосложненном ОГН, для уточнения диагноза при затяжном течении [2].

11. Перечень диагностических мероприятий

Перечень основных диагностических мероприятий:

1. Общий анализ крови (6 параметров), гематокрит
2. СРБ количественным методом
3. Определение креатинина, мочевины, мочевой кислоты
4. Расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКd-epi, см. калькуляторы на сайте <http://mdrd.com>. При ограничениях в использовании данной формулы СКФ рассчитывать по формуле Кокрофта-Голта.
5. Определение общего белка, белковых фракций
6. Определение АЛТ, АСТ, холестерина, билирубина, общих липидов
7. Определение калия, натрия, хлоридов, железа, кальция, магния, фосфора
8. Определение АСЛ-О, стрептокиназы
9. Коагулограмма I (протромбиновое время, фибриноген, тромбиновое время, АЧТВ)
10. Фибринолитическая активность плазмы)
11. Исследование кислотно-основного состояния

12. ИФА на маркеры вирусных гепатитов А, В, С, Д
13. ИФА на внутриутробные, зоонозные инфекции
14. ИФА на ауто-антитела к ДНК, антинуклеарные аутоантитела, антинейтрофильные цитоплазматические и перинуклеарные антитела, антитела к гломерулярной базальной мембране
15. ИФА на фракции комплемента С1q, С3, С4
16. Общий анализ мочи, суточная протеинурия
17. Электрофорез белков мочи (селективность протеинурии)
18. Протеин/креатининовый коэффициент (Отношение уровня протеина к уровню креатинина в общем анализе мочи)
19. Анализ мочи по Зимницкому
20. УЗИ органов брюшной полости
21. Допплерометрия сосудов почек
22. Осмотр глазного дна

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

1. Иммунологические исследования: ANA, ANCA, антитела к двойной спирали ДНК, факторы комплемента С3, С4, С50, криоглобулины, антитела к кардиолипину, антитела к Стрептолизину-О, антитела к ГБМ (гломерулярная базальная мембрана)
2. Биопсия почки, кожи, пжк, мышц, слизистой прямой кишки
3. ИФА-маркеры вирусных гепатитов А, В, С
4. Рентгенография грудной клетки (одна проекция)
5. ЭКГ, ЭхоКГ
6. Протеины Бенс-Джонса в крови и моче
7. ПЦР на HBV-ДНК и HCV-РНК
8. Коагулограмма 2 (РФМК, этаноловый тест, антитромбин III, функции тромбоцитов)
9. ИФА на содержание иммуноглобулинов А, М, G, E
10. КТ, МРТ
11. Мазок из зева
12. Консультация инфекциониста, отоларинголога
13. Бак.посев мочи

Обследования, которые необходимо провести до плановой госпитализации:

1. ОАМ
2. Креатинин в моче
3. ОАК
4. Креатинин
5. Мочевина

6. Электролиты крови
7. Общий белок
8. Трансаминазы
9. Тимоловая проба
10. Билирубин крови
11. УЗИ почек
12. Мазок из зева для бак.посева и/или содержания антистрептолизина-О

12. Диагностические критерии:

12.1 Жалобы и анамнез:

Впервые возникший острый нефритический синдром: острое начало с изменения цвета мочи («мясных помоев»), появления отеков и повышения АД (триада симптомов). Симптомы появляются через 1-4 нед. после стрептококковой (фарингит) или другой инфекции. Очаги инфекции, проявления острого общего заболевания. Тошнота, рвота, головная боль (гипертоническая энцефалопатия, отёк мозга). Олигурия, анурия, боль в животе, боль в пояснице. Лихорадка (активность очаговой или острой инфекции, иммунокомплексного воспаления). Левожелудочковая сердечная недостаточность (чаще всего гиперволемическая) — ортопноэ, тахипноэ, тахикардия.

12.2 Физикальное обследование:

Периферические отёки (на лице, ногах, туловище), расширение границ сердца, АГ, олигоанурия.

12.3 Лабораторные исследования:

Моча цвета кофе, чая или имеет вид «мясных помоев» (гематурия); видимые изменения мочи могут отсутствовать при эритроцитурии (микрогематурии, которая выявляется при лабораторном исследовании); также типична умеренная протеинурия — до 1-3 г/сут и больше 3г/сут. При исследовании осадка мочи -измененные эритроциты, эритроцитарные цилиндры. Умеренные проявления иммунопатологического процесса: повышение СОЭ до 20-30 мм/ч, повышение титра антистрептококковых АТ (антистрептолизин-О, антистрептокиназа, антигиалуронидаза), гипокомplementемия за счёт С3-компонента и снижение общего криоглобулина. Снижение СКФ, повышение концентрации в крови креатинина (азотемия). Неспецифические показатели воспаления: повышены концентрации СРБ, фибриногена, снижены — общего белка, альбуминов; возможна лёгкая анемия (за счёт гидремии).

При сохранении низкого уровня С3 компонента в крови в течение 6-8 недель после активного нефритического синдрома, то такая картина может соответствовать МПГН, что является показанием к проведению биопсии почки с последующим патоморфологическим исследованием нефробиоптата, что позволяет выставить нозологический диагноз. Проводят её по строгим показаниям: дифференциальная диагностика с хроническим гломерулонефритом, в том числе при системных забо-

леваниях соединительной ткани, быстро прогрессирующим гломерулонефритом. а также при атипичном течении заболевания при наличии:

- - более одной недели без положительной динамики
- - сохраняющемся низком уровне С3 комплемента
- - прогрессивном снижении функции почек (БПГН)

Для ОГН характерны следующие морфологические данные:

- Картина диффузного пролиферативного эндокапиллярного гломерулонефрита
- Инфильтрация почечных клубочков нейтрофилами и моноцитами
- Электронно-плотные депозиты иммунных комплексов
- Экстракапиллярная пролиферация в некоторых клубочках
- Отложения в петлях капилляров и мезангии IgG, компонента комплемента С3, реже— С1q и С4, IgA, IgM (СКВ).

Если имеет место выраженная протеинурия с отеками, то это соответствует смешанной форме (нефритический/нефротический).

12.4 Инструментальные исследования:

УЗИ почек: контуры гладкие, размеры не изменены или увеличены (при ОПН), эхогенность снижена.

ЭКГ при АГ выявляет перегрузку левого желудочка и возможные нарушения ритма.

Биопсия почки по показаниям. По результатам биопсии дифференциация пациентов согласно клинической и лабораторной картине. При выявлении нефритического/нефротического синдрома высока вероятность наличие люпус-нефрита, что всегда следует иметь в виду.

12.5 Показания для консультации специалистов:

Ревматолог, гематолог — появление новых симптомов или признаков системного заболевания.

Отоларинголог, стоматолог, акушер-гинеколог для санации инфекции носоглотки, полости рта и наружных половых органов, *окулист* для оценки изменений глазного дна.

Выраженная артериальная гипертензия, нарушения со стороны ЭКГ и др. являются показанием для консультации *кардиолога*, очаговая мозговая симптоматика — *невропатолога*.

При наличии вирусных гепатитов, зоонозных и др. инфекций — консультация *инфекциониста*.

12.6 Дифференциальный диагноз:

Признак	Острый нефритический синдром	Хронический нефритический синдром	Инфекция мочевых путей (острый геморрагический цистит)	Нефротический синдром
Начало заболевания	острое, связь с инфекцией (чаще со стрептококковой), ОРВИ	Быстрое либо постепенное	острое, связь с переохлаждением	постепенное
Отеки	Умеренные, периферические	Обычно только в дебюте, плотные, возможны рецидивы	нет	Массивные до анасарки
Артериальная гипертония	Гипертензия преходящего характера	Умеренная, постепенно прогрессирует	нет	возможны как гипо-, так и гипертензия
Дизурия	нет	нет	+++	нет
Интоксикация	++	+	нет	не характерна
Гематурия	Гломерулярного характера	Постоянно, умеренная	Негломерулярного характера	не характерна
Протеинурия	Менее 3 г/с	Часто менее 2 г/сут	минимальная	Более 3 г/с
Лейкоцитурия	не характерна	Не характерна	+++	Не характерна
Гиперазотемия	в дебюте, преходящего характера	нарастает постепенно с прогрессированием заболевания	нет	Редко, транзиторная на фоне активности НС

13. Цели лечения:

- Вывод из острого состояния
- Ликвидация азотемии
- Купирование олигурии, отеков, судорог
- Нормализация артериального давления
- Уменьшение/исчезновение протеинурии, гематурии
- Верификация диагноза.

14. Тактика лечения:

14.1 Немедикаментозное лечение [2, 3, 4, 5, 6]:

Режим постельный первые сутки, затем палатный, общий. Диета №7 (7а, 7б): ограничение поваренной соли (главным образом, натрия) и жидкости (объем получаемой жидкости рассчитывают с учетом диуреза за предыдущий день + 300 мл) при достаточном калораже и содержании витаминов. При наличии отеков, особенно в период их нарастания, содержание поваренной соли в пище ограничи-

вається до 0,2-0,3 г в сутки, содержание белка в суточном рационе ограничивается до 0,5-0,6 г/кг массы тела в основном за счет белков животного, происхождения.

14.2 Медикаментозное лечение [2, 3, 4, 5, 6,7]:

1. С целью улучшения микроциркуляции в почках применяются антиагреганты – дипиридамола таблетки по 25 мг, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг/сут В, таб; пентоксифиллин 100 мг/сут С амп.

2. С антигипертензивной и нефропротективной целью применяются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента – фозиноприл 20 мг/сут, эналаприл 20 мг/сут, рамиприл 10 мг/сут В, таб; блокаторы кальциевых каналов – амлодипин 10 мг/сут, нифедипин таблетки, покрытые оболочкой 10 и 20 мг, 40 мг/сут С, таб; блокаторы бета-адренорецепторов – бисопролол 10 мг/сут, блокаторы альфа- и бета-адренорецепторов карведилол 25 мг/сут С, таб, антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан 100 мг/сут, телмисартан 80 мг/сут Втаб. и др.)

Для борьбы с отеками и гипергидратацией и связанными с ними осложнениями назначаются диуретики – петлевые А(фуросемид раствор для инъекций 10мг/мл по 2 мл в ампуле, 2-3 мг/кг, гидрохлортиазид (50-100 мг/сут) ^А таб, при неэффективности – ультрафильтрация.

4. Антибактериальное лечение проводят при наличии очага инфекции или острого инфекционного заболевания с целью устранения очага и эрадикации возбудителя. При постстрептококковом ОГН (мазок из зева, повышение титра антистрептококковых АТ) – бензилпенициллин по 1,0 млн ЕД 6 раз/сут 10 дней).

5. При синуситах, пневмонии препараты выбора (перечислены последовательно в соответствии с приоритетом выбора) — Амоксициллин, клавулановая кислота таблетки 500 мг внутрь 2 раза в сутки 7-10 дней, цефаклор порошок для приготовления суспензии 125мг/5мл, 250-500 мг/сут в 2 приёма 7-10 дней ^В.

6. При аллергии на β-лактамы антибиотики назначают ЛС из группы макролидов: азитромицин 500 мг 1 раз в сутки 5 дней, спирамицин таблетки, покрытые оболочкой, 1,5 млн МЕ и 3,0 млн МЕ, 6 млн МЕ в сутки 7 дней ^В.

7. При выраженной азотемии и гиперкалиемии проводится гемодиализ.

14.3. Другие виды лечения: нет.

14.4. Хирургическое вмешательство: нет.

14.5 Профилактические мероприятия:

- профилактика вирусных, бактериальных, грибковых инфекций
- профилактика нарушений электролитного баланса
- профилактика эклампсии, сердечно-сосудистой недостаточности, ДВС-синдрома

14.6 Дальнейшее ведение:

На поликлиническом этапе после выписки из стационара: соблюдение режима (устранение переохлаждений, стрессов, физических перегрузок), диеты; завершение лечения (санация очагов инфекции, антигипертензивная терапия) диспансерное наблюдение в течение 5 лет (в первый год – ежеквартально измерение АД, анализ крови, мочи, определение содержания креатинина сыворотки крови и расчет

СКФ по креатинину – формула СКd-epi, см. калькуляторы на сайте <http://mdrd.com>, или Кокрофта-Голта).

При сохранении экстраренальных признаков более чем 2 месяца (артериальная гипертензия, отеки), выраженного мочевого синдрома или утяжелении их необходимо проведение биопсии почки, так как вероятны неблагоприятные морфологические варианты ГН, требующие иммуносупрессивной терапии.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

Выведение из острого состояния; ликвидация азотемии; олигоурии; отеков; судорог, уменьшение/исчезновение протеинурии, гематурии; нормализация функции почек и артериального давления; верификация диагноза.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола:

1. Карабаева А.Ж. – доктор медицинских наук, руководитель центра последипломного и дополнительного профессионального образования НИИ кардиологии и внутренних болезней.
2. Кабулбаев К.А. – доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней центра последипломного и дополнительного профессионального образования НИИ кардиологии и внутренних болезней.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензенты: Туганбекова С.К. – Главный внештатный нефролог Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

19. Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола производится не реже, чем 1 раз в 5 лет, либо при поступлении новых данных по диагностике и лечению соответствующего заболевания, состояния или синдрома.

20. Список использованной литературы:

1. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. Спб, СОТИС, 1997, 718 с.
3. Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Шилов Е.М. Выпуск 2, Гэотар Медиа, 2008 г, 1376 с.
4. Нефрология. Национальное руководство. Под ред. Мухина Н.А. Гэотар Медиа, 2008 г, 716 с.
5. Диагностика и лечение болезней почек. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М., Козловская Л.В. Гэотар Медиа, 2011 г, 383 с.
5. Нефрология. Под ред. Шилова Е.М. Гэотар Медиа, 2010 г, 689 с.
6. Рациональная фармакотерапия в нефрологии. Под общей редакцией Мухина Н.А., Козловской Л.В., Шилова Е.М. Литтера, 2006 г, 895 с.
7. KDIGO Clinical Practice Guideline 2012.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. **Название протокола:** Сахарный диабет 1 типа

2. **Код протокола:**

3. **Код(ы) МКБ-10:**

E 10 инсулинозависимый сахарный диабет

E 10.1 инсулинозависимый сахарный диабет с кетоацидозом

4. **Сокращения, используемые в протоколе:**

ADA – Американская Диабетическая Ассоциация

антитела к ТПО и ТГ – антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину

ДКА – диабетический кетоацидоз

И /У - инсулин/углеводы

ИИТ – интенсифицированная инсулинотерапия

ИР – инсулинорезистентность

ИРИ – иммунореактивный инсулин

ИМТ – индекс массы тела

МАУ – микроальбуминурия

НМГ – непрерывный мониторинг глюкозы

НПИИ – непрерывная подкожная инфузия инсулина

ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни

РАЭ – Российская Ассоциация Эндокринологов

РОО АВЭК – Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана

СД 1 типа – сахарный диабет 1 типа

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССТ – сахароснижающая терапия

ТТГ – тиреотропный гормон

ФА – физическая активность

ХЕ – хлебные единицы

HbA1c – гликозилированный (гликированный) гемоглобин

ICA – антитела к островковым клеткам

GAD65 – антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты

IA-2, IA-2 β – антитела к тирозин-фосфатазе

IAA – антитела к инсулину

5. Дата разработки протокола: 2014 год.

6. Категория пациентов: пациенты с сахарным диабетом 1 типа (СД 1 типа)

7. Пользователи протокола: эндокринологи, терапевты, педиатры, врачи общей практики, врачи скорой неотложной медицинской помощи.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение: Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов (ВОЗ, 1999, 2006 с дополнениями). [1, 2]

9. Таблица 1 Клиническая классификация СД [1]

СД 1 типа	Деструкция β-клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
СД 2 типа	Прогрессирующее нарушение секреции инсулина на фоне инсулинорезистентности
Другие специфические типы СД	- генетические дефекты функции β-клеток; - генетические дефекты действия инсулина; - заболевания экзокринной части поджелудочной железы; - индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами (при лечении ВИЧ/СПИД или после трансплантации органов); - эндокринопатии; - инфекции; - другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД
Гестационный СД	возникает во время беременности

10. Показания для госпитализации

Показания для плановой госпитализации:

- состояние декомпенсации углеводного обмена, некорректируемое в амбулаторных условиях;
- часто повторяющиеся гипогликемии в течение месяца и более;
- прогрессирование неврологических и сосудистых (ретинопатия, нефропатия) осложнений СД 1 типа, синдром диабетической стопы;

- лабильное течение СД 1 типа.

Показания для экстренной госпитализации:

- впервые выявленный СД 1 типа;
 - диабетический кетоацидоз;
 - тяжелая гипогликемическая и кетоацидотическая комы.
11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

11.1 Основные диагностические мероприятия на амбулаторном уровне:

- определение гликемии натощак и через 2 часа после еды (глюкометром);
- определение кетоновых тел в моче.

11.2 Дополнительные диагностические мероприятия на амбулаторном этапе:

- ИФА–определение ICA – антитела к островковым клеткам, GAD65 – антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты, IA-2, IA-2 β – антитела к тирозин-фосфатазе, IAA – антитела к инсулину;
- Определение С-пептида в сыворотке крови методом иммунохемилюминесценции;
- ИФА – определение ТТГ, свободный Т4, антитела к ТПО и ТГ;
- НМГ (в соответствии с приложением 1);
- определение кетоновых тел крови;
- определение гликозилированного гемоглобина (HbA1c);
- УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы;
- ФГ органов грудной клетки (по показаниям – R-графия).

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

- определение гликемии натощак и через 2 часа после еды (глюкометром);
- определение кетоновых тел в моче;
- ОАК;
- ОАМ;
- ЭКГ;

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

Гликемический профиль: натощак и через 2 часа после завтрака, перед обедом и через 2 часа после обеда, перед ужином и через 2 часа после ужина, в 22 –00 часа и в 3 часа ночи

Биохимический анализ крови: определение общего белка, билирубина, АСТ, АЛТ, креатинина, общего холестерина и его фракций, триглицеридов, калия, натрия), расчет СКФ;

Общий анализ крови

Общий анализ мочи

Определение альбумин-креатининового коэффициента мочи.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

УЗИ органов брюшной полости;

Газовый состав крови;

Определение pH крови;

Определение молочной кислоты в крови;

НМГ (в соответствии с приложением 1);

Ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей;

УЗИ органов брюшной полости;

ЭхоКГ;

Холтеровское + АД мониторингирование;

ЭФГДС.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

Определение уровня гликемии;

Определение кетоновых тел в моче.

12. Диагностические критерии

12.1. Жалобы и анамнез:

Жалобы: жажда, частое мочеиспускание, снижение веса, слабость, кожный зуд, выраженная общая и мышечная слабость, снижение работоспособности, сонливость.

Анамнез: СД I типа, особенно у детей и молодых людей, начинается остро, развивается на протяжении нескольких месяцев или даже недель. Манифестацию СД I типа могут спровоцировать инфекционные и другие сопутствующие заболевания. Пик заболеваемости приходится на осенне-зимний период.

12.2 Физикальное обследование:

Клиника обусловлена симптомами дефицита инсулина: сухость кожи и слизистых, снижение тургора кожи, «диабетический» румянец, увеличение размеров печени, запах ацетона (или фруктового запаха) в выдыхаемом воздухе, одышка, шумное дыхание.

До 20% больных СД I типа в дебюте заболевания имеют кетоацидоз или кетоацидотическую кому.

Диабетический кетоацидоз (ДКА) и кетоацидотическая кома

ДКА – острая диабетическая декомпенсация обмена веществ, проявляющаяся резким повышением уровня глюкозы и концентрации кетоновых тел в крови, появлением их в моче и развитием метаболического ацидоза, при различной степени нарушения сознания или без нее, требующая экстренной госпитализации больного [3].

Стадии кетоацидоза [5, 6]:

I стадия кетоацидоза характеризуется появлением общей слабости, нарастанием жажды и полиурии, повышением аппетита и, несмотря на это, потерей веса, появлением запаха ацетона в выдыхаемом воздухе. Сознание сохранено. Свойственны гипергликемия, гиперкетонемия, кетонурия +, рН 7,25-7,3.

При II стадии (прекома): нарастание указанных симптомов, появляется одышка, аппетит снижается, возможны тошнота, рвота, боли в животе. Появляется сонливость с развитием в последующем сомнолентно-сопорозного состояния. Характерны: гипергликемия, гиперкетонемия, кетонурия + / ++, рН 7,0-7,3.

При III стадии (собственно кома): отмечается утрата сознания, со снижением или выпадением рефлексов, коллапс, олигоанурия, выраженные симптомы дегидратации: (сухость кожи и слизистых (язык «сухой как терка», сухость губ, заеды в углах рта), куссмаулевское дыхание, признаки ДВС-синдрома (холодные и синюшные конечности, кончик носа, ушные раковины). Лабораторные показатели ухудшаются: гипергликемия, гиперкетонемия, кетонурия +++ , рН < 7,0.

При проведении инсулинотерапии СД I типа, физических нагрузках, недостаточном приеме углеводов больными СД I типа могут наблюдаться гипогликемические состояния.

Гипогликемические состояния

Клиническая картина гипогликемических состояний связана с энергетическим голодом центральной нервной системы.

Нейрогликопенические симптомы

слабость, головокружение

снижение концентрации и внимания

головная боль

сонливость

спутанность сознания

нечеткая речь

неустойчивая походка

судороги

тремор

холодный пот

бледность кожных покровов

тахикардия

повышение АД

чувство тревоги и страха

Степени тяжести гипогликемических состояний:

Легкая: потливость, дрожь, сердцебиение, беспокойство, нечеткость зрения, чувство голода, утомляемость, головная боль, нарушение координации, неразборчивая речь, сонливость, заторможенность, агрессия.

Тяжелая: судороги, кома.

Гипогликемическая кома возникает, если вовремя не принимаются меры к купированию тяжелого гипогликемического состояния.

12.3 Лабораторные исследования:

Таблица 2 Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999, 2006, с дополнениями) [1, 3]

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
НОРМА		
Натощак и через 2 часа после ПГТТ	< 5,6	< 6,1
	< 7,8	< 7,8
Сахарный диабет		
Натощак ** или через 2 часа после ПГТТ или случайное определение***	≥ 6,1	≥ 7,0
	≥ 11,1	≥ 11,1
	≥ 11,1	≥ 11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак и через 2 часа после ПГТТ	< 6,1	< 7,0
	≥ 7,8 и < 11,1	≥ 7,8 и < 11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак и через 2 часа после ПГТТ	≥ 5,6 и < 6,1	≥ 6,1 и < 7,0
	< 7,8	< 7,8
Гестационный сахарный диабет		
Натощак или через 1 часа после ПГТТ или через 2 часа после ПГТТ		≥ 5,1 и < 7,0
		≥ 10,0
		≥ 8,5

* Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня глюкозы.

** Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами.

Диагноз гестационного СД может быть поставлен на основании однократного определения гликемии.

*** При наличии классических симптомов гипергликемии.

Определение глюкозы крови:

-натощак - означает уровень глюкозы утром, после предварительного голодания не менее 8 часов.

-случайное - означает уровень глюкозы в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи.

HbA1c – как диагностический критерий СД [4]:

В качестве диагностического критерия СД выбран уровень HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль).

Нормальным считается уровень HbA1c до 5,7%, при условии, что его определение произведено методом National Glicohemoglobin Standardization Program (NGSP), по стандартизованным Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

В случае отсутствия симптомов острой метаболической декомпенсации диагноз должен быть поставлен на основании двух цифр, находящихся в диабетическом диапазоне, например, дважды определенный HbA1c или однократное определение HbA1c + однократное определение уровня глюкозы.

Таблица 3 Лабораторные показатели диабетического кетоацидоза [5]

Показатель	В норме	При ДКА	Примечание
Глюкоза	3,3–5,5 ммоль/л	↑	Обычно выше 16,6
Калий	3,8–5,4 ммоль/л	N или ↑	При внутриклеточном дефиците калия уровень его в плазме исходно нормальный или даже повышенный вследствие ацидоза. С началом регидратации и инсулинотерапии развивается гипокалиемия
Амилаза	<120ЕД/л	↑	Уровень липазы остается в пределах нормы
Лейкоциты	4–9х10 ⁹ /л	↑	Даже при отсутствии инфекции (стрессорный лейкоцитоз)
Газовый состав крови: pCO ₂	36–44 мм рт.ст.	↓↓	Метаболический ацидоз с частичной респираторной компенсацией
pH	7,36–7,42		При сопутствующей дыхательной недостаточности pCO ₂ — менее 25 мм рт. ст., при этом развивается выраженная вазоконстрикция сосудов мозга, возможно развитие отека мозга. Снижается до 6,8
Лактат	<1,8 ммоль/л	N или ↑	Лактатацидоз вызывается гиперперфузией, а также активным синтезом лактата печенью в условиях снижения pH <7,0
КФК, АСТ		↑	Как признак протеолиза

Примечание. ↑ — повышено, ↓ — снижено, N — нормальное значение, КФК — креатин фосфокиназа, АСТ — аспартат аминотрансфераза.

Таблица 4 Классификация ДКА по степени тяжести [3]

Показатели	Степень тяжести ДКА		
	легкая	умеренная	тяжелая
Глюкоза плазмы (ммоль/л)	> 13	> 13	> 13
pH артериальной крови	7.25 – 7.30	7.0 – 7.24	< 7.0
Бикарбонат сыворотки (ммоль/л)	15 – 18	10 – 15	< 10
Кетоновые тела в моче	+	++	+++
Кетоновые тела в сыворотке	↑↑	↑↑	↑↑↑↑↑↑
Осмолярность плазмы (мосмоль/л)*	Варьирует	Варьирует	Варьирует
Анионная разница**	> 10	> 12	> 14
Нарушение сознания	Нет	Нет или сонливость	Сопор/кома

* Расчет см. раздел Гиперосмолярное гипергликемическое состояние.

** Анионная разница = $(\text{Na}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ (ммоль/л).

12.5.

Таблица 5 Показания для консультаций специалистов*[3, 7]

Специалист	Цели консультации
Консультация офтальмолога	Для диагностики и лечения диабетической ретинопатии: проведение офтальмоскопии с широким зрачком 1 раз в год, по показаниям - чаще
Консультация невролога	Для диагностики и лечения осложнений диабета – по показаниям
Консультация нефролога	Для диагностики и лечения осложнений диабета – по показаниям
Консультация кардиолога	Для диагностики и лечения осложнений диабета – по показаниям
Консультация стоматолога и ЛОР врача	Для санации очагов хронической инфекции – по показаниям

12.6. Дифференциальный диагноз [3, 7]

Таблица 6 Дифференциальная диагностика СД 1 типа и СД 2 типа

СД 1 типа	СД 2 типа
Молодой возраст, острое начало (жажда, полиурия, похудание, наличие ацетона в моче)	Ожирение, АГ, малоподвижный образ жизни, наличие СД у ближайших родственников
Аутоиммунная деструкция β-клеток островков поджелудочной железы	Инсулинорезистентность в сочетании с секреторной дисфункцией β-клеток

В большинстве случаев - низкий уровень С-пептида, высокий титр специфических антител: GAD, IA-2, островковым клеткам	Нормальный, повышенный или незначительно сниженный уровень С-пептида в крови, отсутствие специфических антител: GAD, IA-2, островковым клеткам
--	--

13. Цели лечения:

Целью лечения СД 1 типа является достижение нормогликемии, нормализация АД, липидного обмена и профилактика осложнений СД 1 типа. Выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии.

Таблица 7 Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c [2, 3]

Критерии	Возраст		
	молодой	средний	Пожилой и/или ОПЖ* 5 лет
Нет осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	< 6,5%	<7,0%	<7,5%
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%

*ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.

Таблица 8 Данным целевым уровням HbA1c будут соответствовать следующие целевые значения пре/постпрандиального уровня глюкозы плазмы [2, 3]

HbA1c**	Глюкоза плазмы	
	натощак/ перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л
< 6,5	< 6,5	< 8,0
< 7,0	< 7,0	< 9,0
< 7,5	< 7,5	< 10,0
< 8,0	< 8,0	< 11,0

* Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам. Целевые значения гликемического контроля для этих категорий больных рассмотрены в соответствующих разделах.

**Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6%.

Таблица 9 Показатели контроля липидного обмена [2, 3]

Показатели	Целевые значения, ммоль/л*	
	мужчины	женщины
Общий холестерин	< 4,5	
Холестерин ЛНП	< 2,6**	
Холестерин ЛВП	> 1,0	>1,2
триглицериды	<1,7	

*Перевод из моль/л в мг/дл:

Общий холестерин, Холестерин ЛНП, Холестерин ЛВП: ммоль/л×38,6=мг/дл

Триглицериды: ммоль/л×88,5=мг/дл

**< 1,8 – для лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Таблица 10 Показатели контроля артериального давления [2, 3]

Показатель	Целевые значения, мм рт. ст.
Систолическое АД	>120* и ≤ 130
Диастолическое АД	>70* и ≤ 80

* На фоне антигипертензивной терапии

Цели лечения детей и подростков с СД1[5]:

достижение максимально близкого к нормальному состоянию уровня углеводного обмена;

нормальное физическое и соматическое развитие ребенка;

развитие самостоятельности и мотивации к самоконтролю гликемии;

профилактика осложнений СД 1 типа.

Таблица 11 Индивидуализированные по возрасту целевые уровни показателей углеводного обмена у детей и подростков (ADA, 2009) [5, 8]

Возрастные группы	Уровень глюкозы плазмы крови, ммоль/л, препрандиальный	Уровень глюкозы плазмы крови, ммоль/л, перед сном/ночью	Уровень HbA1c, %	Рациональные предположения
Дошкольники (0-6 лет)	5,5-10,0	6,1-11,1	<8,5, но >7,5	Высокий риск и подверженность к гипогликемиям
Школьники (6-12 лет)	5,0-10,0	5,6-10,0	<8,5	Риск гипогликемий и относительно низкий риск развития осложнений до пубертата
Подростки и молодые взрослые (13-19 лет)	5,0-7,2	5,0-8,3	<7,5	- риск тяжелых гипогликемий -взросление и психологические аспекты -более низкие целевые значения (HbA1c <7,0%) приемлемы, если достигаются без большого риска гипогликемий

14. Тактика лечения [2, 3, 7]:

- Инсулинотерапия.
- Планирование питания.
- Физическая активность.

- Самоконтроль.

14.1. Немедикаментозное лечение [2, 3, 5, 8]

Рекомендации по питанию

Расчет питания для детей:

Потребность в энергии у ребенка до 1 года составляет 1000-1100 ккал.

Суточный каллораж для девочек от 1 до 15 лет и мальчиков от 1 до 10 лет рассчитывается по формуле:

$$\text{Суточный каллораж} = 1000 + 100 \times n^*$$

Суточный каллораж для мальчиков от 11 лет до 15 лет рассчитывается по формуле:

$$\text{Суточный каллораж} = 1000 + 100 \times n^* + 100 \times (n^* - 11)$$

где n^* – возраст в годах.

Общий дневной прием энергии должен быть распределен следующим образом:

углеводы 50-55%;

жиры 30-35%;

белки 10-15%.

Учитывая, что при усвоении 1 грамма углеводов образуется 4 ккал, проводят расчет необходимых граммов углеводов в сутки и соответствующих им ХЕ (таблица 12).

Таблица 12 Ориентировочная суточная потребность в ХЕ в зависимости от возраста

Возраст ребенка	Количество ХЕ в сутки
от 1 до 3 лет	10 — 11
от 4 до 6 лет	12 — 13
От 7 до 10 лет	15 — 16
от 11 до 14 лет, мальчики	18 — 20
от 11 до 14 лет, девочки	16 — 17
15 лет, мальчики	19 — 21
15 лет, девочки	18 — 20

Расчет питания для взрослых:

Суточный каллораж определяется в зависимости от интенсивности физических нагрузок:

Таблица 13 Суточный каллораж для взрослых

Общий дневной прием энергии должен быть распределен следующим образом:

- углеводы – 50 %;
- белки – 20%;
- жиры – 30 %.

Учитывая, что при усвоении 1 грамма углеводов образуется энергии 4 ккал, проводят расчет необходимых граммов углеводов в сутки и соответствующих им ХЕ (таблица 12).

Таблица 14 Ориентировочная потребность в углеводах (ХЕ) в сутки

Категория пациентов	Количество ХЕ в сутки
Пациенты с дефицитом массы тела	25-30
Пациенты с нормальной массой тела	25-30
Тяжелый физический труд	25-30
Среднетяжелый физический труд	20-25
Работа «сидячего» типа	16-18
Малоподвижный образ жизни	12-15

Для оценки усваиваемых углеводов по системе ХЕ с целью коррекции дозы инсулина перед едой детям и взрослым используется таблица «Замена продуктов по системе ХЕ» (приложение 2)

Рекомендации по физической активности

Физическая активность (ФА) повышает качество жизни, но не является методом сахароснижающей терапии при СД 1 типа. ФА подбирается индивидуально, с учетом возраста больного, осложнений СД, сопутствующих заболеваний, а также переносимости.

ФА повышает риск гипогликемии во время и после нагрузки, поэтому основная задача – профилактика гипогликемии, связанной с ФА. Риск гипогликемий индивидуален и зависит от исходной гликемии, дозы инсулина, вида, продолжительности и интенсивности ФА, а также степени тренированности пациента.

Профилактика гипогликемии при кратковременной ФА (не более 2 часов) – дополнительный прием углеводов:

- Измерить гликемию перед и после ФА и решить, нужно ли дополнительно принять 1-2 ХЕ (медленно усваиваемых углеводов) до и после ФА.
- При исходном уровне глюкозы плазмы > 13 ммоль/л или если ФА имеет место в пределах 2 часов после еды, дополнительный прием ХЕ перед ФА не требуется.
- В отсутствие самоконтроля необходимо принять 1-2 ХЕ до и 1-2 ХЕ после ФА.

Профилактика гипогликемии при длительной ФА (более 2 часов) – снижение дозы инсулина, поэтому длительные нагрузки должны быть запланированными:

- Уменьшить дозу препаратов инсулина короткого и продленного действия, которые будут действовать во время и после ФА, на 20 – 50 %.
- При очень длительных и/или интенсивных ФА: уменьшить дозу инсулина, который будет действовать ночью после ФА, иногда – на следующее утро.
- Во время и после длительной ФА: дополнительный самоконтроль гликемии каждые 2-3 часа, при необходимости – прием 1-2 ХЕ медленно усваиваемых углеводов (при уровне глюкозы плазмы < 7 ммоль/л) или быстро усваиваемых углеводов (при уровне глюкозы плазмы < 5 ммоль/л).

• Больным СД 1 типа, проводящим самоконтроль и владеющим методами профилактики гипогликемий, можно заниматься любыми видами ФА, в том числе спортом, с учетом следующих противопоказаний и мер предосторожности:

Временные противопоказания к ФА:

- уровень глюкозы плазмы выше 13 ммоль/л в сочетании с кетонурией или выше 16 ммоль/л, даже без кетонурии (в условиях дефицита инсулина ФА будет усиливать гипергликемию);
- гемофтальм, отслойка сетчатки, первые полгода после лазеркоагуляции сетчатки; неконтролируемая артериальная гипертензия; ИБС (по согласованию с кардиологом).

Мониторинг гликемии [2, 8]

Самоконтроль - регулярный контроль гликемии обученными пациентами или членами их семей, анализ полученных результатов, учет режима питания и физической активности, умение проводить самостоятельную коррекцию инсулинотерапии в зависимости от меняющихся условий дня. Пациенты должны самостоятельно измерять уровень глюкозы в крови перед основными приемами пищи, постпрандиально, перед сном, перед физическими нагрузками и после них, при подозрении на гипогликемию и после ее купирования. Оптимально определение гликемии 4-6 раз в сутки.

Цели самоконтроля уровня глюкозы в крови:

мониторинг изменений в неотложных ситуациях и оценка ежедневных уровней контроля;

интерпретация изменений при оценке немедленной и ежедневной потребности в инсулине;

подбор дозы инсулина для снижения колебаний уровня гликемии;

выявление гипогликемии и её коррекция;

коррекция гипергликемии.

Система НМГ используется как современный метод диагностики изменений гликемии, выявления гипогликемий, проведения коррекции лечения и подбора сахароснижающей терапии; способствует обучению пациентов и их участию в своем лечении (приложение 1).

Обучение пациентов

Обучение больных СД является интегрирующим компонентом лечебного процесса. Оно должно обеспечивать больных знаниями и навыками, способствующими достижению конкретных терапевтических целей. Обучающие мероприятия следует проводить со всеми больными СД от момента выявления заболевания и на всем его протяжении.

Цели и задачи обучения должны быть конкретизированы в соответствии с актуальным состоянием пациента. Для обучения используются специально разработанные

ваемые структурированные программы, адресованные пациентам с СД 1 типа и/или их родителям (включая обучение на помповой инсулинотерапии).

Обучение может проводиться как в индивидуальном порядке, так и в группах больных. Оптимальное количество больных в группе – 5–7. Групповое обучение требует отдельного помещения, в котором могут быть обеспечены тишина и достаточное освещение.

Школы диабета создаются на базе поликлиник, стационаров и консультативно-диагностических центров по территориальному принципу. В каждом эндокринологическом отделении стационара создается 1 школа.

Обучение больных проводится специально подготовленными медицинскими работниками: эндокринологом (диабетологом), медицинской сестрой.

14.2. Медикаментозная терапия

Инсулинотерапия СД 1 типа

Заместительная инсулинотерапия является единственным методом лечения СД 1 типа.

Режимы введения инсулина [3]:

Базисно-болюсный режим (интенсифицированный режим или режим множественных инъекций):

- базальный (препараты инсулина средней продолжительности и беспиковые аналоги, при помповой терапии – препараты ультракороткого действия);
- болюсный (препараты инсулина короткого и ультракороткого действия) на прием пищи и/или коррекции (для снижения повышенного уровня гликемии)

Режим постоянной подкожной инфузии инсулина с использованием инсулиновой помпы позволяет максимально приблизить уровень инсулинемии к физиологическому.

В период частичной ремиссии режим инсулинотерапии определяется уровнем глюкозы крови. Коррекция дозы инсулина должна осуществляться ежедневно с учетом данных самоконтроля гликемии в течение суток и количества углеводов в пище, до достижения целевых показателей углеводного обмена. Интенсифицированная инсулинотерапия, включая режим множественных инъекций и помповую терапию, приводит к снижению частоты сосудистых осложнений.

Таблица 15 Рекомендованные устройства для введения инсулина [2, 3]

Инсулиновые шприцы, 100 ЕД/мл	100 ЕД/мл
Инсулиновые шприц-ручки	С шагом дозы 1 или 0,5 ЕД/мл Готовые к употреблению (предзаполненные инсулином) или со сменными инсулиновыми картриджами)

Инсулиновые помпы (носимые дозаторы инсулина)	Устройства для постоянной подкожной инфузии инсулина с функцией постоянного мониторингования уровня глюкозы. Инсулиновые помпы являются наиболее современным средством введения инсулина
---	--

Для детей, подростков, пациентов с высоким риском сосудистых осложнений препаратами первого ряда являются аналоги генноинженерного инсулина человека ультракороткого и длительного действия. Оптимальным средством введения инсулина является инсулиновая помпа.

Таблица 16 Препараты инсулина*, рекомендуемые к применению у больных СД 1 типа [2, 3, 5, 8]

Препараты Инсулина по длительности действия	Начало действия через, мин	Пик действия через, час	Длительность действия, час
Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)**	15-35	1-3	3-5
Короткого действия**	30-60	2-4	5-8
Длительный беспиикового действия (аналог инсулина)**	60-120	Не выражен	До 24
Средней продолжительности действия**	120-240	4-12	12-24

*Смешанные человеческие инсулины не используются в педиатрической практике.

**Использование вида инсулина в педиатрической практике проводится с учетом инструкции.

Доза инсулина [5]

- У каждого пациента потребность в инсулине и соотношение инсулинов различной длительности индивидуальны.
- В первые 1–2 года заболевания потребность в инсулине в среднем составляет 0,5–0,6 ЕД/кг массы тела;
- Через 5 лет от начала диабета у большинства больных потребность в инсулине повышается до 1 ЕД/кг массы тела, а в период полового созревания она может достигать 1,2–1,5 ЕД/кг.

Непрерывная подкожная инфузия инсулина (НПИИ) [5, 9]

Инсулиновые помпы – средство для непрерывного подкожного введения инсулина. В ней используется только один вид инсулина, в основном быстродействующий аналог, который подается в двух режимах — базисном и болюсном.

Благодаря НПИИ можно добиться показателей уровня сахара крови, максимально приближенных к нормальным, но при этом избежать гипогликемии. Сегодня НПИИ успешно используется у детей и беременных.

Преимущества использования инсулиновых помп:

Снижение:

- Тяжелых, умеренных и слабовыраженных форм гипогликемии
- Средней концентрации HbA1c
- Колебаний концентраций глюкозы в течение дня и в разные дни
- Суточной дозы инсулина
- Риска развития микрососудистого заболевания
- Улучшение:
 - Удовлетворенности пациента лечением
 - Качества жизни и состояния здоровья

Показания к использованию помповой терапии:

- неэффективность или неприменимость метода многократных ежедневных инъекций инсулина, несмотря на надлежащий уход;
- большая вариабельность гликемии в течение суток вне зависимости от уровня HbA1c; лабильное течение сахарного диабета;
- «феномен утренней зари»;
- снижение качества жизни;
- частые гипогликемии;
- дети младшего возраста с низкой потребностью в инсулине, особенно младенцы и новорожденные; не существует возрастных ограничений использования помп;
- высокая чувствительность к инсулину (доза инсулина менее 0.4 ЕД/кг/сут);
- дети с иглофобией;
- начальные осложнения сахарного диабета;
- хроническая почечная недостаточность, трансплантация почек;
- заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся гастропарезом;
- регулярные занятия спортом;
- беременность

Показания к назначению НППИ у детей и подростков

Очевидные показания

- Рецидивирующая тяжелая гипогликемия
- Новорожденные, младенцы, маленькие дети и дети дошкольного возраста
- Субоптимальный контроль диабета (например, уровень HbA1c выше целевого для данного возраста)
- Выраженные колебания уровней глюкозы крови независимо от показателей HbA1c
- Выраженный утренний феномен
- Микрососудистые осложнения и/или факторы риска их развития
- Склонность к кетозам

- Хороший метаболический контроль, но режим лечения не соответствует образу жизни
- Другие показания
- Подростки с нарушениями питания
- Дети с боязнью уколов
- Пропуск инъекций инсулина

Помпа может быть применима при любой длительности СД, в том числе в дебюте заболевания.

Противопоказания для перевода на помповую инсулинотерапию:

- отсутствие комплаентности пациента и/или членов семьи: недостаточная обученность либо нежелание или неумение применять эти знания на практике;
- психологические и социальные проблемы в семье (алкоголизм, асоциальные семьи, поведенческие особенности ребенка и пр.); психические нарушения;
- тяжелые нарушения зрения и (или) слуха у пациента;

Условия перевода на помповую терапию:

- достаточный уровень знаний у пациента и/или членов семьи;
- перевод в условиях стационара и амбулаторно врачом, прошедшим специальное обучение по вопросам помповой терапии;

Условия прекращения помповой терапии:

- ребенок или родители (опекуны) желают вернуться к традиционной терапии;
 - медицинские показания:
- частые эпизоды кетоацидоза или гипогликемии вследствие неправильного управления помпой;
 - неэффективность помповой терапии по вине пациента (частые пропущенные болюсы, неадекватная частота самоконтроля, отсутствие корректировок доз инсулина);
 - частое инфицирование в местах установки катетера.

Применение НППИ:

Аналоги ультракороткого инсулина (лизпро, аспарт или глулизин) в настоящее время считаются инсулином выбора для помповой терапии, и **дозировки оцениваются** следующим образом:

- **Базальная доза:** общий начальный подход заключается в снижении общей дневной дозы инсулина при шприцевой терапии на 20% (в некоторых клиниках доза снижается на 25-30%). Вводится 50% общей дневной дозы при помповой терапии в виде базальной дозы, для получения дозы в час эта цифра делится на 24. Количество уровней базальной дозы корректируется путем мониторинга уровней глюкозы крови.

• **Болюсный инсулин.** Болюсные дозы корректируются в соответствии с измененными постпрандиальными показателями уровней глюкозы крови (через 1,5-2 часа после каждого приема пищи). Подсчет углеводов в настоящее время считается предпочтительным методом, при котором размер болюсной дозы инсулина оценивается в соответствии с углеводным содержанием пищи, коэффициентом отношения инсулин/углеводы (И/У) в зависимости от индивидуального пациента и пищи, и корректирующей дозы инсулина, размер которой основывается на уровне глюкозы в крови перед приемом пищи и на том, насколько существенно он отклоняется от целевого уровня глюкозы крови. Коэффициент И/У можно вычислить как 500/на общую суточную дозу инсулина. Эту формулу часто называют «правилом 500».

Корректирующая доза, используемая для коррекции пищевого болюса по уровню глюкозы крови перед приемом пищи, и для коррекции неожиданной гипергликемии между приемами пищи, оценивается с учетом фактора чувствительности к инсулину (ФЧИ), который в ммоль/л вычисляется по формуле 100/на общую суточную дозу инсулина («правило 100»).

Лечение ДКА [5, 8]

Лечение СД с тяжелым ДКА должно проводиться в центрах, где существуют возможности оценки и мониторинга клинических симптомов, неврологического статуса и лабораторных показателей. Ежечасно регистрируются пульс, частота дыхания, АД, неврологический статус, ЭКГ-мониторинг. Ведется протокол наблюдения (результаты всех измерений содержания глюкозы в крови или плазме, кетоновых тел, электролитов, кальция, фосфата, креатинина в сыворотке, pH и газового состава артериальной крови, глюкозы и кетоновых тел в моче, объем вводимой жидкости, вид инфузионного раствора, способ и продолжительность инфузии, потери жидкости (диурез) и доза инсулина). В начале лечения лабораторные показатели определяют каждые 1–3 ч., в дальнейшем - реже.

Лечение ДКА включает: регидратацию, введение инсулина, восстановление электролитных нарушений; общие мероприятия, лечение состояний, вызвавших ДКА.

Регидратацию проводят 0,9% раствором NaCl для восстановления периферического кровообращения. Регидратация у детей с ДКА должна проводиться более медленно и осторожно, чем в других случаях дегидратации.

Инсулиноterapia ДКА должна осуществляться непрерывно путем инфузии с использованием режима малых доз. Для этого лучше применять дозатор (инфузомат, перфузор). Используются малые дозы в/в вводимого инсулина короткого действия. Начальная доза - 0,1 ЕД/кг массы тела в час (можно развести 50 ЕД инсулина в 50 мл физиологического раствора, тогда 1 ЕД=1 мл). 50 мл смеси пропускают струйно через систему для внутривенных инфузий для абсорбции инсулина на стенках системы. Доза инсулина сохраняется на уровне 0,1 ЕД/кг в час по меньшей мере до выхода больного из ДКА (pH больше 7,3, гидрокарбонаты больше 15 ммоль/л или нормализация анионной разницы). При быстром снижении гликемии и метаболического ацидоза доза инсулина может быть снижена до

0,05 ЕД/кг в час или ниже. У маленьких детей начальная доза может составлять 0,05 ЕД/кг, а при тяжелой сопутствующей гнойной инфекции — увеличиваться до 0,2 ЕД/кг в час. При отсутствии кетоза на 2–3-и сутки - на интенсифицированную инсулинотерапию.

Восстановление калия. Заместительная терапия необходима вне зависимости от концентрации калия в сыворотке крови. Заместительная терапия калием основывается на данных его определения в сыворотке крови и продолжается в течение всего периода внутривенного введения жидкостей.

Борьба с ацидозом. Бикарбонаты используются только в случае тяжелого ацидоза (рН крови ниже 7,0), который грозит подавлением внешнего дыхания (при рН ниже 6,8), при проведении комплекса реанимационных мероприятий.

Мониторинг состояния больного. Содержание глюкозы в капиллярной крови определяется каждый час. Каждые 2–4 ч проводится определение в венозной крови уровня глюкозы, электролитов, мочевины, газового состава крови.

Осложнения терапии ДК: отек мозга, неадекватная регидратация, гипогликемия, гипокалиемия, гиперхлорэмический ацидоз.

Лечение гипогликемических состояний [3, 5]

Легкая гипогликемия (не требующая помощи другого лица)

- Прием 1 ХЕ быстро усваиваемых углеводов: сахар (3-5 кусков по 5 г, лучше растворить), или мед или варенье (1 столовая ложка), или 100 мл фруктового сока, или 100 мл лимонада на сахаре, или 4-5 больших таблеток глюкозы (по 3–4 г), или 1 тубы с углеводным сиропом (по 13 г). При сохранении симптоматики - прием продуктов повторить через 15 мин.

- Если гипогликемия вызвана инсулином короткого действия, особенно в ночное время, то дополнительно съесть 1-2 ХЕ медленно усваиваемых углеводов (хлеб, каша и т. д.).

- Тяжелая гипогликемия (потребовавшая помощи другого лица, с потерей сознания или без нее)

- Пациента уложить на бок, освободить полость рта от остатков пищи. При потере сознания нельзя вливать в полость рта сладкие растворы (опасность асфиксии!).

- В/в струйно ввести 40 – 100 мл 40% раствора декстрозы (глюкозы), до полного восстановления сознания.

- Альтернатива – 1 мг (маленьким детям 0,5 мг) глюкагона п/к или в/м (вводится родственником больного).

- Если сознание не восстанавливается после в/в введения 100 мл 40% раствора декстрозы (глюкозы), это свидетельствует об отеке головного мозга. Необходима госпитализация пациентов и внутривенное введение коллоидных растворов из расчета 10 мл/кг/сут: маннитола, маннита, реополиглюкина, рефортана.

- Если причиной является передозировка пероральных сахароснижающих препаратов с большой продолжительностью действия, в/в капельное введение 5–10%

раствора декстрозы (глюкозы) продолжать до нормализации гликемии и полного выведения препарата из организма.

Правила ведение больных СД

при интеркуррентных заболеваниях [5]

- Никогда не прекращать инсулинотерапию!
- Более частый и тщательный контроль уровня глюкозы крови и кетонов в крови /моче.
- Лечение интеркуррентного заболевания проводится так же, как у пациентов без СД.
- Заболевания с рвотой и диареей сопровождаются снижением уровня глюкозы в крови. Для профилактики гипогликемий – снижение дозы короткого и пролонгированного инсулина на 20–50%, легкая углеводистая пища, соки.
- При развитии гипергликемии и кетоза необходима коррекция инсулинотерапии:

Таблица 17 Лечение кетоацидоза

Глюкоза крови	Кетоны в крови	Коррекция инсулинотерапии
Более 14 ммоль/л	0-1 ммоль/л	Увеличение дозы короткого/ультракороткого инсулина на 5-10% от суммарной суточной дозы
Более 14 ммоль/л	1-3 ммоль/л	Увеличение дозы короткого/ультракороткого инсулина на 10-20% от суммарной суточной дозы
Более 14 ммоль/л	Более 3 ммоль/л	Увеличение дозы короткого/ультракороткого инсулина на 10-20% от суммарной суточной дозы

Таблица 22 Лечение болевой формы ДПН

Фармакологическая группа	Код АТХ	Международное название	Дозировка, кратность, длительность приема	Уровень доказательности
Противосудорожные препараты	N03AX16	Прегабалин [22- 25]	150 мг внутрь 2 р/сут (при необходимости до 600/сут) длительность приема – индивидуально в зависимости от эффекта и переносимости	A
	N03AX12	Габапентин [26,27]	1800-2400 мг/сут в 3 приема (начинать с 300 мг, постепенно увеличивая до терапевтической дозы)	A

Антидепрессанты	N06AX	Дулоксетин [28-30]	60 мг/сут (при необходимости 120/сут в 2 приема) в течение 2 мес	А
	N06AA	Амитриптилин [31,32]	25 мг 1-3 р/сут (индивидуально) длительность приема – индивидуально в зависимости от эффекта и переносимости	В

Таблица 23 Лечение резистентной к терапии болевой ДПН

Фармакологическая группа	Код АТХ	Международное название	Дозировка, кратность, длительность приема	Уровень доказательности
Опиоиды		Трамадол [33]	50 мг/сут длительность приема – индивидуально в зависимости от эффекта и переносимости; длительный прием не оправдан	А

Лечение диабетической нефропатии

Перечень основных лекарственных средств (100% вероятность использования)

- 1 Периндоприла аргинин/Индапамид табл. По 5/1,25мг
- 2 Периндоприла аргинин/Индапамид табл. По 10/2,5мг
- 3 Периндоприл табл. По 4мг
- 4 Лозартан табл. По 50мг
- 5 Эпросартан табл. По 600мг

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности использования)

- 1 Нифедипин табл. По 10мг
- 2 Амлодипин табл. По 5; 10мг
- 3 Карведилол табл. По 6,25; 12,5; 25мг
- 4 Фуросемид табл. По 40мг
- 5 Фуросемид амп. По 20мг
- 6 Торасемид табл. По 5; 10мг
- 7 Индапамид табл. По 2,5; 5мг
- 8 Эпоэтин-альфа шприц-тюбики по 2000МЕ
- 9 Дарбэпоэтин шприц-тюбики по 20; 30мкг
- 10 Севеламера карбонат табл. По 800мг
- 11 Альфакальцидол капс. По 0,25; 1мкг
- 12 Цинакальцет табл. 30; 60; 90мг

13 Альбумин фл. 10% и 20% по 100мл

14 Бикарбонат натрия фл. 4%-50мл

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Перечень основных лекарственных средств (100% вероятность использования)

- Инсулины короткого действия
- Инсулины ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)
- Инсулины средней продолжительности действия
- Длительный инсулин беспикового действия

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

Перечень основных лекарственных средств (100% вероятность использования)

- Инсулины короткого действия
- Инсулины ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)
- Инсулины средней продолжительности действия
- Длительный инсулин беспикового действия
- Натрия хлорид 0,9%

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения)

- Декстроза 10% (50%)
- Декстроза 40% (10%)
- Калия хлорид 7,5% (30%)
- Альфа-липоевая кислота (50%)
- Прегабалин
- Габапентин
- Дулоксетин
- Amitриптилин
- Трамадол
- Периндоприла аргинин/
- Индапамид табл.
- Лозартан табл.
- Эпросартан табл
- Нифедипин
- Амлодипин
- Карведилол
- Фуросемид табл.
- Фуросемид амп.
- Торасемид
- Индапамид

- Эпозтин-альфа шприц-тюбики
- Дарбэпозтин шприц-тюбики
- Севеламера карбонат табл.
- Альфакальцидол капс.
- Цинакальцет табл.
- Альбумин
- Бикарбонат натрия

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи:

- Натрия хлорид 0,9%
- Декстроза 40%

14.4 Профилактические мероприятия:

- В настоящее время мероприятия по профилактике СД 1 типа не имеют доказательной базы.

14.6 Дальнейшее ведение:

Таблица 18 Перечень лабораторных показателей, требующих динамического контроля у пациентов СД 1 типа

Лабораторные показатели	Частота обследования
Самоконтроль гликемии	Не менее 4 раз ежедневно
HbA1c	1 раз в 3 месяца
Биохимический анализ крови (общий белок, билирубин, АСТ, АЛТ, креатинин, расчет СКФ, электролиты К, Na,)	1 раз в год (при отсутствии изменений)
Общий анализ крови	1 раз в год
Общий анализ мочи	1 раз в год
Определение в моче соотношения альбумина к креатинину	1 раз в год через 5 лет от момента диагностики СД 1 типа
Определение кетоновых тел в моче и крови	По показаниям

*При появлении признаков хронических осложнений СД, присоединении сопутствующих заболеваний, появлении дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решается индивидуально.

Таблица 19 Перечень инструментальных обследований, необходимых для динамического контроля у пациентов СД 1 типа *[3, 7]

Методы инструментального обследования	Частота обследования
Непрерывное мониторирование уровня глюкозы (НМГ)	1 раз в квартал, по показаниям - чаще
Контроль АД	При каждом посещении врача
Осмотр ног и оценка чувствительности стоп	При каждом посещении врача
Нейромиография нижних конечностей	1 раз в год

ЭКГ	1 раз в год
Проверка техники и осмотр мест инъекций	При каждом посещении врача
Рентгенография органов грудной клетки	1 раз в год
УЗДГ сосудов нижних конечностей и почек	1 раз в год
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в год

*При появлении признаков хронических осложнений СД, присоединении сопутствующих заболеваний, появлении дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решается индивидуально.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- компенсация углеводного обмена;
- компенсация липидного обмена;
- нормализация АД;
- соответствие антропометрических данных и полового развития возрасту и полу;
- развитие мотивации к самоконтролю;
- отсутствие осложнений сахарного диабета.

Таблица 20 Целевые уровни углеводного контроля при СД у взрослых* [2, 3]

показатель	цели
HbA1c	<7,0%
Гликемия натощак	3.9-7.2 ммоль/л
Гликемия через 2 часа после еды**	<10,0 ммоль/л

* Цели должны быть индивидуализированными в зависимости от длительности диабета; возраста/ожидаемой продолжительности жизни; сопутствующих заболеваний; наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний или прогрессирующих микроваскулярных осложнений; наличия скрытых гипогликемий; индивидуальных обсуждений с пациентом.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1. Нурбекова Акмарал Асылевна, главный внештатный эндокринолог Министерства здравоохранения Республики Казахстан, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.
2. Аканов Жанай Аканович, к.м.н., Директор Центра Диабета КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.
3. Ахмадьяр Нуржамал Садыровна., д.м.н., старший клинический фармаколог АО «ННЦМД».

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

18. Рецензенты: Базарбекова Римма Базарбековна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии АГИУВ, председатель Ассоциации врачей-эндокринологов Казахстана.

19. Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы

1. World Health Organization. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).

2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. Diabetes Care, 2014; 37(1).

3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 6-й выпуск. М., 2013.

4. World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation. World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/CHP/CPM/11.1).

5. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков, 2013.

6. Нурбекова А.А. Сахарный диабет (диагностика, осложнения, лечение). Учебное пособие – Алматы. – 2011. – 80 с.

7. Базарбекова Р.Б., Зельцер М.Е., Абубакирова Ш.С. Консенсус по диагностике и лечению сахарного диабета. Алматы, 2011.

8. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium, Pediatric Diabetes 2009; 10(Suppl. 12).

9. Pickup J., Phil B. Insulin Pump Therapy for Type 1 Diabetes Mellitus, N Engl Med 2012; 366:1616-24.

10. Базарбекова Р.Б., Досанова А.К. Основы клинической диабетологии. Обучение пациентов. Алматы, 2011.

11. Базарбекова Р.Б. Руководство по эндокринологии детского и подросткового возраста. Алматы, 2014. – 251 с.

Приложение 1

Система НМГ используется как современный метод диагностики изменений гликемии, выявления моделей и повторяющихся тенденций, выявления гипогликемий, проведения коррекции лечения и подбора сахароснижающей терапии; способствует обучению пациентов и их участию в своем лечении.

НМГ представляет собой более современный и точный подход по сравнению с самоконтролем в домашних условиях. НМГ позволяет измерять уровни глюкозы в межклеточной жидкости каждые 5 минут (288 измерений за сутки), предоставляя врачу и пациенту подробную информацию касательно уровня глюкозы и тенден-

ций изменения ее концентрации, а также подает тревожные сигналы при гипо- и гипергликемии.

Показания для проведения НМГ:

- пациенты с уровнем HbA1c выше целевых параметров;
- пациенты с несоответствием между уровнем HbA1c и показателями, зарегистрированными в дневнике;
- пациенты, с гипогликемией или в случаях подозрения на нечувствительность к наступлению гипогликемии;
- пациенты с боязнью гипогликемии, препятствующей коррекции лечения;
- дети с высокой вариабельностью гликемии;
- беременные женщины;
- обучение пациентов и привлечение к участию в своем лечении;
- изменение поведенческих установок у пациентов, которые были не восприимчивы к самостоятельному мониторингу гликемии.

Приложение 2

Замена продуктов по системе ХЕ

1 ХЕ - количество продукта, содержащее 15 г углеводов

Молоко и жидкие молочные продукты		
Молоко	250 мл	1 стакан
Кефир	250 мл	1 стакан
Сливки	250 мл	1 стакан
Кумыс	250 мл	1 стакан
Шубат	125 мл	½ стакана
Хлеб и хлебобулочные изделия		
Белый хлеб	25 г	1 кусок
Черный хлеб	30 г	1 кусок
Сухари	15 г	-
Панировочные сухари	15 г	1 ст. ложка
Макаронные изделия		
Вермишель, лапша, рожки, макаронны сочни		2-4 ст. ложки в зависимости от формы изделия
Крупы, мука		
Крупа любая в варенном виде		2 ст.л. с горкой
Крупа манная		2 ст.л.
Мука		1 ст. л
Картофель, кукуруза		
Кукуруза	100 г	½ початка
Сырой картофель	75 г	1 штука величиной с крупное куриное яйцо

Картофельное пюре	90 г	2 ст. ложки с горкой
Жаренный картофель	35 г	2 ст. ложки
Морковь и свекла – до 200 г не учитываются, при употреблении более 200 г в один прием пищи считаются как 1 ХЕ		
Фрукты и ягоды (с косточками и кожурой)		
Абрикосы	110 г	2-3 штуки
Айва	140 г	1 штука
Ананас	140 г	1 кусок (поперечный срез-1 см)
Арбуз	270 г	1 кусок
Апельсин	150 г	1 штука, средний
Банан	70 г	½ штуки, среднего
Брусника	140 г	7 ст. ложек
Виноград	70 г	12 шт. небольших
Вишня	90 г	15 штук
Гранат	170 г	1 шт. большой
Грейфрут	170 г	0,5 шт. крупный
Груша	90 г	1 шт., маленькая
Дыня	100 г	1 кусок
Ежевика	140 г	8 ст. ложек
Инжир	80 г	1 штука
Киви	110 г	1,5 штуки, крупной
Клубника	160 г	10 штук, средних
Крыжовник	120 г	6 ст. ложек
Малина	150 г	8 ст. ложек
Манго	110 г	1 штука, большой
Мандарины	150 г	2-3 штуки, средних
Персик	120 г	1 штука, средний
Сливы	90 г	3-4 штуки, небольших
Смородин	140 г	7 ст. ложек
Хурма	70 г	1 штука, маленькая
Черника	90 г	7 ст. ложек
Яблоко	90 г	1 штука, маленькое
Фруктовый сок	100 г	0,5 стакана
Сухофрукты	20-30 г	-
Другие продукты		
Квас	250 мл	1 стакан
Любой сладкий напиток	100 мл	½ стакана
Мороженное	65 г	-
Сахар-песок	10 г	1 ст. ложка
Сахар-кусовой	10 г	2 куска
Варенье, мед		1 ст. ложка

Пельмени, блины, оладьи, пирожки, сырники, вареники, котлеты также содержат углеводы, но количество ХЕ зависит от размера и рецепта изделия. При расчете данных продуктов в качестве ориентира следует использовать кусок белого хлеба: количество несладкого мучного изделия, помещающегося на кусок хлеба, соответствует 1 ХЕ.

При расчете сладких мучных продуктов ориентиром является $\frac{1}{2}$ куска хлеба.

При употреблении мяса – первые 100г не учитываются, каждые последующие 100 г соответствуют 1 ХЕ

Утверждено
на Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
протокол № 10
от «04» июля 2014 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Сахарный диабет 2 типа

2. Код протокола:

3. Код(ы) МКБ-10: E 11 инсулиннезависимый сахарный диабет

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ADA – Американская Диабетическая Ассоциация

аГПП-1 – Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида –1

ГГС – гиперосмолярное гипергликемическое состояние

ИР – инсулинорезистентность

идПП-4 – Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа

ЛА – лактатацидоз

МФ – метформин

НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе

НГН – нарушенная гликемия натощак

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

РАЭ – Российская Ассоциация Эндокринологов

РОО АВЭК – Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана

СД – сахарный диабет

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

СД 1 типа – сахарный диабет 1 типа
СДС – синдром диабетической стопы
ССТ – сахароснижающая терапия
ССП – сахароснижающие препараты
СМ – препараты сульфонилмочевины
ТЗД – тиазолидинионы

ХБП – хроническая болезнь почек

HbA_{1c} – гликозилированный (гликированный) гемоглобин

5. Дата разработки протокола: 2014 год

6. Категория пациентов: взрослые, больные сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа)

7. Пользователи протокола: эндокринологи, терапевты, врачи общей практики, врачи скорой неотложной медицинской помощи.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение: Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов (ВОЗ, 1999, 2006 с дополнениями). [1, 2]

9. Таблица 1 Клиническая классификация СД [1]

СД 1 типа	Деструкция β-клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
СД 2 типа	Прогрессирующее нарушение секреции инсулина на фоне инсулинорезистентности
Другие специфические типы СД	генетические дефекты функции β-клеток; генетические дефекты действия инсулина; заболевания экзокринной части поджелудочной железы; индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами (при лечении ВИЧ/СПИД или после трансплантации органов); эндокринопатии; инфекции; другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД
Гестационный СД	возникает во время беременности

10. Показания для госпитализации

Показания для плановой госпитализации:

- состояние декомпенсации углеводного обмена, некорректируемое в амбулаторных условиях;

- часто повторяющиеся гипогликемии в течение месяца и более;
- прогрессирование неврологических и сосудистых (ретинопатия, нефропатия) осложнений СД 2 типа, синдром диабетической стопы;
- беременные с СД 2 типа, выявленным во время беременности.

Показания для экстренной госпитализации:

- гиперосмолярная прекома и кома
- тяжелая гипогликемическая кома.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

11.1 Основные диагностические мероприятия, проводимые на амбулаторном уровне:

- определение гликемии натощак и через 2 часа после еды (глюкометром);
- пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы (в соответствии с приложением 1).

11.2 Дополнительные диагностические мероприятия, проводимые на амбулаторном уровне:

- определение уровня С-пептида и иммунореактивного инсулина (ИРИ) методом иммунохемилюминесценции;
- ИФА–определение ICA – антитела к островковым клеткам, GAD65 – антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты, IA-2, IA-2 β – антитела к тирозин-фосфатазе, IAA – антитела к инсулину;
- НМГ (в соответствии с приложением 2);
- УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы;
- ФГ органов грудной клетки (по показаниям – R-графия).
- определение гликозилированного гемоглобина (HbA1c);
- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, холестерин, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды, креатинин, расчет СКФ).

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

- определение гликемии натощак и через 2 часа после еды (глюкометром);
- ОАК;
- ОАМ;
- ЭКГ;

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- Гликемический профиль: натощак и через 2 часа после завтрака, перед обедом и через 2 часа после обеда, перед ужином и через 2 часа после ужина, в 22–00 часа и в 3 часа ночи

- Непрерывный суточный мониторинг гликемии (в соответствии с приложением 2)
- Биохимический анализ крови: определение общего белка, холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицеридов, билирубина, АСТ, АЛТ, креатинина, расчет СКФ, К, Na)
- Общий анализ крови
- Общий анализ мочи
- Проба мочи по Зимницкому
- Определение в моче соотношения альбумина и креатинина

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- Ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей;
 - УЗИ органов брюшной полости;
 - ЭхоКГ;
 - Холтеровское + АД мониторирование;
 - ЭФГДС.
- ### **11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:**
- Определение уровня гликемии;
 - Определение кетоновых тел в моче.

12. Диагностические критерии

12.1. Жалобы и анамнез

12.1 Жалобы: слабость, недомогание, снижение работоспособности, апатия, кожный и влагилищный зуд. Жалобы на жажду и полиурию редко достигают значительной выраженности [6].

При декомпенсации СД больных: полиурия, полидипсия, жалобы на периодическую нечеткость зрения, жар в стопах, судороги нижних конечностей и парестезии в ночное время, дистрофические изменения кожи и ногтей на стопах

Анамнез: заболевание манифестирует в возрасте старше 40 лет, наличие компонентов метаболического синдрома (ожирение, артериальная гипертензия и т.д.).

12.2 Физикальное обследование:

Пациенты с СД 2 типа имеют:

- признаки ИР: висцеральное ожирение, акантозис нигриканс;
- увеличение размеров печени;
- признаки дегидратации (сухость слизистых, кожи, снижение тургора кожи, гипотония, гипотермия);
- признаки гипокалиемии (экстрасистолии, мышечная слабость, атония кишечника);
- признаки нейропатии (парестезии, дистрофические изменения кожи и ногтей, язвенные дефекты стоп).

Инсулинорезистентность (ИР) – это нарушение биологического действия инсулина и реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин на пре-, пострецепторном уровнях, приводящее к хроническим метаболическим изменениям и сопровождающееся на первых этапах компенсаторной гиперинсулинемией.

Расчет индекса ИР проводится в соответствии с таблицей 2.

Таблица 2 Индексы инсулинорезистентности

Индексы ИР	Расчет индексов ИР	Норма
НОМА-IR (Homeostasis model assessment)	$\frac{\text{ИРИ}^{**} \times \Gamma^{*}}{22,5}$	<3,2
Саго	$\frac{\Gamma}{\text{ИРИ}}$	>0,3

*Г-глюкоза крови натощак;

**ИРИ – иммунореактивный инсулин натощак

ИР устанавливается при отклонении от нормы хотя бы одного индекса ИР.

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние (ГГС)

ГГС – острая декомпенсация СД, с резко выраженной гипергликемией (уровень глюкозы плазмы > 35 ммоль/л), высокой осмолярностью плазмы и резко выраженной дегидратацией, при отсутствии кетоза и ацидоза.

Основная причина: выраженная относительная инсулиновая недостаточность + резкая дегидратация.

Провоцирующие факторы: рвота, диарея, лихорадка, другие острые заболевания (инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, инсульт, массивные кровотечения, обширные ожоги, почечная недостаточность, диализ, операции, травмы, тепловой и солнечный удар, применение диуретиков, сопутствующий несахарный диабет; неправильные медицинские рекомендации (запрещение достаточного потребления жидкости при жажде); пожилой возраст; прием глюкокортикоидов, половых гормонов, аналогов соматостатина и т. д., эндокринопатии (акромегалия, тиреотоксикоз, болезнь Кушинга).

Клиническая картина: выраженная полиурия (впоследствии олиго-анурия), выраженная жажда (у пожилых может отсутствовать), слабость, головные боли; сниженный тургор кожи, мягкость глазных яблок при пальпации, тахикардия, позднее – артериальная гипотония, затем нарастание недостаточности кровообращения, вплоть до коллапса и гиповолемического шока; сонливость. Запаха ацетона и дыхания Куссмауля нет. Особенность клиники ГГС – полиморфная неврологическая симптоматика (судороги, дизартрия, двусторонний спонтанный нистагм, гиперили гипотонус мышц, парезы и параличи; гемианопсия, вестибулярные нарушения и др.), которая не укладывается в какой-либо четкий синдром, изменчива и исчезает при нормализации осмолярности.

Молочнокислый ацидоз (ЛА, лактатацидоз)

ЛА – метаболический ацидоз с большой анионной разницей (≥ 10 ммоль/л) и уровнем молочной кислоты в крови > 4 ммоль/л (по некоторым определениям – более

2 ммоль/л). Основная причина – повышенное образование и снижение утилизации лактата и гипоксия.

Провоцирующие факторы при СД: прием бигуанидов, выраженная декомпенсация СД, любой ацидоз, включая ДКА; почечная или печеночная недостаточность; злоупотребление алкоголем; внутривенное введение рентгеноконтрастных средств; тканевая гипоксия (ХСН, ИБС, облитерирующие заболевания периферических артерий, тяжелые заболевания органов дыхания, анемии); острый стресс, выраженные поздние осложнения СД, старческий возраст, тяжелое общее состояние, запущенные стадии злокачественных новообразований; беременность.

Клиническая картина: миалгии, не купирующиеся анальгетиками, боли в сердце, не купирующиеся антиангинальными средствами, боли в животе, головные боли, тошнота, рвота, слабость, адинамия, артериальная гипотония, тахикардия, одышка, впоследствии дыхание Куссмауля, нарушение сознания от сонливости до комы.

12.3 Лабораторные исследования:

Таблица 3 Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999, 2006, с дополнениями) [1, 3]

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
НОРМА		
Натощак и через 2 часа после ПГТТ	< 5,6	< 6,1
	< 7,8	< 7,8
Сахарный диабет		
Натощак ** или через 2 часа после ПГТТ или случайное определение***	≥ 6,1	≥ 7,0
	≥ 11,1	≥ 11,1
	≥ 11,1	≥ 11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак и через 2 часа после ПГТТ	< 6,1	< 7,0
	≥ 7,8 и < 11,1	≥ 7,8 и < 11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак и через 2 часа после ПГТТ	≥ 5,6 и < 6,1	≥ 6,1 и < 7,0
	< 7,8	< 7,8
Гестационный сахарный диабет		
Натощак или через 1 часа после ПГТТ или через 2 часа после ПГТТ		≥ 5,1 и < 7,0
		≥ 10,0
		≥ 8,5

* Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня глюкозы

** Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами.

Диагноз гестационного СД может быть поставлен на основании однократного определения гликемии.

*** При наличии классических симптомов гипергликемии.

Определение глюкозы крови:

-**натощак** - означает уровень глюкозы утром, после предварительного голодания не менее 8 часов.

-**случайное** - означает уровень глюкозы в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи.

HbA1c – как диагностический критерий СД [4]: В качестве диагностического критерия СД выбран уровень $HbA1c \geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль).

Нормальным считается уровень HbA1c до 5,7%, при условии, что его определение произведено методом National Glicohemoglobin Standardization Program (NGSP), по стандартизованному Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Показатель HbA1c в пределах 5,7 - 6,4% свидетельствует о наличии НТГ или НГН.

В случае отсутствия симптомов острой метаболической декомпенсации диагноз должен быть поставлен на основании двух цифр, находящихся в диабетическом диапазоне, например, дважды определенный HbA1c или однократное определение HbA1c + однократное определение уровня глюкозы.

Таблица 4 Диагностические критерии гиперосмолярной комы

Наименование исследований	Критерии диагностики
Общий клинический анализ крови	Лейкоцитоз: < 15000 – стрессовый, > 15000 – инфекция
Общий анализ мочи	Массивная глюкозурия, протеинурия (непостоянно); кетонурии нет
Биохимический анализ крови	Крайне высокая гипергликемия, кетонемии нет Высокая осмолярность плазмы: > 320 мосмоль/л Повышение креатинина (указывает на транзиторную почечную недостаточность, вызванную гиповолемией) Уровень Na^+ повышен* Уровень K^+ нормальный, реже снижен, при ХПН может быть повышен
КЩС	Ацидоза нет: $pH > 7,3$, бикарбонат > 15 ммоль/л, анионная разница < 12 ммоль/л

*Необходим расчет скорректированного Na^+ .

Расчет осмолярности плазмы (норма 285-295 мосмоль/л):

$2 (\text{Na}^+, \text{ммоль/л} + \text{K}^+, \text{ммоль/л}) + \text{глюкоза, ммоль/л}$

Таблица 5 Диагностические критерии лактатацидоза

Наименование исследований	Критерии диагностики
Биохимический анализ крови	Лактат $> 4,0$ ммоль/л, реже 2,2 – 4 ммоль/л Гликемия: любая, чаще гипергликемия Часто повышение креатинина, гиперкалиемия
КЩС	Декомпенсированный метаболический ацидоз: $\text{pH} < 7,3$, уровень бикарбоната в сыворотке ≤ 18 ммоль/л, анионная разница $\geq 10-15$ ммоль/л (с коррекцией на гипоальбуминемию)

12.4 Инструментальные исследования:

- ЭКГ – наличие отрицательных зубцов T, наличие признаков ишемии, наличие признаков гипертрофии миокарда левого желудочка, наличие признаков систолической перегрузки;
- ЭхоКГ – наличие признаков дистрофии отдельных участков миокарда, зон ишемии, снижение показателей фракции изгнания, наличие признаков дилатации полостей сердца, гипертрофии;
- УЗИ органов брюшной полости – признаки изменения строения органов, гепатомегалия, спленомегалия.
- УЗДГ сосудов нижних конечностей – изменения скоростных показателей тока крови на магистральных артериях и артериях стоп.
- Холтеровское мониторирование - регистрация постоянно повышенного АД, наличие аритмии;
- ЭФГДС – Наличие/отсутствие эрозивного гастрита, НР ассоциированного гастрита, аррозий и язвенных дефектов на слизистой желудка и 12-перстной кишки, влияющих на общий уровень гликемии.
- Система НМГ используется как современный метод диагностики изменений гликемии, выявления гипогликемий, проведения коррекции лечения и подбора сахароснижающей терапии; способствует обучению пациентов и их участию в своем лечении (согласно приложения 2)
- Рентгенография стоп – для оценки степени тяжести и глубины повреждения тканей при синдроме диабетической стопы;
- Микробиологическое исследование раневого отделяемого при трофических поражениях стоп – для рациональной антибиотикотерапии;

12.5 Показания для консультации узких специалистов:

Таблица 6 Показания для консультаций специалистов*[3, 7]

Специалист	Цели консультации
Консультация офтальмолога	Для диагностики и лечения диабетической ретинопатии: проведение офтальмоскопии с широким зрачком 1 раз в год, по показаниям - чаще
Консультация невролога	Для диагностики и лечения осложнений диабета – по показаниям
Консультация нефролога	Для диагностики и лечения осложнений диабета – по показаниям
Консультация кардиолога	Для диагностики и лечения осложнений диабета – по показаниям
Консультация стоматолога и ЛОР врача	Для санации очагов хронической инфекции – по показаниям
Консультация ангиохирурга	Для диагностики и лечения осложнений диабета – по показаниям
Консультация гастроэнтеролога	Для диагностики и лечения осложнений диабета – по показаниям

12.6. Дифференциальный диагноз [3, 7]

Таблица 7 Критерии дифференциальной диагностики СД 1 типа и СД 2 типа

СД 1 типа	СД 2 типа
Молодой возраст, острое начало (жажда, полиурия, похудание, наличие ацетона в моче)	Ожирение, АГ, малоподвижный образ жизни, наличие СД у ближайших родственников
Аутоиммунная деструкция β -клеток островков поджелудочной железы	Инсулинорезистентность в сочетании с секреторной дисфункцией β -клеток
В большинстве случаев низкий уровень ИРИ, С-пептида, высокий титр специфических антител: GAD, IA-2, островковым клеткам	Нормальный, повышенный или незначительно сниженный уровень ИРИ, С-пептида в крови, отсутствие специфических антител: GAD, IA-2, островковым клеткам

13. Цели лечения:

Целью лечения СД 2 типа является:

- достижение нормогликемии;
- нормализация АД;
- нормализация липидного обмена;
- профилактика осложнений СД 2 типа.

Выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии.

Таблица 8 Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c [2, 3]

Критерии	ВОЗРАСТ		
	молодой	средний	Пожилой и/или ОПЖ* 5 лет
Нет осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	< 6,5%	< 7,0%	< 7,5%
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%

*ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.

Таблица 9 Данным целевым уровням HbA1c будут соответствовать следующие целевые значения пре/постпрандиального уровня глюкозы плазмы [2, 3]

HbA1c**	Глюкоза плазмы натощак/ перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л
< 6,5	< 6,5	< 8,0
< 7,0	< 7,0	< 9,0
< 7,5	< 7,5	< 10,0
< 8,0	< 8,0	< 11,0

* Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам. Целевые значения гликемического контроля для этих категорий больных рассмотрены в соответствующих разделах.

**Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6%.

Таблица 10 Показатели контроля липидного обмена больных СД [2, 3]

Показатели	Целевые значения, ммоль/л*	
	мужчины	женщины
Общий холестерин	< 4,5	
Холестерин ЛНП	< 2,6**	
Холестерин ЛВП	> 1,0	> 1,2
триглицериды	< 1,7	

*Перевод из моль/л в мг/дл:

Общий холестерин, Холестерин ЛНП, Холестерин ЛВП: ммоль/л×38,6=мг/дл

Триглицериды: ммоль/л×88,5=мг/дл

**< 1,8 – для лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Таблица 11 Показатели контроля АД у больных СД [2, 3]

Показатель	Целевые значения, мм рт. ст.
Систолическое АД	>120* и ≤ 130
Диастолическое АД	>70* и ≤ 80

* На фоне антигипертензивной терапии

14. Тактика лечения [2, 3, 7]:

- Диетотерапия;
- Физическая активность;
- Обучение и самоконтроль;
- Сахароснижающие препараты.

14.1 Немедикаментозное лечение.

Рекомендации по диетотерапии

Диетотерапия – необходимая составная часть лечения СД 2 типа при любом варианте медикаментозной ССТ.

Диетотерапия больных СД 2 типа с избыточной массой тела/ожирением, не получающих инсулин:

- Основной принцип – умеренно гипокалорийное питание с дефицитом калорий 500 – 1000 ккал в сутки, но не менее 1500 ккал в сутки (мужчины) и 1200 ккал в сутки (женщины).
- Более выраженное ограничение калорийности применяется лишь на короткое время и только под наблюдением врача. Голодание категорически противопоказано.
- Снижение калорийности достигается за счет максимального ограничения продуктов с высоким содержанием жиров, простых углеводов, а также ограничения сложных углеводов и белков примерно вдвое от привычного для пациента потребления. Более строгое ограничение углеводов не показано!
- Подсчитывать углеводы по системе ХЕ нет необходимости.

Диетотерапия больных СД 2 типа с избыточной массой тела/ожирением, получающих инсулин:

- соблюдение принципов гипокалорийного питания (до 1200 ккал/сутки)
- подсчет углеводов по системе ХЕ в случае использования инсулина короткого действия (согласно приложению 3).

Диетотерапия больных СД 2 типа с близкой к нормальной массой тела, не получающих инсулина

- ограничение калорийности не показано, так как снижать массу тела не нужно;
- подсчет углеводов по системе ХЕ нет необходимости. Строгое ограничение простых углеводов при высокой постпрандиальной гликемии.

Диетотерапия больных СД 2 типа с близкой к нормальной массой тела, получающих инсулин

- ограничение калорийности не показано, так как снижать массу тела не нужно;
- подсчет углеводов по системе ХЕ в случае использования инсулина короткого действия

Общие рекомендации по диетотерапии для больных СД 2 типа, вне зависимости от массы тела и вида ССТ:

- включение в рацион продуктов, богатых растительными волокнами (клетчаткой) (овощи и зелень, крупы, изделия из муки грубого помола), ненасыщенными жирными кислотами (растительные жиры в небольшом количестве, рыба);
- умеренное потребление некалорийных сахарозаменителей;
- употребление алкогольных напитков возможно в количестве не более 1 усл. единицы в сутки для женщин и 2 усл. единиц для мужчин*, при отсутствии панкреатита, выраженной нейропатии, гипертриглицеридемии, алкогольной зависимости;

*Одна условная единица соответствует 15 г чистого этанола, или примерно 40 г крепких напитков, или 140 г сухого вина, или 300 г пива.

Не рекомендуется:

- прием витаминов;
- прием антиоксидантов.

Рекомендации по физической активности

- Регулярная физическая активность (ФА) при СД 2 типа улучшает компенсацию углеводного обмена, помогает снизить и поддержать массу тела, уменьшить инсулинорезистентность и степень абдоминального ожирения, способствует снижению гипертриглицеридемии, повышению сердечно-сосудистой тренированности;
- ФА подбирается индивидуально, с учетом возраста больного, осложнений СД, сопутствующих заболеваний, а также переносимости;
- Рекомендуются аэробные физические упражнения продолжительностью 30–60 минут, предпочтительно ежедневно, но не менее 3 раз в неделю. Суммарная продолжительность – не менее 150 минут в неделю;
- Противопоказания и меры предосторожности – в целом такие же, как для ФА при СД 1 типа и определяются наличием осложнений СД и сопутствующих заболеваний;
- Дополнительные факторы, ограничивающие ФА при СД 2 типа: ИБС, болезни органов дыхания, суставов и др.
- Риск ИБС требует обязательного проведения ЭКГ (по показаниям – нагрузочных проб и т. Д.) перед началом программы ФА;

У больных СД 2 типа, получающих инсулин или пероральные ССП, стимулирующие секрецию инсулина (и крайне редко – другие сСП), ФА может вызвать гипогликемию.

Мониторинг гликемии [2, 8]

Самоконтроль – регулярный контроль гликемии обученными пациентами или членами их семей, анализ полученных результатов, учет режима питания и физической активности, умение проводить самостоятельную коррекцию инсулинотерапии в зависимости от меняющихся условий дня. Пациенты должны самостоятельно измерять уровень глюкозы в крови перед основными приемами пищи, постпрандиально, перед сном, перед физическими нагрузками, при подозрении на гипогликемию и после ее купирования. Оптимально определение гликемии 4-6 раз в сутки.

Цели самоконтроля уровня глюкозы в крови:

- мониторинг изменений в неотложных ситуациях и оценка ежедневных уровней контроля;
- интерпретация изменений при оценке немедленной и ежедневной потребности в инсулине;
- подбор дозы инсулина для снижения колебаний уровня гликемии;
- выявление гипогликемии и её коррекция;
- коррекция гипергликемии.

Система НМГ используется как современный метод диагностики изменений гликемии, выявления гипогликемий, проведения коррекции лечения и подбора сахароснижающей терапии; способствует обучению пациентов и их участию в своем лечении (приложение 2).

Обучение пациентов СД 2 типа

- Обучение лиц с СД 2 типа является интегрирующим компонентом лечебного процесса. Оно должно обеспечивать больных знаниями и навыками, способствующими достижению конкретных терапевтических целей.
- Обучающие мероприятия следует проводить со всеми пациентами СД 2 типа от момента выявления заболевания и на всем его протяжении. Цели и задачи обучения должны быть конкретизированы в соответствии с актуальным состоянием пациента.
- В школу диабета направляются пациенты, не проходившие обучения (первичный цикл), или больные, уже прошедшие обучение (на повторные циклы), для поддержания уровня знаний и мотивации или при появлении новых терапевтических целей, переводе на инсулинотерапию.
- Для обучения используются специально разрабатываемые структурированные программы, адресованные конкретному контингенту: СД 2 типа, не получающих инсулина, СД 2 типа на инсулинотерапии.
- Обучение проводится как в индивидуальном порядке, так и в группах пациентов.

14.2 Медикаментозное лечение

Общие принципы начала и интенсификации сахароснижающей терапии (ССТ):

- основа лечения – изменение образа жизни: рациональное питание и повышение физической активности;

- стратификация лечебной тактики в зависимости от исходного уровня HbA1c, выявленного при постановке диагноза СД 2 типа;
- мониторинг эффективности ССТ по уровню HbA1c осуществляется каждые 3 мес. Оценивать темп снижения HbA1c;
- изменение (интенсификация) ССТ при ее неэффективности (т. Е. При отсутствии достижения индивидуальных целей HbA1c) выполняется не позднее чем через 6 мес.

Таблица 12 Группы сахароснижающих препаратов и механизм их действия

Группы препаратов	Механизм действия
Препараты сульфонилмочевины (СМ)	Стимуляция секреции инсулина
Глиниды (меглитиниды)	Стимуляция секреции инсулина
Бигуаниды (метформин) (МФ)	Снижение продукции глюкозы печенью Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани
Тиазолидиндионы (глитазоны) (ТЗД)	Снижение инсулинорезистентности мышечной ткани Снижение продукции глюкозы печенью
Ингибиторы α -глюкозидаз	Замедление всасывания углеводов в кишечнике
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида -1 (аГПП-1)	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью Замедление опорожнения желудка Уменьшение потребления пищи Снижение веса
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины) (идПП-4)	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина Глюкозозависимое подавление секреции глюкагона Снижение продукции глюкозы печенью
Инсулины	Все механизмы, свойственные эндогенному инсулину

Таблица 13 Сравнительная эффективность, преимущества и недостатки сахароснижающих препаратов

Группа препаратов	Снижение HbA1c на монотерапии, %	Преимущества	Недостатки	Примечания
Средства, влияющие на инсулинорезистентность				
Метформин	1,0 – 2,0	<ul style="list-style-type: none"> – низкий риск гипогликемии – не влияет на массу тела – улучшает липидный профиль – доступен в фиксированных комбинациях (с СМ, ДПП-4) – снижает риск инфаркта миокарда у пациентов с СД 2 типа и ожирением – снижает риск развития СД 2 типа у лиц с НТГ – низкая цена 	<ul style="list-style-type: none"> – желудочно-кишечный дискомфорт – потенциальный кардиопротективный эффект (не доказан в комбинации с СМ) – риск развития ЛА (редко) 	<p>Противопоказан при СКФ < 45 мл/мин, при печеночной недостаточности; заболеваниях, сопровождающихся гипоксией; алкоголизме; ацидозе любого генеза; беременности и лактации. Препарат должен быть отменен в течение 2 суток до и после выполнения рентгеноконтрастных процедур.</p>
ТЗД (глитазоны) – пиоглитазон	0,5 – 1,4	<ul style="list-style-type: none"> – снижение риска макрососудистых осложнений (пиоглитазон) – низкий риск гипогликемии – улучшение липидного спектра крови – потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток – снижение риска развития СД 2 типа у лиц с НТГ 	<ul style="list-style-type: none"> – прибавка массы тела – периферические отеки – увеличение риска переломов трубчатых костей у женщин – медленное начало действия – высокая цена 	<p>Противопоказаны при заболеваниях печени; отеках любого генеза; сердечной недостаточности любого функционального класса; ИБС в сочетании с приемом нитратов; кетоацидозе; в комбинации с инсулином; при беременности и лактации</p>
Средства, стимулирующие секрецию инсулина (секретагоги)				

Препараты сульфонилмочевины – гликлазид – гликлазид МВ – глимепирид – гликвидон – глипизид – глибенкламид	1,0 – 2,0	– быстрое достижение эффекта – опосредованно снижают риск микрососудистых осложнений – нефро- и кардиопротекция (гликлазид МВ) – низкая цена	– риск гипогликемии – быстрое развитие резистентности – прибавка массы тела – нет однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности, особенно в комбинации с МФ	Противопоказаны при почечной (кроме, гликлазида, глимепирида и гликвидона) и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации.
Глиниды – репаглинид – натеглинид	0,5 – 1,5	– контроль постпрандиальной гипергликемии – быстрое начало действия – могут быть использованы у лиц с нерегулярным режимом питания	– риск гипогликемии (сравним с СМ) – прибавка массы тела – нет информации по долгосрочной эффективности и безопасности – применениекратно количеству приемов пищи – высокая цена	Противопоказаны при почечной (кроме репаглинида) и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации.
Средства с инкретиновой активностью				
Ингибиторы ДПП-4 – ситаглиптин – вилдаглиптин – саксаглиптин – линаглиптин – алоглиптин	0,5 – 1,0	– низкий риск гипогликемий – не влияют на массу тела – доступны в фиксированных комбинациях с МФ – потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток	– потенциальный риск панкреатитов у ситаглиптина (не подтвержден) – нет информации по долгосрочной эффективности и безопасности – высокая цена	Возможно применение на всех стадиях ХБП, включая терминальную с соответствующим снижением дозы (линаглиптин без снижения дозы). Противопоказаны при тяжелой печеночной недостаточности (кроме саксаглиптина, линаглиптина); кетоацидозе; беременности и лактации

Глюкагоноподобный пептид-1 – эксенатид – лираглутид	0,8 – 1,8	– низкий риск гипогликемии – снижение массы тела – снижение АД – потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток	– желудочно-кишечный дискомфорт – формирование антител (преимущественно на эксенатиде) – потенциальный риск панкреатита (не подтвержден) – инъекционная форма введения – нет информации по долгосрочной эффективности и безопасности – высокая цена	Противопоказаны при тяжелой почечной и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации.
---	-----------	--	--	--

Средства, блокирующие всасывание глюкозы

Ингибитор альфа-глюкозидаз – акарбоза	0,5 – 0,8	– не влияет на массу тела – низкий риск гипогликемии – снижает риск развития СД 2 типа у лиц с НТГ	– желудочно-кишечный дискомфорт – низкая эффективность – прием 3 раза в сутки	Противопоказан при заболеваниях ЖКТ; почечной и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации.
---------------------------------------	-----------	--	---	---

ИНСУЛИНЫ

Инсулин	1,5 – 3,5	– высокая эффективность – снижает риск микро- и макрососудистых осложнений	– высокий риск гипогликемии – прибавка массы тела – требует частого контроля гликемии – инъекционная форма – относительно высокая цена	Нет противопоказаний и ограничений в дозе.
---------	-----------	---	--	--

Приоритет должен быть отдан средствам с минимальным риском гипогликемий (МФ, иДПП-4, аГПП-1);

При наличии ожирения и АГ предпочтительны аГПП-1 в связи с эффективным снижением массы тела и уровня систолического АД.

При непереносимости или противопоказаниях к препаратам первого ряда рекомендуется начало терапии с других классов ССП. Эффективным считается темп снижения $HbA1c > 0,5\%$ за 6 мес. наблюдения.

При отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля или при снижении уровня $HbA1c$ менее, чем на $0,5\%$ от исходного за 6 мес. наблюдения, на втором этапе необходимо назначение комбинации 2х препаратов, обладающих взаимодополняющим механизмом действия:

К наиболее рациональным комбинациям ССП относятся:

МФ + иДПП-4

МФ + аГПП-1

МФ + СМ или Глинид

Все три комбинации одновременно уменьшают ИР и стимулируют секрецию инсулина. При этом комбинации МФ + иДПП-4 или МФ + аГПП-1 обладают минимальным риском гипогликемии и не сопровождаются прибавкой массы тела, а комбинация МФ + аГПП-1 приводит к ее снижению.



Инсулинотерапия при СД 2 типа

Показания:

у лиц с впервые выявленным СД 2 типа – при уровне $HbA1c > 9\%$ и наличии выраженной клинической симптоматики декомпенсации;

у лиц с анамнезом СД 2 типа – при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на комбинированной терапии максимально переносимыми дозами других ССП;

при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других ССП;

при кетоацидозе;

при необходимости оперативного вмешательства, острых интеркуррентных и обострениях хронических

заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена (возможен временный перевод на инсулинотерапию).

Перед плановым переводом больного на инсулинотерапию необходимо:

обучить пациента методам самоконтроля;

предупредить о возможности гипогликемии, информировать о ее симптомах и методах устранения и профилактики;

пересмотреть принципы диетотерапии.

Таблица 14 Режимы назначения инсулина при СД 2 типа:

Режим	Схема
Базальный инсулин в режиме одной инъекции	Инсулин средней продолжительности действия 1–2 раза в день в комбинации с пероральными ССП (МФ, СМ, иДПП-4) Аналог инсулина длительного действия 1–2 раза в день в комбинации с пероральными ССП (МФ, СМ, иДПП-4)
«Базал плюс»	Инсулин средней продолжительности действия 1–2 раза в день в комбинации с пероральными ССП (МФ, СМ, иДПП-4) и инсулин короткой продолжительности действия перед основным приемом пищи •Аналог инсулина длительного действия 1–2 раза в день в комбинации с пероральными ССП (МФ, СМ, иДПП-4) и аналог инсулина ультракороткого действия перед основным приемом пищи
Режим многократных инъекций готовых смесей инсулина	Готовая смесь аналога инсулина ультракороткого действия и протаминированного аналога инсулина ультракороткого действия перед едой (2-3 раза) Готовая смесь инсулина короткого действия и средней продолжительности действия перед завтраком и ужином
Базис-болюсный режим	Аналог инсулина длительного действия 1–2 раза в день + аналог инсулина ультракороткого действия едой Инсулин средней продолжительности действия 2 раза в день + инсулин короткого действия перед едой

Таблица 15 Рекомендации по выбору режима инсулинотерапии при СД 2 типа

Образ жизни	Течение заболевания	Выбор режима инсулинотерапии
Пациент неохотно об-суждает необходимость начала инсулинотерапии /проявляет готовность использовать наиболее простой режим инсули-нотерапии	Неэффективность ди-еты и максимальной дозы других ССП и их комбинаций Уровень HbA1c выше целевого на 1,0 – 1,5 % Гипергликемия натощак	Аналог инсулина длитель-ного действия 1 раз в день + ССП Инсулин средней продолжи-тельности действия 1-2 раза в день + ССП
Размеренный образ жизни Низкая физическая ак-тивность Живет один Не может справиться с интенсивным режимом инсулинотерапии	Неэффективность ди-еты и максимальной дозы других ССП и их комбинаций Уровень HbA1c выше целевого более, чем на 1,5 % Постпрандиальная гипергликемия	Готовая смесь аналога инсу-лина ультракороткого дей-ствия и протаминированного аналога инсулина ультрако-роткого действия перед за-втраком и ужином ± ССП Готовая смесь инсулина короткого действия и сред-ней продолжительности действия перед завтраком и ужином ± ССП
Активный образ жизни Физические нагрузки, занятия спортом Мотивация к самокон-тролю Способность справлять-ся с требованиями к ре-жиму инсулинотерапии и частоте инъекций	Уровень HbA1c выше целевого более, чем на 1,5 % Гипергликемия нато-щак и после еды	Аналог инсулина длительно-го действия 1-2 раза в день + аналог инсулина ультрако-роткого действия перед едой Инсулин средней продолжи-тельности действия 2 раза в день + инсулин короткого действия перед едой

Показания для интенсификации инсулинотерапии при СД 2 типа:

- отсутствие достижения индивидуальных целей терапии на предшествующем режиме инсулинотерапии в течение 3-6 мес.;
- дальнейшее титрование дозы в одной инъекции ограничено из-за большой однократной дозы (увеличение риска развития гипогликемии);
- режим питания предполагает необходимость интенсификации инсулинотерапии.

Старт инсулинотерапии при СД 2 типа:

Базальный инсулин (аналог инсулина длительного действия или инсулин средней продолжительности действия) в одной или двух инъекциях в дозе 10 ед или 0,2 ед/кг. Ежедневный контроль гликемии натощак. Коррекция дозы на 2-4 ед 1 раз в 3 дня до достижения уровня гликемии натощак менее 7,2 ммоль/л [7].

Инсулинотерапия СД 2 типа может носить временный характер. Если в течение короткого времени удастся устранить токсическое воздействие глюкозы на подже-

лудочную железу, то β -клетки вновь начинают секретировать инсулин в достаточных количествах.

В редких случаях, когда в «дебюте» заболевания определяется уровень HbA1c более 9%, но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы декомпенсации (прогрессирующая потеря массы тела, жажда, полиурия), то можно начать лечение с альтернативного варианта – комбинации 2-х или 3-х ССП. При этом основой такой комбинации должны стать препараты СМ, как средства с максимальной инсулинсекреторной способностью. В дальнейшем, при достижении целей терапии в течении 6 мес. комбинированную терапию можно продолжить. Но в случае отсутствия эффекта – обязателен переход на инсулинотерапию.

Таблица 16 Препараты инсулина, рекомендуемые к применению у больных СД 2 типа

Характеристика препаратов инсулина	Начало действия через, мин	Пик действия через, час	Длительность действия, час
Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	15-35	1-3	3-5
Короткого действия	30-60	2-4	5-8
Длительный беспиикового действия	60-120	Не выражен	До 24
Средней продолжительности действия	120-240	4-12	12-24
Смеси инсулинов короткого и среднего действия	Такие же как у инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов, т.е. в смеси они действуют раздельно		
Смеси чистых и протаминированных ультракоротких аналогов инсулина	Компоненты смеси действуют раздельно		

Таблица 17 Устройства для введения инсулина

Наименование устройства	Способы введения
Инсулиновые шприцы для введения инсулина 100 ЕД/мл	Подкожные инъекции инсулина
Инсулиновые шприц-ручки	С шагом дозы 1 или 0,5 ЕД/мл Готовые к употреблению (предзаполненные инсулином) или со сменными инсулиновыми картриджами)
Инсулиновые помпы (носимые дозаторы инсулина)	Устройства для постоянной подкожной инфузии инсулина, в том числе с постоянным мониторингом уровня глюкозы. Инсулиновые помпы являются наиболее современным средством введения инсулина

Лечение гипертонических гипергликемических состояний

Основные компоненты:

борьба с дегидратацией и гиповолемией;

устранение инсулиновой недостаточности;

восстановление электролитного баланса;

выявление и лечение заболеваний, спровоцировавших ГГС, и его осложнений).

На догоспитальном этапе или в приемном отделении:

1. Экспресс-анализ глюкозы плазмы и любой порции мочи на кетоновые тела;

2. Раствор натрия хлорида 0,9 % внутривенно капельно со скоростью 1000 мл/ч.

В реанимационном отделении или отделении интенсивной терапии:

Лабораторный мониторинг:

1. Расчет скорректированного Na^+ (для выбора раствора для инфузии):

скорректированный Na^+ = измеренный Na^+ + 1,6 (глюкоза – 5,5) / 5,5.

2. Желательно – уровень лактата (частое сочетанное наличие лактат-ацидоза).

3. Коагулограмма (минимум – протромбиновое время).

Терапевтические мероприятия:

Регидратация:

в первый час – 1000 мл раствора натрия хлорида 0,9 %, затем – в зависимости от уровня Na^+ :

при скорректированном Na^+ >165 ммоль/л: солевые растворы противопоказаны, регидратацию начинают с 2 %-го раствора глюкозы;

при скорректированном Na^+ 145–165 ммоль/л: регидратацию проводят 0,45 % (гипотоническим) NaCl;

при снижении скорректированного Na^+ до < 145 ммоль/л переходят на 0,9 % NaCl;

при гиповолемическом шоке ($\text{АД} < 80/50$ мм рт. ст.) вначале в/в очень быстро вводят 1 л 0,9 % NaCl или коллоидные растворы.

Скорость регидратации: 1-й час – 1000-1500 мл жидкости, 2-й и 3-й час – по 500-1000 мл, затем по 250-500 мл (под контролем ЦВД; объем вводимой за час жидкости не должен превышать часового диуреза более, чем на 500-1000 мл).

Особенности инсулинотерапии:

с учетом высокой чувствительности к инсулину при ГГС, в начале инфузионной терапии инсулин не вводят или вводят в очень малых дозах – 0,5–2 ЕД/ч, максимум 4 ЕД/ч в/в.

Если через 4–5 ч от начала инфузии, после частичной регидратации и снижения уровня Na^+ сохраняется выраженная гипергликемия, переходят на режим дозирования инсулин из расчета 0,1 Ед/кг/час;

если одновременно с началом регидратации раствора натрия хлорида 0,45% (гипотоническим) ошибочно вводятся более высокие дозы инсулина короткого действия ($\geq 6-8$ ед/ч), возможно быстрое снижение осмолярности с развитием отека легких и отека мозга.

Уровень глюкозы плазмы не следует снижать быстрее, чем на 4 ммоль/л/ч, а осмолярность сыворотки – не более, чем на 3-5 мосмоль/л/ч.

Восстановление калия. Заместительная терапия необходима вне зависимости от концентрации калия в сыворотке крови. Заместительная терапия калием основывается на данных его определения в сыворотке крови и продолжается в течение всего периода внутривенного введения жидкостей.

Лечение лактатацидоза

Основные принципы:

Уменьшение образования лактата.

Выведение из организма лактата и метформина.

Борьба с шоком, гипоксией, ацидозом, электролитными нарушениями.

Устранение провоцирующих факторов.

Мониторинг состояния больного. Содержание глюкозы и лактата в капиллярной крови определяется каждый час. Каждые 2–4 ч проводится определение в венозной крови уровня глюкозы, электролитов, мочевины, газового состава крови.

Терапевтические мероприятия

Уменьшение продукции лактата:

инсулин короткого действия по 2–5 ед. в час в/в, раствора декстрозы 5 % (глюкоза) по 100 – 125 мл в час.

Удаление избытка лактата и бигуанидов (если применялись)

единственное эффективное мероприятие – гемодиализ с безлактатным буфером.

при острой передозировке метформина – активированный уголь или другой сорбент внутрь.

Восстановление КЩС

ИВЛ в режиме гипервентиляции для устранения избытка CO₂ (цель: pCO₂ 25–30 мм рт. ст.).

введение бикарбоната натрия – только при pH < 7,0, крайне осторожно (опасность парадоксального усиления внутриклеточного ацидоза и продукции лактата), не более 100 мл 4 % раствора однократно, в/в медленно, с последующим увеличением вентиляции легких для выведения избытка CO, образующегося при введении бикарбоната.

Борьба с шоком и гиповолемией

Проводится по общим принципам интенсивной терапии.

Лечение артериальной гипертензии

Немедикаментозные методы коррекции АД

- Ограничение употребления поваренной соли до 3 г/сут (пищу не солить!)
- Снижение массы тела (ИМТ < 25 кг/м²)
- снижение потребления алкоголя < 30 г/сут для мужчин и 15 г/сут для женщин (в пересчете на спирт)
- Отказ от курения
- Аэробные физические нагрузки по 30 – 40 мин не менее 4 раз в неделю

Медикаментозная терапия артериальной гипертензии

Таблица 18 Основные группы антигипертензивных препаратов (возможно применение в качестве монотерапии)

Наименование группы	Наименование препаратов
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)	Эналаприл 5 мг, 10 мг, 20 мг, лизиноприл 10 мг, 20 мг рамиприл 2,5 мг, 5 мг 10 мг, периндоприл 5 мг, 10 мг, фозиноприл 10 мг, 20 мг, зофеноприл 7,5 мг, 30 мг
Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)	Лозартан 50 мг, 100 мг, Валсартан 80 мг, 160 мг, Кандесартан 8 мг, 16 мг
Диуретики: •Тиазидные и тиазидоподобные •Петлевые •Калийсберегающие (антагонисты альдостерона)	Гидрохлортиазид 25 мг, Индапамид 1,5 мг, 5 мг, Фуросемид 40 мг, Спиронолактон 25 мг, 50 мг
Блокаторы кальциевых каналов (БКК) •Дигидропиридиновые (БКК-ДГП) •Недигидропиридиновые (БКК-НДГП)	Нифедипин 10 мг, 20 мг, 40 мг Амлодипин 2,5 мг, 5 мг, 10 мг Верапамил, верапамил СР, дилтиазем
β -блокаторы (ББ) •Неселективные (β_1 , β_2) •Кардиоселективные (β_1) •Сочетанные (β_1 , β_2 и α_1)	Пропранолол, надолол, пиндолол, тимолол, соталол метопролола тартрат 50 мг, 100 мг бисопролол 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, небиволол 5 мг эсмолол, талинолол Карведилол

Таблица 19 Дополнительные группы антигипертензивных препаратов (применение в составе комбинированной терапии)

Группа	Препараты
α -блокаторы (АБ)	Доксазозин, празозин
Препараты центрального действия •Агонисты α_2 -рецепторов •Агонисты I2-имидазолиновых рецепторов	Клонидин, метилдопа Моксонидин
Прямые ингибиторы ренина	Алискирен

Оптимальные комбинации антигипертензивных препаратов

- ИАПФ+ тиазид,
- ИАПФ + тиазидоподобный диуретик,
- ИАПФ+ БКК,
- БРА + тиазид,
- БРА + БКК,
- БКК + тиазид,
- БКК-ДГП + ББ

Таблица 20 Преимущественные показания к назначению различных групп антигипертензивных препаратов

ИАПФ – ХСН – Дисфункция ЛЖ – ИБС – Диабетическая или недиабетическая неф- ропатия – ГЛЖ – Атеросклероз сонных артерий – Протеинурия/МАУ – Мерцательная арит- мия	БРА – ХСН – Перенесенный ИМ – Диабетическая нефропатия – Протеинурия/МАУ – ГЛЖ – Мерцательная аритмия – Непереносимость ИАПФ	ББ – ИБС – Перенесенный ИМ – ХСН – Тахиаритмии – Глаукома – Беременность	БКК-ДГП – ИСАГ (пожи- лые) – ИБС – ГЛЖ – Атеросклероз сонных и коронарных артерий – Беременность
БКК-НГДП – ИБС – Атеросклероз сонных артерий – Суправентрикуляр- ные тахиаритмии	Диуретики тиазидные – ИСАГ (пожилые) – ХСН	Диуретики (антагонисты альдостерона) – ХСН – Перенесенный ИМ	Диуретики петлевые – Терминальная стадия ХПН

Коррекция дислипидемии

Коррекцию дислипидемии при СД 2 типа следует начинать вне зависимости от достижения компенсации углеводного обмена

Достижение компенсации углеводного обмена способствует уменьшению выраженности дислипидемии у больных СД 1 типа, развившейся вследствие декомпенсации (в основном, гипертриглицеридемии)

Методы коррекции дислипидемии

Немедикаментозная коррекция: модификация образа жизни с повышением физической активности, снижением массы тела (по показаниям) и коррекцией питания со снижением потребления насыщенных жиров, транс-форм жиров и холестерина.

Медикаментозная коррекция.

Статины – препараты первой линии для снижения уровня ХЛНП

Показания к назначению статинов (всегда – в дополнение к мероприятиям по изменению образа жизни):

1. При уровне ХЛНП, превышающем целевые значения;
2. Независимо от исходного уровня ХЛНП у больных СД с диагностированной ИБС.

Если цели не достигаются, несмотря на использование максимально переносимых доз статинов, то удовлетворительным результатом терапии считается снижение концентрации ХЛНП на 30–40 % от исходной.

Если при лечении адекватными дозами статинов целевые показатели липидов не достигнуты, может назначаться комбинированная терапия с добавлением фибратов, эзетимиба, никотиновой кислоты или секвестрантов желчных кислот.

Лечение диабетической полинейропатии (ДПН)

Таблица 22 Лечение болевой формы ДПН

Фармакологическая группа	Код АТХ	Международное название	Дозировка, кратность, длительность приема	Уровень доказательности
Противосудорожные препараты	N03AX16	Прегабалин [22- 25]	150 мг внутрь 2 р/сут (при необходимости до 600/сут) длительность приема – индивидуально в зависимости от эффекта и переносимости	A
	N03AX12	Габапентин [26,27]	1800-2400 мг/сут в 3 приема (начинать с 300 мг, постепенно увеличивая до терапевтической дозы)	A
Антидепрессанты	N06AX	Дулоксетин [28-30]	60 мг/сут (при необходимости 120/сут в 2 приема) в течение 2 мес	A
	N06AA	Амитриптилин [31,32]	25 мг 1-3 р/сут (индивидуально) длительность приема – индивидуально в зависимости от эффекта и переносимости	B

Таблица 23 Лечение резистентной к терапии болевой ДПН

Фармакологическая группа	Код АТХ	Международное название	Дозировка, кратность, длительность приема	Уровень доказательности
Опиоиды		Трамадол [33]	50 мг/сут длительность приема – индивидуально в зависимости от эффекта и переносимости; длительный прием не оправдан	А

Лечение диабетической нефропатии

Перечень основных лекарственных средств (100% вероятность использования)

- Периндоприла аргинин/Индапамид табл. По 5/1,25мг
- Периндоприла аргинин/Индапамид табл. По 10/2,5мг
- Периндоприл табл. По 4мг
- Лозартан табл. По 50мг
- Эпросартан табл. По 600мг

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности использования)

- 1 Нифедипин табл. По 10мг
- 2 Амлодипин табл. По 5; 10мг
- 3 Карведилол табл. По 6,25; 12,5; 25мг
- 4 Фуросемид табл. По 40мг
- 5 Фуросемид амп. По 20мг
- 6 Торасемид табл. По 5; 10мг
- 7 Индапамид табл. По 2,5; 5мг
- 8 Эпозтин-альфа шприц-тюбики по 2000МЕ
- 9 Дарбэпозтин шприц-тюбики по 20; 30мкг
- 10 Севеламера карбонат табл. По 800мг
- 11 Альфакальцидол капс. По 0,25; 1мкг
- 12 Цинакальцет табл. 30; 60; 90мг
- 13 Альбумин фл. 10% и 20% по 100мл
- 14 Бикарбонат натрия фл. 4%-50мл

14.2.1 медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность использования)

- Метформин

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения)

- Тиазолидидионы (15%)
- Препараты сульфонилмочевины (50%)
- Глиниды (10%)
- Ингибиторы ДПП-4 (30%)
- Глюкагоноподобный пептид -1 (30 %)
- Ингибиторы альфаглюкозидазы (10%)
- Инсулины короткого действия
- Инсулины ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)
- Инсулины средней продолжительности действия
- Длительный инсулин беспикового действия
- Аторвастатин
- Симвастатин
- Розувастатин
- Эналаприл 5 мг, 10 мг, 20 мг,
- лизиноприл 10 мг, 20 мг
- рамиприл 2,5 мг, 5 мг 10 мг,
- периндоприл 5 мг, 10 мг,
- фозиноприл 10 мг, 20 мг,
- зофеноприл 7,5 мг, 30 мг
- Лозартан 50 мг, 100 мг,
- Валсартан 80 мг, 160 мг,
- Кандесартан 8 мг, 16 мг
- Гидрохлортиазид 25 мг,
- Индапамид 1,5 мг, 5 мг,
- Фуросемид 40 мг,
- Спиронолактон 25 мг, 50 мг
- Нифедипин 10 мг, 20 мг, 40 мг
- Амлодипин 2,5 мг, 5 мг, 10 мг
- Верапамил, верапамил СР, дилтиазем
- Пропранолол, надолол, пиндолол, тимолол, соталол
- метопролола тартрат 50 мг, 100 мг
- бисопролол 2,5 мг, 5 мг, 10 мг,
- небиволол 5 мг
- эсмолол, талинолол

- Карведилол
- Прегабалин
- Габапентин
- Дулоксетин

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения)

- Метформин
- Тиазолидидионы (15%)
- Препараты сульфонилмочевины (50%)
- Глиниды (10%)
- Ингибиторы ДПП-4 (30%)
- Глюкагоноподобный пептид -1 (30 %)
- Ингибиторы альфаглюкозидазы (10%)
- Инсулины короткого действия
- Инсулины ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)
- Инсулины средней продолжительности действия
- Длительный инсулин беспикового действия
- Натрия хлорид 0,9%
- Декстроза 10% (50%)
- Декстроза 40% (10%)
- Калия хлорид 7,5% (30%)
- Аторвастатин
- Симвастатин
- Розувастатин
- Эналаприл 5 мг, 10 мг, 20 мг,
- лизиноприл 10 мг, 20 мг
- рамиприл 2,5 мг, 5 мг 10 мг,
- периндоприл 5 мг, 10 мг,
- фозиноприл 10 мг, 20 мг,
- зофеноприл 7,5 мг, 30 мг
- Лозартан 50 мг, 100 мг,
- Валсартан 80 мг, 160 мг,
- Кандесартан 8 мг, 16 мг
- Гидрохлортиазид 25 мг,
- Индапамид 1,5 мг, 5 мг,

- Фуросемид 40 мг,
- Спиринолактон 25 мг, 50 мг
- Нифедипин 10 мг, 20 мг, 40 мг
- Амлодипин 2,5 мг, 5 мг, 10 мг
- Верапамил, верапамил СР, дилтиазем
- Пропранолол, надолол, пиндолол, тимолол, соталол
- метопролола тартрат 50 мг, 100 мг
- бисопролол 2,5 мг, 5 мг, 10 мг,
- небиволол 5 мг
- эсмолол, талинолол
- Карведилол
- Прегабалин
- Габапентин
- Дулоксетин
- Amitриптилин
- Трамадол

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи:

- Натрия хлорид 0,9%
- Декстроза 40%

14.4.1, 14.4.2. Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных и стационарных условиях:

- Первичная хирургическая обработка локальных трофических язв при первичном обращении.
- перевязка и некрэктомия длительно существующих (более 1 месяца) ран, не поддающихся медикаментозному лечению и влияющих на уровень гликемии в целом.

14.5 Профилактические мероприятия [2]:

- Пациентам с НТГ и НГН или с уровнем HbA1c 5.7–6.4% необходимо рекомендовать мероприятия, направленные на снижение массы тела на 7%, и увеличение ФА умеренной интенсивности не менее 150 мин/неделю, например прогулки.
- Для профилактики СД 2 типа рекомендуется прием МФ у лиц с НТГ, НГН или с уровнем HbA1c 5.7–6.4%, особенно с ИМТ >35 кг/м², в возрасте <60 лет, женщинам с наличием в анамнезе гестационного СД.
- У лиц с преддиабетом рекомендуется ежегодный мониторинг углеводного обмена на раннее выявление СД 2.

- Рекомендуется скрининг и лечение модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

14.6 Дальнейшее ведение:[3, 7]

Таблица 24 Перечень лабораторных показателей, требующих динамического контроля у пациентов СД 2 типа

Лабораторный показатель	Частота обследования
Самоконтроль гликемии	В дебюте заболевания и при декомпенсации – ежедневно несколько раз в день. В дальнейшем, в зависимости от вида ССТ: - на интенсифицированной инсулинотерапии: не менее 4 раз ежедневно; - на ПССТ и/или агонистах рецепторов ГПП-1 и/или базальном инсулине: не менее 1 раза в сутки в разное время суток + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю; - на готовых смесях инсулина: не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю; - на диетотерапии: 1 раз в неделю в разное время суток;
HbA1c	1 раз в 3 месяца
Биохимический анализ крови (общий белок, холестерин, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды, билирубин, АСТ, АЛТ, креатинин, расчет СКФ, К, Na,)	1 раз в год (при отсутствии изменений)
Общий анализ крови	1 раз в год
Общий анализ мочи	1 раз в год
Определение в моче соотношения альбумина и креатинина	1 раз в год
Определение кетоновых тел в моче и крови	По показаниям
Определение С-пептида и ИРИ	По показаниям

*При появлении признаков хронических осложнений СД, присоединении сопутствующих заболеваний, появлении дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решается индивидуально.

Таблица 25 Перечень инструментальных обследований, необходимых для динамического контроля у пациентов СД 2 типа *[3, 7]

Метод инструментального обследования	Частота обследования
Непрерывное мониторирование уровня глюкозы (НМГ)	По показаниям, не реже 1 раза в год
Контроль АД	При каждом посещении врача. При наличии АГ –самоконтроль АД
Осмотр ног и оценка чувствительности стоп	При каждом посещении врача
Нейромиография нижних конечностей	1 раз в год
ЭКГ	1 раз в год
ЭКГ (с нагрузочными тестами)	1 раз в год
Рентгенография органов грудной клетки	1 раз в год
УЗДГ сосудов нижних конечностей и почек	1 раз в год
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в год

*При появлении признаков хронических осложнений СД, присоединении сопутствующих заболеваний, появлении дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решается индивидуально.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе.

- компенсация углеводного обмена
- компенсация липидного обмена
- нормализация АД;
- развитие мотивации к самоконтролю;
- профилактика осложнений сахарного диабета.

Таблица 26 Целевые уровни углеводного контроля при СД у взрослых* [2, 3]

показатель	цели
HbA1c	<7,0%
Гликемия натощак	3.9-7.2 ммоль/л
Гликемия через 2 часа после еды**	<10,0 ммоль/л

* Цели должны быть индивидуализированными в зависимости от длительности диабета; возраста/ожидаемой продолжительности жизни; сопутствующих заболеваний; наличия сопутствующих кардиоваскулярных заболеваний или прогрессирующих микроваскулярных осложнений; наличия скрытых гипогликемий; индивидуальных обсуждений с пациентом.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1. Нурбекова Акмарал Асылловна, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

2. Аканов Жанай Айканович, к.м.н., Директор Центра Диабета КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова.

3. Ахмадьяр Нуржамал Садыровна., д.м.н., старший клинический фармаколог АО «ННЦМД».

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет

18. Рецензенты:

1. Базарбекова Римма Базарбековна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии АГИУВ, председатель Ассоциации врачей-эндокринологов Казахстана.

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы

1. World Health Organization. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).

2 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. Diabetes Care, 2014; 37(1).

3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 6-й выпуск. М., 2013.

4. World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation. World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/CHP/CPM/11.1).

5. Нурбекова А.А. Сахарный диабет (диагностика, осложнения, лечение). Учебное пособие – Алматы. – 2011. – 80 с.

6. Базарбекова Р.Б., Зельцер М.Е., Абубакирова Ш.С. Консенсус по диагностике и лечению сахарного диабета. Алматы, 2011.

7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа.// Сахарный диабет, 2011. – 4. – с. 6-17.

8. Базарбекова Р.Б. Руководство по эндокринологии детского и подросткового возраста. – Алматы, 2014. – 251 с.

Приложение 1

Методы скрининга СД 2 типа [2, 3]

Для выявления пациентов, возможно, имеющих диабет, проводится скрининг.

Скрининг начинается с определения гликемии натощак. В случае обнаружения нормогликемии или нарушения гликемии натощак (НГН) – больше 5,5 ммоль/л, но меньше 6,1 ммоль/л по капиллярной крови и больше 6,1 ммоль/л, но меньше 7,0 ммоль/л по венозной плазме назначается проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ).

ПГТТ не проводится:

- на фоне острого заболевания
- на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды, бета-адреноблокаторы и др.)

ПГТТ следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150г углеводов в сутки). Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение минимум 8-14 часов (можно пить воду). После забора крови натощак испытуемый должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5г моногидрата глюкозы, растворенных в 250-300 мл воды. Для детей нагрузка составляет 1,75г безводной глюкозы на кг массы тела, но не более 75г. Через 2 часа осуществляется повторный забор крови.

Показания к проведению скрининга на бессимптомный диабет

Скринингу подлежат все лица, имеющие ИМТ ≥ 25 кг/м² и нижеперечисленные факторы риска:

- малоподвижный образ жизни;
- родственники 1-й линии родства, страдающие сахарным диабетом;
- этнические популяции с высоким риском сахарного диабета;
- женщины, имеющие в анамнезе роды крупным плодом или установленный гестационный диабет;
- гипертензия ($\geq 140/90$ мм рт ст или на антигипертензивной терапии);
- уровень ЛПВП 0,9 ммоль/л (или 35 мг/дл) и/или уровень триглицеридов 2,82 ммоль/л (250 мг /дл);
- наличие HbA1c $\geq 5,7\%$, предшествующих нарушенной толерантности к глюкозе или нарушенной гликемии натощак;
- сердечнососудистые заболевания в анамнезе;
- другие клинические состояния, ассоциированные с инсулинорезистентностью (в том числе ожирение тяжелой степени, акантозис ниграс);
- синдром поликистозных яичников.

Если тест нормальный, необходимо повторять его каждые 3 года.

В случае отсутствия факторов риска, скрининг проводится всем лицам старше 45 лет. Если тест нормальный, необходимо повторять его каждые 3 года.

Скрининг должен проводиться у детей старше 10 лет и подростков с ожирением, имеющих 2 и более факторов риска.

Приложение 2

Система НМГ используется как современный метод диагностики изменений гликемии, выявления моделей и повторяющихся тенденций, выявления гипогликемий, проведения коррекции лечения и подбора сахароснижающей терапии; способствует обучению пациентов и их участию в своем лечении.

НМГ представляет собой более современный и точный подход по сравнению с самоконтролем в домашних условиях. НМГ позволяет измерять уровни глюкозы в

межклеточной жидкости каждые 5 минут (288 измерений за сутки), предоставляя врачу и пациенту подробную информацию касательно уровня глюкозы и тенденций изменения ее концентрации, а также подает тревожные сигналы при гипо- и гипергликемии.

Показания для проведения НМГ:

- пациенты с уровнем HbA1c выше целевых параметров;
- пациенты с несоответствием между уровнем HbA1c и показателями, зарегистрированными в дневнике;
- пациенты, с гипогликемией или в случаях подозрения на нечувствительность к наступлению гипогликемии;
- пациенты с боязнью гипогликемии, препятствующей коррекции лечения;
- дети с высокой вариабельностью гликемии;
- беременные женщины;
- обучение пациентов и привлечение к участию в своем лечении;
- изменение поведенческих установок у пациентов, которые были невосприимчивы к самостоятельному мониторингу гликемии.

Приложение 3

Замена продуктов по системе ХЕ

1 ХЕ – количество продукта, содержащее 15 г углеводов

Молоко и жидкие молочные продукты		
Молоко	250 мл	1 стакан
Кефир	250 мл	1 стакан
Сливки	250 мл	1 стакан
Кумыс	250 мл	1 стакан
Шубат	125 мл	½ стакана
Хлеб и хлебобулочные изделия		
Белый хлеб	25 г	1 кусок
Черный хлеб	30 г	1 кусок
Сухари	15 г	-
Панировочные сухари	15 г	1 ст. ложка
Макаронные изделия		
Вермишель, лапша, рожки, макароны, сочни		2-4 ст. ложки в зависимости от формы изделия
Крупы, мука		
Крупа любая в варенном виде		2 ст.л. с горкой
Крупа манная		2 ст.л.
Мука		1 ст. л

Картофель, кукуруза		
Кукуруза	100 г	½ початка
Сырой картофель	75 г	1 штука величиной с крупное куриное яйцо
Картофельное пюре	90 г	2 ст. ложки с горкой
Жаренный картофель	35 г	2 ст. ложки
Морковь и свекла – до 200 г не учитываются, при употреблении более 200 г в один прием пищи считаются как 1 ХЕ		
Фрукты и ягоды (с косточками и кожурой)		
Абрикосы	110 г	2-3 штуки
Айва	140 г	1 штука
Ананас	140 г	1 кусок (поперечный срез-1 см)
Арбуз	270 г	1 кусок
Апельсин	150 г	1 штука, средний
Банан	70 г	½ штуки, среднего
Брусника	140 г	7 ст. ложек
Виноград	70 г	12 шт. небольших
Вишня	90 г	15 штук
Гранат	170 г	1 шт. большой
Грейпфрут	170 г	0,5 шт. крупный
Груша	90 г	1 шт., маленькая
Дыня	100 г	1 кусок
Ежевика	140 г	8 ст. ложек
Инжир	80 г	1 штука
Киви	110 г	1,5 штуки, крупной
Клубника	160 г	10 штук, средних
Крыжовник	120 г	6 ст. ложек
Малина	150 г	8 ст. ложек
Манго	110 г	1 штука, большой
Мандарины	150 г	2-3 штуки, средних
Персик	120 г	1 штука, средний
Сливы	90 г	3-4 штуки, небольших
Смородин	140 г	7 ст. ложек
Хурма	70 г	1 штука, маленькая
Черника	90 г	7 ст. ложек
Яблоко	90 г	1 штука, маленькое
Фруктовый сок	100 г	0,5 стакана
Сухофрукты	20-30 г	-
Другие продукты		
Квас	250 мл	1 стакан

Любой сладкий напиток	100 мл	½ стакана
Мороженное	65 г	-
Сахар-песок	10 г	1 ст. ложка
Сахар-кусковой	10 г	2 куска
Варенье, мед		1 ст. ложка

Пельмени, блины, оладьи, пирожки, сырники, вареники, котлеты также содержат углеводы, но количество ХЕ зависит от размера и рецепта изделия. При расчете данных продуктов в качестве ориентира следует использовать кусок белого хлеба: количество несладкого мучного изделия, помещающегося на кусок хлеба, соответствует 1 ХЕ. При расчете сладких мучных продуктов ориентиром является ½ куса хлеба.

При употреблении мяса – первые 100г не учитываются, каждые последующие 100 г соответствуют 1 ХЕ

Утверждено
на Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
протокол № 10
от «04» июля 2014 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Сахарный диабет при беременности

2. Код протокола:

3. Код (коды) по МКБ-10:

E 10 Инсулинозависимый сахарный диабет

E 11 Инсулиннезависимый сахарный диабет

O24 Сахарный диабет при беременности

O24.0 Существовавший ранее сахарный диабет инсулинзависимый

O24.1 Существовавший ранее сахарный диабет инсулиннезависимый

O24.3 Существовавший ранее сахарный диабет неуточненный

O24.4 Сахарный диабет, возникший во время беременности

O24.9 Сахарный диабет при беременности неуточненный

4. Сокращения используемые в протоколе:

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ГСД – гестационный сахарный диабет
ДКА – диабетический кетоацидоз
ИИТ – интенсифицированная инсулинотерапия
ИР – инсулинорезистентность
ИРИ – иммунореактивный инсулин
ИМТ – индекс массы тела
МАУ – микроальбуминурия
НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе
НГН – нарушенная гликемия натощак
НМГ – непрерывный мониторинг глюкозы
НПИИ – непрерывная подкожная инфузия инсулина (инсулиновая помпа)
ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест
ПСД – прегестационный сахарный диабет
СД – сахарный диабет
СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа
СД 1 типа – сахарный диабет 1 типа
ССТ – сахароснижающая терапия
ФА – физическая активность
ХЕ – хлебные единицы
ЭКГ – электрокардиограмма
HbA1c – гликозилированный (гликированный) гемоглобин

5. Дата разработки протокола: 2014 год

6. Категория пациентов: беременные женщины с сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа, с ГСД.

7. Пользователи протокола: эндокринологи, врачи общей практики, терапевты, акушеры-гинекологи, врачи скорой неотложной медицинской помощи.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение:

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов (ВОЗ, 1999, 2006 с дополнениями) [1, 2, 3].

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но несоответствующей критериям «манифестного» СД [2, 5]. ГСД – это нарушение толерантности к глюкозе различной степени выраженности, возникшее или впервые выявленное во время беременности.

9. Классификация:

Таблица 1 Клиническая классификация СД [4]:

СД 1 типа	Деструкция β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
СД 2 типа	Прогрессирующее нарушение секреции инсулина на фоне инсулинорезистентности
Другие специфические типы СД	- генетические дефекты функции β -клеток; - генетические дефекты действия инсулина; - заболевания экзокринной части поджелудочной железы; - индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами (при лечении ВИЧ/СПИД или после трансплантации органов); - эндокринопатии; - инфекции; - другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД
Гестационный СД	возникает во время беременности

Типы СД у беременных [4]:

- 1) «истинный» ГСД, возникший во время данной беременности и ограниченный периодом беременности (приложение 6);
- 2) СД 2 типа, манифестировавший во время беременности;
- 3) СД 1 типа, манифестировавший во время беременности;
- 4) Прегестационный СД 2 типа;
- 5) Прегестационный СД 1 типа.

10. Показания для госпитализации больных ПСД [1, 4] *

Показания для экстренной госпитализации:

- дебют СД во время беременности;
- гипер/гипогликемические прекома/кома
- кетоацидотическая прекома и кома;
- прогрессирование сосудистых осложнений СД (ретинопатии, нефропатии);
- инфекции, интоксикации;
- присоединение акушерских осложнений, требующих экстренных мероприятий.

Показания для плановой госпитализации*:

- Все беременные женщины подлежат госпитализации при выявлении у них СД.
- Женщины с прегестационным СД госпитализируются в плановом порядке в следующие сроки беременности:

Первая госпитализация проводится в сроке беременности до 12 недель в стационар эндокринологического/терапевтического профиля в связи понижением потребности в инсулине и риском развития гипогликемических состояний.

Цель госпитализации:

- решение вопроса о возможности пролонгирования беременности;
- выявление и коррекция метаболических и микроциркуляторных нарушений СД и сопутствующей экстрагенитальной патологии, обучение в «Школе диабета» (при пролонгировании беременности).

Вторая госпитализация в сроке 24-28 недель беременности в стационар эндокринологического/терапевтического профиля.

Цель госпитализации: коррекция и контроль динамики метаболических и микроциркуляторных нарушений СД.

Третья госпитализация проводится в отделение патологии беременных организаций родовспоможения 2-3 уровня регионализации перинатальной помощи:

- при СД 1 и 2 типов в сроке 36-38 недель беременности;
- при ГСД – в сроке 38-39 неделе беременности.

Цель госпитализации – оценка состояния плода, коррекция инсулинотерапии, выбор метода и срока родоразрешения.

*Возможно ведение беременных с СД в удовлетворительном состоянии в амбулаторных условиях, если СД компенсирован и проведены все необходимые обследования

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1 Основные диагностические мероприятия на амбулаторном уровне (приложение 1 и 2)

Для выявления скрытого СД (при первой явке):

- Определение глюкозы натощак;
- Определение глюкозы вне зависимости от времени суток;
- Тест на толерантность к глюкозе с 75 граммами глюкозы (беременные с ИМТ ≥ 25 кг/м² и фактором риска);

Для выявления ГСД (в сроке беременности 24-28 недель):

Тест на толерантность к глюкозе с 75 граммами глюкозы (всем беременным);

Всем беременным с ПСД и ГСД

- Определение глюкозы перед приемами пищи, через 1 час после еды, в 3 часа ночи (глюкометром) беременным с ПСД и ГСД;
- Определение кетоновых тел в моче;

11.2 Дополнительные диагностические мероприятия на амбулаторном этапе:

- ИФА – определение ТТГ, свободный Т4, антитела к ТПО и ТГ;
- НМГ (в соответствии с приложением 3);

- определение гликозилированного гемоглобина (HbA1c);
- УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы;

11.3 Минимальный перечень обследования для направления на плановую госпитализацию:

- определение гликемии: натощак и через 1 час после завтрака, перед обедом и через 1 час после обеда, перед ужином и через 1 час после ужина, в 22 –00 часа и в 3 часа ночи (глюкометром);
- определение кетоновых тел в моче;
- ОАК;
- ОАМ;
- ЭКГ.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- определение гликемии: натощак и через 1 час после завтрака, перед обедом и через 1 час после обеда, перед ужином и через 1 час после ужина, в 22 –00 часа и в 3 часа ночи
- биохимический анализ крови: определение общего белка, билирубина, АСТ, АЛТ, креатинина, калия, кальция, натрия, расчет СКФ;
- определение активированного частичного тромбопластинового времени в плазме крови;
- определение международного нормализованного отношения протромбинового комплекса в плазме крови;
- определение растворимых комплексов фибриномономеров в плазме крови;
- определение тромбинового времени в плазме крови;
- определение фибриногена в плазме крови;
- определение белка в моче (количественно);
- УЗИ плода;
- ЭКГ (в 12 отведениях);
- определение гликозилированного гемоглобина в крови;
- определение резус-фактора;
- определение группы крови по системе АВО цоликлонами;
- УЗИ органов брюшной полости.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- НМГ (в соответствии с приложением 3)
- биохимический анализ крови (общий холестерин, фракции липопротеидов, триглицериды).

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

- Определение глюкозы в сыворотке крови глюкометром;
- определение кетоновых тел в моче тест-полосками.

12. Диагностические критерии

12.1. Жалобы и анамнез [6, 7]

Жалобы:

- при компенсации СД отсутствуют;
- при декомпенсации СД беременных беспокоят полиурия, полидипсия, сухость слизистых, кожи.

Анамнез:

- длительность СД;
- наличие сосудистых поздних осложнений СД;
- ИМТ на момент наступления беременности;
- патологическая прибавка в весе (более 15 кг в течение беременности);
- отягощенный акушерский анамнез (рождение детей массой более 4000,0 грамм).

12.2. Физикальное обследование:

СД 2 типа и ГСД протекают бессимптомно (приложение 6)

СД 1 типа:

- сухость кожи и слизистых, снижение тургора кожи, «диабетический» румянец, увеличение размеров печени;
- при наличии признаков кетоацидоза имеют место: глубокое дыхание Куссмауля, сопор, кома, тошнота, рвота «кофейной гущей», положительный симптом Щеткина-Блюмберга, дефанс мышц передней брюшной стенки;
- признаки гипокалиемии (экстрасистолии, мышечная слабость, атония кишечника).

12.3 Лабораторные исследования (приложение 1 и 2):

Таблица 2 Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики манифестного (впервые выявленного) СД во время беременности [2, 5]

Манифестный (впервые выявленный) СД у беременных ¹	
Глюкоза венозной плазмы натощак	≥7,0 ммоль/л
HbA1c ²	≥6,5%
Глюкоза венозной плазмы вне зависимости от времени суток и приема пищи при наличии симптомов гипергликемии	≥11,1 ммоль/л

¹Если аномальные значения были получены впервые и нет симптомов гипергликемии, то предварительный диагноз манифестного СД во время беременности

должен быть подтвержден уровнем глюкозы венозной плазмы натощак или HbA1c с использованием стандартизированных тестов.

При наличии **симптомов гипергликемии** для установления диагноза СД достаточно одного определения в диабетическом диапазоне (гликемии или HbA1c). В случае выявления манифестного СД он должен быть в ближайшие сроки квалифицирован в какую-либо диагностическую категорию согласно действующей классификации ВОЗ, например, СД 1 типа, СД 2 типа и т.д.

²HbA1c с использованием метода определения, **сертифицированного** в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в DCCT (Diabetes Control and Complications Study).

В том случае, если результат исследования соответствует категории манифестного (впервые выявленного) СД, уточняется его тип и больная немедленно передается для дальнейшего ведения эндокринологу.

Если уровень HbA1c < 6,5% или случайно определенный уровень глюкозы плазмы < 11,1 ммоль/л (в любое время суток), то проводится определение глюкозы венозной плазмы натощак: при уровне глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 5,1$ ммоль/л, но < 7,0 ммоль/л устанавливается диагноз ГСД.

Таблица 3 Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики ГСД при первичном обращении [2, 5]

ГСД при первичном обращении	
Глюкоза венозной плазмы ^{1,2}	ммоль/л
Натощак	$\geq 5,1$, но < 7,0

¹Исследуется только уровень глюкозы в венозной плазме. Использование проб цельной капиллярной крови не рекомендуется.

²На любом сроке беременности (достаточно одного аномального значения измерения уровня глюкозы венозной плазмы).

Таблица 4 Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики ГСД при проведении ПГТТ [2, 5]

ГСД, пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы	
Глюкоза венозной плазмы ^{1,2,3}	ммоль/л
Натощак	$\geq 5,1$, но < 7,0
Через 1 час	$\geq 10,0$
Через 2 часа	$\geq 8,5$

¹Исследуется только уровень глюкозы в венозной плазме. Использование проб цельной капиллярной крови не рекомендуется.

²На любом сроке беременности (достаточно одного аномального значения измерения уровня глюкозы венозной плазмы).

³По результатам ПГТТ с 75 г глюкозы для установления диагноза ГСД достаточно хотя бы одного значения уровня глюкозы венозной плазмы из трех, которое было

бы равным или выше порогового. При получении аномальных значений в исходном измерении нагрузка глюкозой не проводится; при получении аномальных значений во второй точке, третье измерение не требуется.

Уровень глюкозы натощак, случайное определение уровня глюкозы крови глюкометром и определение глюкозы в моче (лакмусовая проба мочи) не являются рекомендованными тестами диагностирования ГСД.

12.4. Инструментальные исследования

Таблица 5 Инструментальные исследования у беременных с СД *[3, 8, 9]

Показатель	Частота обследования
Непрерывное мониторирование глюкозы (НМГ)	При диагностике беременности, далее не реже 1 раза в триместр, при склонности к гипогликемиям и кетоацидозу – чаще

Выявление **УЗ-признаков диабетической фетопатии** требует немедленной коррекции питания и проведения НМГ:

- крупный плод (размеры диаметра живота ≥ 75 перцентиля);
- гепатоспленомегалия;
- кардиомегалия/кардиопатия;
- двуконтурность головки плода;
- отек и утолщение подкожно-жирового слоя;
- утолщение шейной складки;
- впервые выявленное или нарастающее многоводие при установленном диагнозе ГСД (в случае исключения других причин многоводия).

12.5. Показания для консультаций специалистов

Таблица 6 Показания у беременных с СД для консультаций специалистов*[3,8, 9]

Специалист	Цели консультации
Консультация офтальмолога	Для диагностики и лечения диабетической ретинопатии: проведение офтальмоскопии с широким зрачком. При развитии пролиферативной диабетической ретинопатии или выраженном ухудшении препролиферативной диабетической ретинопатии – безотлагательная лазерокоагуляция
Консультация акушера-гинеколога	Для диагностики акушерской патологии: до 34 недели беременности – каждые 2 недели, после 34 недели – еженедельно
Консультация эндокринолога	Для достижения компенсации СД: до 34 недели беременности – каждые 2 недели, после 34 недели – еженедельно
Консультация терапевта	Для выявления экстрагенитальной патологии каждый триместр

Консультация нефролога	Для диагностики и лечения нефропатии – по показаниям
Консультация кардиолога	Для диагностики и лечения осложнений диабета – по показаниям
Консультация невролога	2 раза за время беременности

*При появлении признаков хронических осложнений СД, присоединения сопутствующих заболеваний, появления дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решается индивидуально.

Антенатальное ведение беременных женщин с сахарным диабетом представлено в приложении 4.

12.6. Дифференциальный диагноз

Таблица 7 Дифференциальный диагноз СД у беременных

Прегестационный СД	Манифестный СД во время беременности	ГСД (приложение 6)
Анамнез		
Диагноз СД установлен до беременности	Выявлен во время беременности	Выявлен во время беременности
Значения глюкозы венозной плазмы и HbA1c для диагностики СД		
Достижение целевых параметров	Глюкоза натощак $\geq 7,0$ ммоль/л HbA1c $\geq 6,5\%$ Глюкоза вне зависимости от времени суток $\geq 11,1$ ммоль/л	Глюкоза натощак $\geq 5,1 < 7,0$ ммоль/л Через 1 час после ПГТТ $\geq 10,0$ ммоль/л Через 2 часа после ПГТТ $\geq 8,5$ ммоль/л
Сроки диагностирования		
До беременности	При любом сроке беременности	В 24-28 нед беременности
Проведение ПГТТ		
Не проводится	Проводится при первом обращении беременной из группы риска	Проводится на 24-28 нед всем беременным, у которых не было выявлено нарушение углеводного обмена на ранних сроках беременности
Лечение		
Инсулинотерапия с помощью многократных инъекций инсулина или непрерывной подкожной инфузии (помп)	Инсулинотерапия или диетотерапия (при СД2)	Диетотерапия, при необходимости инсулинотерапия

13. Цели лечения:

Целью лечения СД у беременных является достижение нормогликемии, нормализация АД, профилактика осложнений СД, снижение осложнений беременности, родов и послеродового периода, улучшении перинатальных исходов.

Таблица 8 Целевые значения углеводных показателей во время беременности [2, 5]

Время исследования	Гликемия
Натощак/перед едой/перед сном/03.00	до 5,1 ммоль/л
Через 1 час после еды	до 7,0 ммоль/л
HbA1c	≤6,0%
Гипогликемии	нет
Кетоновые тела в моче	нет
АД	<130/80 мм рт.ст.

14. Тактика лечения [2, 5, 11, 12]:

- Диетотерапия;
- физическая активность;
- обучение и самоконтроль;
- сахароснижающие препараты.

14.1 немедикаментозное лечение

Диетотерапия

При СД 1 типа рекомендуется соблюдение адекватной диеты: питание с достаточным количеством углеводов для предупреждения «голодного» кетоза.

При ГСД и СД 2 типа проводится диетотерапия с полным исключением легкоусвояемых углеводов и ограничением жиров; равномерное распределение суточного объема пищи на 4–6 приемов. Углеводы с высоким содержанием пищевых волокон должны составлять не более 38–45% от суточной калорийности пищи, белки – 20–25% (1,3 г/кг), жиры – до 30%. Женщинам с нормальным ИМТ (18–25 кг/м²) рекомендуется суточная калорийность пищи, равная 30 ккал/кг; с избыточной (ИМТ 25–30 кг/м²) 25 ккал/кг; с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м²) – 12–15 ккал/кг.

Физическая активность

При СД и ГСД рекомендуются дозированные аэробные физические нагрузки в виде ходьбы не менее 150 минут в неделю, плавание в бассейне; самоконтроль выполняется пациенткой, результаты предоставляются врачу. Необходимо избегать упражнений, способных вызывать повышение АД и гипертонус матки.

Обучение пациентов и самоконтроль

- Обучение пациентов должно обеспечивать больных знаниями и навыками, способствующими достижению конкретных терапевтических целей.
- В школу диабета направляются женщины, планирующие беременность, и беременные, не проходившие обучения (первичный цикл), или пациенты, уже прошед-

шие обучение (на повторные циклы), для поддержания уровня знаний и мотивации или при появлении новых терапевтических целей, переводе на инсулинотерапию.

Самоконтроль включает определение гликемии с помощью портативных приборов (глюкометров) натощак, перед и через 1 час после основных приемов пищи; кетонурии или кетонемии утром натощак; артериального давления; шевелений плода; массы тела; ведение дневника самоконтроля и пищевого дневника.

Система НМГ используется как дополнение к традиционному самоконтролю в случае наличия скрытых гипогликемий или при частых гипогликемических эпизодах (приложение 3).

14.2. Медикаментозное лечение

Лечение беременных с СД

- При возникновении беременности на фоне применения метформина, глибенкламида возможно пролонгирование беременности. Все другие сахароснижающие лекарственные препараты должны быть приостановлены до беременности и заменены на инсулин [10].
- Используются только препараты инсулина человека короткой и средней продолжительности действия, аналоги инсулина ультракороткого действия и длительно-го действия, разрешенные в рамках категории В.

Таблица 9 Препараты инсулина, разрешенные к применению у беременных (список В)

Препарат инсулина	Способ введения
Генно-инженерные инсулины человека короткого действия	Шприц, шприцручка, помпа
	Шприц, шприцручка, помпа
	Шприц, шприцручка, помпа
Генно-инженерные инсулины человека средней продолжительности действия	Шприц, шприц-ручка
	Шприц, шприцручка
	Шприц, шприцручка
Аналоги инсулина ультракороткого действия	Шприц, шприцручка, помпа
	Шприц, шприцручка, помпа
Аналоги инсулина длительного действия	Шприц, шприцручка

- Во время беременности запрещено использовать биоподобные инсулиновые препараты, не прошедшие полной процедуры регистрации лекарственных средств и дорегистрационных **клинических испытаний у беременных**.
- Все инсулиновые препараты должны быть назначены беременным с обязательным указанием международного непатентованного названия и **торгового наименования**.
- Оптимальным средством введения инсулина являются инсулиновые помпы с возможностью непрерывного мониторинга глюкозы.

- Суточная потребность в инсулине во второй половине беременности может резко увеличиваться, вплоть до 2–3 раз, в сравнении с исходной потребностью до беременности.
- Фолиевая кислота 500 мкг в сутки до 12-й недели включительно; иодид калия 250 мкг в сутки в течение всей беременности – при отсутствии противопоказаний.
- Антибиотикотерапия при выявлении инфекции мочевыводящих путей (пенициллины в I триместре, пенициллины или цефалоспорины – во II или III триместрах).

Особенности инсулинотерапии у беременных при СД 1 типа [8, 9]

Первые 12 недель у женщин СД 1 типа из-за «гипогликемизирующего» влияния плода (т.е. из-за перехода глюкозы из кровотока матери в кровоток плода) сопровождаются «улучшением» течения диабета, уменьшается потребность в суточном применении инсулина, что может проявляться гипогликемическими состояниями с феноменом Сомоджи и последующей декомпенсацией.

Женщины с СД на инсулинотерапии должны быть предупреждены о повышенном риске гипогликемии и его затрудненном распознавании во время беременности, особенно в первом триместре. Беременные с СД 1 должны быть обеспечены запасами глюкагона [12].

Начиная с 13 недели увеличиваются гипергликемия и глюкозурия, возрастают потребность в инсулине (в среднем на 30-100% от предгестационного уровня) и риск развития кетоацидоза, особенно в сроке 28-30 нед. Это связано с высокой гормональной активностью плаценты, продуцирующей такие контринсулярные агенты, как хорионический соматоматропин, прогестерон, эстрогены. Их избыток приводит к:

- инсулинорезистентности;
- снижению чувствительности организма больного к экзогенному инсулину;
- увеличению потребности в суточной дозе инсулина;
- выраженному синдрому «утренней зари» с максимальным повышением уровня глюкозы в ранние утренние часы.

При утренней гипергликемии увеличение вечерней дозы продленного инсулина не желательно, в связи с высоким риском ночной гипогликемии. Поэтому у этих женщин при утренней гипергликемии рекомендовано вводить утреннюю дозу продленного инсулина и дополнительную дозу короткого/ультракороткого действия инсулина или перевод на помповую инсулинотерапию.

Особенности инсулинотерапии при проведении профилактики респираторного дистресс-синдрома плода: при назначении дексаметазона по 6 мг 2 раза в день в течение 2 дней доза продленного инсулина удваивается на период введения дексаметазона. Назначается контроль гликемии в 06.00, до и после еды, перед сном и в 03.00. для коррекции дозы короткого инсулина. Проводится коррекция водно-солевого обмена.

После 37 недели беременности потребность в инсулине может вновь снизиться, что приводит в среднем к снижению дозы инсулина на 4-8 ед/сутки. Полагают, что инсулинсинтезирующая активность β клеточного аппарата ПЖ плода к этому моменту столь высока, что обеспечивает значительное потребление глюкозы из крови матери. При резком снижении гликемии желательнее усилить контроль за состоянием плода в связи с возможным угнетением феоплацентарного комплекса на фоне плацентарной недостаточности.

В родах происходят значительные колебания уровня глюкозы в крови, могут развиться гипергликемия и ацидоз под влиянием эмоциональных воздействий или гипогликемии, как следствия проделанной физической работы, утомления женщины.

После родов глюкоза крови быстро снижается (на фоне падения уровня плацентарных гормонов после рождения). При этом потребность в инсулине на короткое время (2-4 дня) становится меньше, чем до беременности. Затем постепенно глюкоза крови повышается. К 7-21-му дню послеродового периода она достигает уровня, наблюдавшегося до беременности.

Ранний токсикоз беременных с кетоацидозом

Беременным необходима регидратация солевыми растворами в объеме 1,5-2,5 л/сут, а также перорально 2-4 л/сут водой без газа (медленно, маленькими глотками). В питании беременной на весь период лечения рекомендуется протертая пища, преимущественно углеводистая (каши, соки, кисели), с дополнительным досаливанием, исключением видимых жиров. При гликемии менее 14,0 ммоль/л инсулин вводится на фоне 5% раствора глюкозы.

Ведение родов [8, 9]

Плановая госпитализация:

- оптимальный срок родоразрешения – 38–40 недель;
- оптимальный метод родоразрешения – роды через естественные родовые пути с тщательным контролем гликемии во время (ежечасно) и после родов.

Показания к операции кесарева сечения:

- акушерские показания к оперативному родоразрешению (плановые/экстренные);
- наличие выраженных или прогрессирующих осложнений СД.

Срок родоразрешения у беременных с СД определяют индивидуально, с учетом тяжести течения болезни, степени его компенсации, функционального состояния плода и наличия акушерских осложнений.

При планировании родов у больных с СД 1 типа необходимо проводить оценку степени зрелости плода, так как возможно запоздалое созревание его функциональных систем. Беременные женщины с СД и макросомией плода должны быть проинформированы о возможных рисках осложнений при нормальных вагинальных родах, индукции родов и кесаревом сечении.

При любой форме фетопатии, нестабильного уровня глюкозы, прогрессировании поздних осложнений диабета, особенно у беременных группы «высокого акушерского риска» необходимо решить вопрос о досрочном родоразрешении.

При естественных родах:

- уровни гликемии необходимо поддерживать в пределах 4,0-7,0 ммоль/л. Продолжить введение продленного инсулина.
- При приеме пищи во время родов введение короткого инсулина должно покрывать количество потребленных ХЕ (приложение 5).
- Контроль гликемии каждые 2 ч.
- При гликемии менее 3,5 ммоль/л показано внутривенное введение 5% раствора глюкозы 200 мл. При гликемии ниже 5,0 ммоль/л дополнительно 10 г глюкозы (рассасывать в полости рта). При гликемии более 8,0-9,0 ммоль/л внутримышечное введение 1 ед простого инсулина, при 10,0-12,0 ммоль/л 2 ед., при 13,0-15,0 ммоль/л -3 ед., при гликемии более 16,0 ммоль/л - 4ед.
- При симптомах дегидратации внутривенное введение физиологического раствора;
- У беременных с СД 2 типа с низкой потребностью в инсулине (до 14 ед/сут) введения инсулина во время родов не требуется.

При оперативных родах:

- в день операции вводят утреннюю дозу продленного инсулина (при нормогликемии дозу уменьшают на 10-20%, при гипергликемии — дозу продленного инсулина вводят без коррекции, а также дополнительно 1-4 ед. короткого инсулина).
- в случае применения общей анестезии во время родов у женщин с СД, регулярный контроль уровня глюкозы крови (каждые 30 минут) должен быть осуществлен с момента индукции до рождения плода и полного восстановления женщины от общей анестезии.
- Дальнейшая тактика гипогликемизирующей терапии аналогична тактике при естественном родоразрешении.
- На второй день после операции, при ограниченном приеме пищи дозу продленного инсулина снижают на 50% (преимущественно вводят утром) и короткий инсулин по 2-4 ед перед едой при гликемии более 6,0 ммоль/л.

Особенности ведения родов при СД

- постоянный кардиотографический контроль;
- тщательное обезболивание.

Ведение послеродового периода при СД

У женщин с СД 1 типа после родов и с началом лактации доза продленного инсулина может снижаться на 80-90%, доза короткого инсулина обычно не превышает 2-4 ед перед едой по уровню гликемии (на период 1-3 дней после родов). Постепенно в течение 1-3 недель потребность в инсулине повышается и доза инсулина достигает предгестационного уровня. Поэтому:

● адаптировать дозы инсулина с учетом быстрого снижения потребности уже в первые сутки после родов с момента рождения плаценты (на 50% и более: возвращение к исходным дозам до беременности);

- рекомендовать грудное вскармливание (предупредить о возможном развитии гипогликемии у матери!);
- эффективная контрацепция минимум в течение 1,5 лет.

Преимущества помповой инсулинотерапия у беременных с СД [11]

- Женщинам, использующим НППИ (инсулиновая помпа), легче достичь целевых уровней $HbA_{1c} < 6.0\%$.
- помповая инсулинотерапия снижает риск развития гипогликемий, особенно в первом триместре беременности, когда растет риск гипогликемий.
- на поздних сроках беременности, когда пики уровней глюкозы в крови матери ведут к гиперинсулинемии у плода, снижение колебаний глюкозы у женщин, использующих НППИ, снижает макросомию и неонатальную гипогликемию.
- использование НППИ эффективно для контроля уровней глюкозы крови при родах снижает частоту неонатальной гипогликемии.

Комбинация НППИ и непрерывного мониторингования уровней глюкозы (НМГ) позволяет добиться контроля гликемии на всех сроках беременности и снизить частоту макросомии (приложение 3).

Требования к НППИ у беременных:

- начинать использование НППИ до зачатия для снижения риска спонтанного выкидыша и врожденных дефектов плода;
- если помповая терапия начинается во время беременности, снизить общую суточную дозу инсулина до 85% от общей дозы на шприцевой терапии, а при гипогликемии – до 80% от исходной дозы.
- в I триместре базальная доза инсулина составляет 0.1-0.2 ед/ч, на более поздних сроках 0.3–0.6 ед/ч. Увеличить коэффициент отношения инсулин: углеводы на 50-100%.
- учитывая высокий риск кетоацидоза у беременных, проверять наличие кетонов в моче, если уровень глюкозы крови превышает 10 ммоль/л, и менять инфузионные системы каждые 2 дня.
- при родоразрешении продолжать использование помпы. Установить временную базальную дозу, равную 50% от максимальной дозировки.
- При кормлении грудью снизить базальную дозу еще на 10-20%.

Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Перечень основных лекарственных средств (100% вероятность использования)

- Инсулины короткого действия
- Инсулины ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)

- Инсулины средней продолжительности действия
- Длительный инсулин беспикового действия

Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

Перечень основных лекарственных средств (100% вероятность использования)

- Инсулины короткого действия
- Инсулины ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)
- Инсулины средней продолжительности действия
- Длительный инсулин беспикового действия
- Натрия хлорид 0,9%

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения)

- Декстроза 10% (50%)
- Декстроза 40% (10%)
- Калия хлорид 7,5% (30%)

Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи

- Натрия хлорид 0,9%
- Декстроза 40%

14.5. Профилактические мероприятия [2, 5] (приложение 6)

- У лиц с преддиабетом проводить ежегодный мониторинг углеводного обмена на ранее выявление СД;
- скрининг и лечение модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний;
- для снижения риска развития ГСД проводить лечебные мероприятия среди женщин с модифицируемыми факторами риска до наступления беременности;
- всем беременным женщинам с целью профилактики нарушений углеводного обмена во время беременности рекомендуется соблюдение рационального питания с исключением продуктов с высоким углеводным индексом, таких как сахаросодержащие продукты, соки, сладкие газированные напитки, продукты с усилителями вкуса, с ограничением сладких фруктов (изюм, урюк, финики, дыня, бананы, хурма).

14.6. Дальнейшее ведение

Таблица 15 Перечень лабораторных показателей, требующих динамического контроля у пациентов с СД

Лабораторные показатели	Частота обследования
Самоконтроль гликемии	Не менее 4 раз ежедневно
HbA1c	1 раз в 3 месяца

Биохимический анализ крови (общий белок, билирубин, АСТ, АЛТ, креатинин, расчет СКФ, электролиты К, Na.)	1 раз в год (при отсутствии изменений)
Общий анализ крови	1 раз в год
Общий анализ мочи	1 раз в год
Определение в моче соотношения альбумина к креатинину	1 раз в год через 5 лет от момента диагностики СД 1 типа
Определение кетоновых тел в моче и крови	По показаниям

*При появлении признаков хронических осложнений СД, присоединении сопутствующих заболеваний, появлений дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решается индивидуально.

Таблица 16 Перечень инструментальных обследований, необходимых для динамического контроля у пациентов СД *[3, 7]

Инструментальные обследования	Частота обследования
Непрерывное мониторирование уровня глюкозы (НМГ)	1 раз в квартал, по показаниям – чаще
Контроль АД	При каждом посещении врача
Осмотр ног и оценка чувствительности стоп	При каждом посещении врача
Нейромиография нижних конечностей	1 раз в год
ЭКГ	1 раз в год
Проверка техники и осмотр мест инъекций	При каждом посещении врача
Рентгенография органов грудной клетки	1 раз в год
УЗДГ сосудов нижних конечностей и почек	1 раз в год
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в год

*При появлении признаков хронических осложнений СД, присоединении сопутствующих заболеваний, появлений дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решается индивидуально.

- **через 6–12 недель** после родов всем женщинам, имевшим ГСД, проводится ПГТТ с 75 г глюкозы для реклассификации степени нарушения углеводного обмена (приложение 2);
- Необходимо информирование педиатров и ВОП о необходимости контроля за состоянием углеводного обмена и профилактики СД 2 типа у ребенка, мать которого перенесла ГСД (приложение 6).

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения.

- достижение максимально близкого к нормальному состоянию уровня углеводного и липидного обмена, нормализация АД у беременной;
- развитие мотивации к самоконтролю;
- профилактика специфических осложнений сахарного диабета;

- отсутствие осложнений во время беременности и родов, рождение живого здорового доношенного ребенка

Таблица 17 Целевые показатели гликемии у больных ГСД [2, 5]

Показатель (глюкоза)	Целевой уровень (результат, калиброванный по плазме)
Натощак	<5,1 ммоль/л
Перед едой	<5,1 ммоль/л
Перед сном	<5,1 ммоль/л
В 03.00	<5,1 ммоль/л
Через 1 час после еды	<7,0 ммоль/л

II. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1. Нурбекова А.А., д.м.н., профессор кафедры эндокринологии КазНМУ
2. Дошанова А.М. – д.м.н., профессор, врач высшей категории, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии по интернатуре АО «МУА»;
3. Садыбекова Г.Т.- к.м.н., доцент, врач эндокринолог высшей категории, доцент кафедры внутренних болезней по интернатуре АО «МУА».
4. Ахмадьяр Н.С., д.м.н., старший клинический фармаколог АО «ННЦМД»

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет

18. Рецензенты: Косенко Татьяна Францевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии АГИУВ

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы

1. World Health Organization. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. Diabetes Care, 2014; 37(1).
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 6-й выпуск. М., 2013.
4. World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation. World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/CHP/CPM/11.1).
5. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение»/Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. От имени рабочей группы//Сахарный диабет. – 2012. - №4. – С.4-10.

6. Нурбекова А.А. Сахарный диабет (диагностика, осложнения, лечение). Учебное пособие – Алматы. – 2011. – 80 с.
7. Базарбекова Р.Б., Зельцер М.Е., Абубакирова Ш.С. Консенсус по диагностике и лечению сахарного диабета. Алматы, 2011.
8. Избранные вопросы перинатологии. Под редакцией проф. Р.Й.Надишаускене. Издательство Литва. 2012г. 652 с
9. Национальное руководство «Акушерство», под редакцией Э.К Айламазяна, М., 2009.
10. NICE Протокол по сахарному диабету во время беременности, 2008.
11. Помповая инсулинотерапия и непрерывное мониторирование глюкозы. Под редакцией John Pickup. OXFORD, UNIVERSITY PRESS, 2009.
12. I. Blumer, E. Nadar, D. Hadden, L. Jovanovic, J. Mestman, M. HassMurad, Y. Yogeve. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, November 2-13, 98(11):4227-4249.

Приложение 1

У беременных женщин диагностика СД проводится на основании лабораторных определений уровня только глюкозы **венозной плазмы**.

Интерпретацию результатов тестирования проводят акушеры-гинекологи, терапевты, врачи общей практики. Специальной консультации эндокринолога для установления факта нарушения углеводного обмена во время беременности не требуется.

Диагностика нарушений углеводного обмена при беременности проводится в 2 фазы [5].

1 ФАЗА. При первом обращении беременной к врачу любой специальности на сроке до 24 недель в обязательном порядке проводится **одно из следующих исследований:**

- глюкоза венозной плазмы натощак (определение глюкозы венозной плазмы проводится после предварительного голодания в течение не менее 8 часов и не более 14 часов);
- HbA1c с использованием метода определения, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в DCCT (Diabetes Control and Complications Study);
- глюкоза венозной плазмы в любое время дня вне зависимости от приема пищи.

Таблица 2 Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики манифестного (впервые выявленного) СД во время беременности [2, 5]

Манифестный (впервые выявленный) СД у беременных ¹	
Глюкоза венозной плазмы натощак	≥7,0 ммоль/л
HbA1c ²	≥6,5%

Глюкоза венозной плазмы вне зависимости от времени суток и приема пищи при наличии симптомов гипергликемии	$\geq 11,1$ ммоль/л
--	---------------------

¹Если аномальные значения были получены впервые и нет симптомов гипергликемии, то предварительный диагноз манифестного СД во время беременности должен быть подтвержден уровнем глюкозы венозной плазмы натощак или HbA1c с использованием стандартизированных тестов.

При наличии **симптомов гипергликемии** для установления диагноза СД достаточно одного определения в диабетическом диапазоне (гликемии или HbA1c). В случае выявления манифестного СД он должен быть в ближайшие сроки квалифицирован в какую-либо диагностическую категорию согласно действующей классификации ВОЗ, например, СД 1 типа, СД 2 типа и т.д.

²HbA1c с использованием метода определения, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в DCCT (Diabetes Control and Complications Study).

В том случае, если результат исследования соответствует категории манифестного (впервые выявленного) СД, уточняется его тип и больная немедленно передается для дальнейшего ведения эндокринологу.

Если уровень HbA1c < 6,5% или случайно определенный уровень глюкозы плазмы < 11,1 ммоль/л (в любое время суток), то проводится определение глюкозы венозной плазмы натощак: при уровне глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 5,1$ ммоль/л, но < 7,0 ммоль/л устанавливается диагноз ГСД.

Таблица 3 Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики ГСД [2, 5]

ГСД при первичном обращении	
Глюкоза венозной плазмы ^{1, 2}	ммоль/л
Натощак	$\geq 5,1$, но < 7,0

¹Исследуется только уровень глюкозы в венозной плазме. Использование проб цельной капиллярной крови не рекомендуется.

²На любом сроке беременности (достаточно одного аномального значения измерения уровня глюкозы венозной плазмы).

При первом обращении беременным женщинам с ИМТ ≥ 25 кг/м² и имеющим нижеперечисленные факторы риска [2, 5] проводится ПГГТ на выявление скрытого СД 2 типа (таблица 2):

- малоподвижный образ жизни
- родственники 1-й линии родства, страдающие СД
- женщины, имеющие в анамнезе роды крупным плодом (более 4000г), мертворождение или установленный гестационный диабет
- гипертензия ($\geq 140/90$ мм. рт. ст. или на антигипертензивной терапии)

- уровень ЛПВП 0,9 ммоль/л (или 35 мг/дл) и/или уровень триглицеридов 2,82 ммоль/л (250 мг /дл)
- наличие HbA1c $\geq 5,7\%$, предшествующих нарушенной толерантности к глюкозе или нарушенной гликемии натощак
- кардиоваскулярные заболевания в анамнезе
- другие клинические состояния, ассоциированные с инсулинорезистентностью (в том числе ожирение тяжелой степени, акантозис нигриканс)
- синдром поликистозных яичников.

2 ФАЗА – проводится на 24–28-й неделе беременности.

Всем женщинам, у которых не было выявлено СД на ранних сроках беременности, для диагностики ГСД проводится ПГТТ с 75 г глюкозы (приложение 2).

Таблица 4 Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики ГСД [2, 5]

ГСД, пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы	
Глюкоза венозной плазмы ^{1,2,3}	ммоль/л
Натощак	$\geq 5,1$, но $< 7,0$
Через 1 час	$\geq 10,0$
Через 2 часа	$\geq 8,5$

¹Исследуется только уровень глюкозы в венозной плазме. Использование пробочной капиллярной крови не рекомендуется.

²На любом сроке беременности (достаточно одного аномального значения измерения уровня глюкозы венозной плазмы).

³По результатам ПГТТ с 75 г глюкозы для установления диагноза ГСД достаточно хотя бы одного значения уровня глюкозы венозной плазмы из трех, которое было бы равным или выше порогового. При получении аномальных значений в исходном измерении нагрузка глюкозой не проводится; при получении аномальных значений во второй точке, третье измерение не требуется.

Уровень глюкозы натощак, случайное определение уровня глюкозы крови глюкометром и определение глюкозы в моче (лакмусовая проба мочи) не являются рекомендованными тестами диагностирования ГСД.

Приложение 2

Правила проведения ПГТТ

ПГТТ с 75г глюкозы является безопасным нагрузочным диагностическим тестом для выявления нарушения углеводного обмена во время беременности.

Интерпретация результатов ПГТТ может проводиться врачом любой специальности: акушером, гинекологом, терапевтом, врачом общей практики, эндокринологом.

Тест выполняется на фоне обычного питания (не менее 150 г углеводов в день), как минимум, в течение 3 дней, предшествующих исследованию. Тест проводится утром натощак после 8–14-часового ночного голодания. Последний прием пищи должен обязательно содержать 30–50 г углеводов. Пить воду не запрещается. В процессе проведения теста пациентка должна сидеть. Курение до завершения теста запрещается. Лекарственные средства, влияющие на уровень глюкозы крови (поливитамины и препараты железа, содержащие углеводы, глюкокортикоиды, β -адреноблокаторы, β -адреномиметики), по возможности, следует принимать после окончания теста.

ПГТТ не проводится:

- при раннем токсикозе беременных (рвота, тошнота);
- при необходимости соблюдения строгого постельного режима (тест не проводится до момента расширения двигательного режима);
- на фоне острого воспалительного или инфекционного заболевания;
- при обострении хронического панкреатита или наличии демпинг-синдрома (синдром резецированного желудка).

Определение глюкозы венозной плазмы *выполняется только в лаборатории* на биохимических анализаторах либо на анализаторах глюкозы. Использование портативных средств самоконтроля (глюкометров) для проведения теста запрещено.

Забор крови производится в холодную пробирку (лучше вакуумную), содержащую консерванты: фторид натрия (6 мг на 1 мл цельной крови) как ингибитор энзимов для предотвращения спонтанного гликолиза, а также EDTA или цитрат натрия как антикоагулянты. Пробирка помещается в воду со льдом. Затем немедленно (не позднее ближайших 30 минут) кровь центрифугируется для разделения плазмы и форменных элементов. Плазма переносится в другую пластиковую пробирку. В этой биологической жидкости и производится определение уровня глюкозы.

Этапы выполнения теста

1-й этап. После забора первой пробы плазмы венозной крови натощак уровень глюкозы измеряется немедленно, т.к. при получении результатов, указывающих на манифестный (впервые выявленный) СД или ГСД, дальнейшая нагрузка глюкозой не проводится и тест прекращается. При невозможности экспресс-определения уровня глюкозы тест продолжается и доводится до конца.

2-й этап. При продолжении теста пациентка должна в течение 5 минут выпить раствор глюкозы, состоящий из 75г сухой (ангидрита или безводной) глюкозы, растворенной в 250–300 мл теплой (37–40°C) питьевой негазированной (или дистиллированной) воды. Если используется моногидрат глюкозы, для проведения теста необходимо 82,5 г вещества. Начало приема раствора глюкозы считается началом теста.

3-й этап. Следующие пробы крови для определения уровня глюкозы венозной плазмы берутся через 1 и 2 часа после нагрузки глюкозой. При получении результатов, указывающих на ГСД после 2-го забора крови, тест прекращается.

Приложение 3

Система НМГ используется как современный метод диагностики изменений гликемии, выявления моделей и повторяющихся тенденций, выявления гипогликемий, проведения коррекции лечения и подбора сахароснижающей терапии; способствует обучению пациентов и их участию в своем лечении.

НМГ представляет собой более современный и точный подход по сравнению с самоконтролем в домашних условиях. НМГ позволяет измерять уровни глюкозы в межклеточной жидкости каждые 5 минут (288 измерений за сутки), предоставляя врачу и пациенту подробную информацию касательно уровня глюкозы и тенденций изменения ее концентрации, а также подает тревожные сигналы при гипо- и гипергликемии.

Показания для проведения НМГ:

- пациенты с уровнем HbA1c вне целевых параметров;
- пациенты с несоответствием между уровнем HbA1c и показателями, зарегистрированными в дневнике;
- пациенты, с гипогликемией или в случаях подозрения на нечувствительность к наступлению гипогликемии;
- пациенты с боязнью гипогликемии, препятствующей коррекции лечения;
- дети с высокой вариабельностью гликемии;
- беременные женщины;
- обучение пациентов и привлечение к участию в своем лечении;
- изменение поведенческих установок у пациентов, которые не проводили самостоятельно мониторинг гликемии.

Приложение 4

Особое антенатальное ведение беременных женщин с сахарным диабетом [10]

Срок беременности	План ведения беременной женщины с СД
Первая консультация (совместно с эндокринологом и акушером-гинекологом)	- Предоставление информации и совета по оптимизации гликемического контроля - Сбор полного медицинского анамнеза для определения осложнений сахарного диабета - Оценка всех принимаемых медикаментов и их побочных эффектов - Прохождение обследования состояния сетчатки глаза и функции почек в случае наличия их нарушения в анамнезе
7-9 нед	Подтверждение беременности и срока гестации

Полное антенатальное регистрирование	Предоставление полной информации по СД во время беременности и его влияния на беременность, родоразрешение и ранний послеродовый период и материнство (кормление грудью и начальный уход за ребенком)
16 нед	Обследования сетчатки на 16-20 неделе у женщин с прегестационным СД при выявлении дивбетической ретинопатии во время первой консультации окулиста
20 нед	УЗИ плода сердца в четырех-камерном виде и сосудистого сердечного оттока на 18-20 неделе
28 нед	УЗИ плода для оценки его роста и объема околоплодных вод. Обследования сетчатки у женщин с прегестационным СД при отсутствии признаков дивбетической ретинопатии на первой консультации
32 нед	УЗИ плода для оценки его роста и объема околоплодных вод
36 нед	УЗИ плода для оценки его роста и объема околоплодных вод Решение о: сроках и методе родоразрешения анастезия во время родов коррекция инсулинотерапии во время родов и в период лактации уход за ребенком после родов кормление грудью и его эффект на гликемию контрацепция и повторный послеродовый осмотр

Зачатие не рекомендовано [2, 5]:

- уровне HbA1c >7%;
- тяжелой нефропатии с уровнем креатинина сыворотки >120 мкмоль/л, СКФ <60 мл/мин/1,73 м² суточной протеинурии ≥3,0 г, неконтролируемой артериальной гипертензией;
- пролиферативной ретинопатии и макулопатии до проведения лазерной коагуляции сетчатки;
- наличии острых и обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний (туберкулез, пиелонефрит и т.д)

Планирование беременности

При планировании беременности женщинам с СД рекомендуется достижение целевых уровней гликемического контроля без наличия гипогликемий [2, 5].

При СД беременность должна планироваться:

- эффективный метод контрацепции следует применять до тех пор, пока не будет проведено надлежащее обследование и подготовка к беременности:
- обучение в «школе диабета»;
- информирование пациентки с СД о возможном риске для матери и плода;

- достижение идеальной компенсации за 3–4 месяца до зачатия:
- ✓ глюкоза плазмы натощак/перед едой – до 6,1 ммоль/л;
- ✓ глюкоза плазмы через 2 ч после еды – до 7,8 ммоль/л;
- ✓ $HbA \leq 6,0 \%$;
- контроль АД (не более 130/80 мм рт. Ст.), при АГ – антигипертензивная терапия (отмена ингибиторов АПФ до прекращения применения контрацепции); определение уровня ТТГ и свободного Т4 + АТ к ТПО у пациенток с СД 1 типа (повышенный риск заболеваний щитовидной железы);
- фолиевая кислота 500 мкг в сутки; иодид калия 150 мкг в сутки – при отсутствии противопоказаний;
- лечение ретинопатии;
- лечение нефропатии;
- отказ от курения

Во время беременности ПРОТИВПОКАЗАНЫ [2, 5]:

- любые таблетированные сахароснижающие препараты;
- ингибиторы АПФ и БРА;
- ганглиоблокаторы;
- антибиотики (аминогликозиды, тетрациклины, макролиды и др.);
- статины.

Антигипертензивная терапия во время беременности

- Препарат выбора – метилдопа.
- При недостаточной эффективности метилдопы могут назначаться:
 - ✓ блокаторы кальциевых каналов;
 - ✓ $\beta 1$ -селективные адреноблокаторы.
- Диуретики – по жизненным показаниям (олигурия, отек легких, сердечная недостаточность).

Приложение 5

Замена продуктов по системе ХЕ

1 ХЕ - количество продукта, содержащее 15 г углеводов

Молоко и жидкие молочные продукты		
Молоко	250 мл	1 стакан
Кефир	250 мл	1 стакан
Сливки	250 мл	1 стакан
Кумыс	250 мл	1 стакан
Шубат	125 мл	½ стакана
Хлеб и хлебобулочные изделия		
Белый хлеб	25 г	1 кусок
Черный хлеб	30 г	1 кусок

Сухари	15 г	-
Панировочные сухари	15 г	1 ст. ложка
Макаронные изделия		
Вермишель, лапша, рожки, макароны, сочни		2-4 ст. ложки в зависимости от формы изделия
Крупы, мука		
Крупа любая в варенном виде		2 ст.л. с горкой
Крупа манная		2 ст.л.
Мука		1 ст. л
Картофель, кукуруза		
Кукуруза	100 г	½ початка
Сырой картофель	75 г	1 штука величиной с крупное куриное яйцо
Картофельное пюре	90 г	2 ст. ложки с горкой
Жаренный картофель	35 г	2 ст. ложки
Морковь и свекла – до 200 г не учитываются, при употреблении более 200 г в один прием пищи считаются как 1 ХЕ		
Фрукты и ягоды (с косточками и кожурой)		
Абрикосы	110 г	2-3 штуки
Айва	140 г	1 штука
Ананас	140 г	1 кусок (поперечный срез-1 см)
Арбуз	270 г	1 кусок
Апельсин	150 г	1 штука, средний
Банан	70 г	½ штуки, среднего
Брусника	140 г	7 ст. ложек
Виноград	70 г	12 шт. небольших
Вишня	90 г	15 штук
Гранат	170 г	1 шт. большой
Грейфрут	170 г	0,5 шт. крупный
Груша	90 г	1 шт., маленькая
Дыня	100 г	1 кусок
Ежевика	140 г	8 ст. ложек
Инжир	80 г	1 штука
Киви	110 г	1,5 штуки, крупной
Клубника	160 г	10 штук, средних
Крыжовник	120 г	6 ст. ложек
Малина	150 г	8 ст. ложек
Манго	110 г	1 штука, большой
Мандарины	150 г	2-3 штуки, средних

Персик	120 г	1 штука, средний
Сливы	90 г	3-4 штуки, небольших
Смородин	140 г	7 ст. ложек
Хурма	70 г	1 штука, маленькая
Черника	90 г	7 ст. ложек
Яблоко	90 г	1 штука, маленькое
Фруктовый сок	100 г	0,5 стакана
Сухофрукты	20-30 г	-
Другие продукты		
Квас	250 мл	1 стакан
Любой сладкий напиток	100 мл	½ стакана
Мороженное	65 г	-
Сахар-песок	10 г	1 ст. ложка
Сахар-кусковой	10 г	2 куска
Варенье, мед		1 ст. ложка

Пельмени, блины, оладьи, пирожки, сырники вареники, котлеты также содержат углеводы, но количество ХЕ зависит от размера и рецепта изделия. При расчете данных продуктов в качестве ориентира следует использовать кусок белого хлеба: количество несладкого мучного изделия, помещающегося на кусок хлеба, соответствует 1 ХЕ.

При расчете сладких мучных продуктов ориентиром является ½ куска хлеба.

При употреблении мяса – первые 100г не учитываются, каждые последующие 100 г соответствуют 1 ХЕ

Приложение 6

ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Беременность - это состояние физиологической инсулинорезистентности, поэтому сама по себе является значимым фактором риска нарушения углеводного обмена.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но несоответствующей критериям «манифестного» СД [2, 5]. ГСД – это нарушение толерантности к глюкозе различной степени выраженности, возникшее или впервые выявленное во время беременности. Он является одним из наиболее частых нарушений в эндокринной системе беременной женщины.

В связи с тем, что у большинства беременных ГСД протекает без выраженной гипергликемии и явных клинических симптомов, одной из особенностей заболевания являются трудности его диагностики и поздняя выявляемость. В ряде случаев ГСД устанавливается ретроспективно после родов по фенотипическим признакам диабетической фетопатии у новорожденного или вообще пропускается. Именно поэтому во многих странах проводится активный скрининг на выявление ГСД с

проведением ПГТТ с 75 г глюкозы. Данное исследование проводится **всем женщинам** в сроке 24-28 недель беременности. Кроме того, женщинам из **групп риска** (см. п. 12.3) ПГТТ с 75 г глюкозы проводится уже на первом визите.

Тактика лечения ГСД

- диетотерапия
- физическая активность
- обучение и самоконтроль
- сахароснижающие препараты

Диетотерапия

При ГСД проводится диетотерапия с полным исключением легкоусвояемых углеводов (особенно сладких газированных напитков и фастфудов) и ограничением жиров; равномерное распределение суточного объема пищи на 4–6 приемов. Углеводы с высоким содержанием пищевых волокон должны составлять не более 38-45% от суточной калорийности пищи, белки - 20-25% (1,3 г/кг), жиры – до 30%. Женщинам с нормальным ИМТ (18-25 кг/м²) рекомендуется суточная калорийность пищи, равная 30 ккал/кг; с избыточной (ИМТ 25-30 кг/м²) 25 ккал/кг; с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) – 12-15 ккал/кг.

Физическая активность

При ГСД рекомендуются дозированные аэробные физические нагрузки в виде ходьбы не менее 150 минут в неделю, плавание в бассейне; самоконтроль выполняется пациенткой, результаты предоставляются врачу. Необходимо избегать упражнений, способных вызывать повышение АД и гипертонус матки.

Обучение пациентов и самоконтроль

В школу диабета направляются женщины, планирующие беременность, и беременные, не проходившие обучения (первичный цикл), или пациенты, уже прошедшие обучение (на повторные циклы), для поддержания уровня знаний и мотивации или при появлении новых терапевтических целей, переводе на инсулинотерапию.

Самоконтроль включает определение:

- гликемии с помощью портативных приборов (глюкометров) натощак, перед и через 1 час после основных приемов пищи;
- кетонурии или кетонемии утром натощак;
- артериального давления;
- шевелений плода;
- массы тела;
- ведение дневника самоконтроля и пищевого дневника.

Система НМГ используется как дополнение к традиционному самоконтролю в случае наличия скрытых гипогликемий или при частых гипогликемических эпизодах (приложение 3).

Медикаментозное лечение

Для лечения ГСД у большинства беременных бывает достаточно диетотерапии и физической активности. При неэффективности этих мероприятий назначается инсулинотерапия.

Показания к инсулинотерапии при ГСД [2, 5, 8, 9]

- невозможность достижения целевых уровней гликемии (два и более нецелевых значений гликемии) в течение 1–2 недель самоконтроля;
- наличие признаков диабетической фетопатии по данным экспертного УЗИ, которая является косвенным свидетельством хронической гипергликемии.

УЗ-признаки диабетической фетопатии:

- Крупный плод (размеры диаметра живота ≥ 75 перцентиля).
- Гепато-спленомегалия.
- Кардиомегалия/кардиопатия.
- Двуконтурность головки плода.
- Отек и утолщение подкожно-жирового слоя.
- Утолщение шейной складки.
- Впервые выявленное или нарастающее многоводие при установленном диагнозе ГСД (в случае исключения других причин многоводия).

При назначении инсулинотерапии беременную совместно ведут эндокринолог/терапевт и акушер-гинеколог. Схема инсулинотерапии и тип препарата инсулина назначаются в зависимости от данных самоконтроля гликемии. Пациентка на режиме интенсифицированной инсулинотерапии должна проводить самоконтроль гликемии не менее 8 раз в день (натощак, перед едой, через 1 час после еды, перед сном, в 03.00 и при плохом самочувствии).

Пероральные сахароснижающие препараты во время беременности и грудного вскармливания противопоказаны!

Госпитализация в стационар при выявлении ГСД или при инициации инсулинотерапии не обязательна и зависит лишь от наличия акушерских осложнений. ГСД сам по себе не является показанием к досрочному родоразрешению и плановому кесареву сечению.

Тактика после родов у пациентки с ГСД

- после родов у всех пациенток с ГСД отменяется инсулинотерапия;
- течение первых трех суток после родов необходимо обязательное измерение уровня глюкозы венозной плазмы с целью выявления возможного нарушения углеводного обмена;
- пациентки, перенесшие ГСД, являются группой высокого риска по его развитию в последующие беременности и СД 2 типа в будущем. Эти женщины должны находиться под постоянным контролем со стороны эндокринолога и акушера-гинеколога;

- через 6–12 недель после родов всем женщинам с уровнем глюкозы венозной плазмы натощак < 7,0 ммоль/л проводится ПГТТ с 75 г глюкозы для реклассификации степени нарушения углеводного обмена;
- диета, направленная на снижение массы при ее избытке;
- расширение физической активности;
- планирование последующих беременностей.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ГИПОПАРАТИРЕОЗ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Гипопаратиреоз

2. Код протокола:

3. Код(ы) МКБ-10: E 20

E 20.0 Идиопатический гипопаратиреоз;

E 20.1 Псевдогипопаратиреоз;

E 20.8 Другие формы гипопаратиреоза;

E 20.9 Гипопаратиреоз неуточненный;

4. Сокращения, используемые в протоколе:

MPT магнитно-резонансная томография

ПТГ паратиреоидный гормон

УЗИ ультразвуковое исследование

Са кальций

P фосфор

ЩФ щелочная фосфатаза

ЭКГ электрокардиография

ЭЭГ электроэнцефалография

5. Дата разработки протокола: 2014 год.

6. Категория пациентов: взрослые, дети с гипокальциемией

7. Пользователи протокола: эндокринологи, терапевты, врачи общей практики, врачи скорой неотложной медицинской помощи.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

8. Определение: Гипопаратиреоз – заболевание, развивающееся вследствие недостатка паратиреоидного гормона (ПТГ), секретируемого паращитовидными железами, или нарушения рецепторной тканевой чувствительности к нему. Сни-

жение функциональной активности паращитовидных желез различного генеза наблюдается у 0,3—0,4% населения и может возникнуть в любом возрасте, приводя к нарушению обмена кальция и фосфора [1].

9. Клиническая классификация [2]:

1. Врожденный гипопаратиреоз – (внутриутробное недоразвитие паращитовидных желез) - встречается при синдроме Ди Джорджи, характеризуется нарушением развития паращитовидных желез, аплазией тимуса и врожденными пороками сердца

2. Послеоперационный гипопаратиреоз – развивается в результате хирургического вмешательства на щитовидной железе или других органах шеи с повреждением паращитовидных желез, обычно возникает после полного удаления щитовидной железы (тиреоидэктомия);

3. Посттравматический гипопаратиреоз развивается в результате:

- Кровоизлияний в паращитовидные железы;
- Лучевых воздействий;
- Инфекционных факторов;
- Травм шеи.

4. Аутоиммунный гипопаратиреоз встречается при полигландулярной аутоиммунной болезни

5. Идиопатический гипопаратиреоз изолированный обычно бывает спорадическим, реже - семейным заболеванием с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным наследованием. Болезнь может начинаться в любом возрасте. Аутоантитела к ПТГ отсутствуют. Изолированный идиопатический гипопаратиреоз обусловлен дефектами синтеза или секреции ПТГ. По крайней мере один из вариантов заболевания обусловлен нарушением процессинга проПТГ.

6. Псевдогипопаратиреоз - синдром Олбрайта: редкое наследственное заболевание костной системы, имитирующее гипопаратиреоз и характеризующееся нарушением обмена кальция и фосфора; часто сопровождается задержкой умственного и физического развития.

По течению:

острая стадия – состояние трудно компенсируется, часто возникают тяжелые приступы судорог;

хроническая стадия – нечастые приступы провоцируются инфекциями, физической нагрузкой, нервным перенапряжением, менструацией, психологической травмой. Обострения гипопаратиреоза обычно возникают весной и осенью. Адекватное лечение позволяет добиться длительной ремиссии.

латентная (скрытая) стадия – внешние проявления отсутствуют, обнаруживаются нарушения на биохимическом уровне и при проведении специального обследования.

10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации***

Показания к плановой госпитализации:

- Наличие признаков гипопаратиреоза (склонность к судорогам, парестезии, скрытая тетания)

Показания к экстренной госпитализации:

- гипокальциемический криз (тетания)

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ОАК
- ОАМ
- Определение ионизированного кальция (Ca) в сыворотке крови;
- Определение кальция (Ca) в моче;
- Определение фосфора (P) в сыворотке крови;
- Определение ПТГ в сыворотке крови;
- Биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, мочевина)

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- Рентгеновская денситометрия всего тела
- ЭКГ;
- ЭЭГ;
- УЗИ щитовидных и паращитовидных желез;
- Электронейромиография;
- Однофотонная эмиссионная компьютерная томография статическая паращитовидных желез;
- Денситометрия;
- МРТ.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

- ОАК;
- ОАМ;
- Определение ионизированного кальция (Ca) в сыворотке крови;
- Определение кальция (Ca) в моче;
- Определение фосфора (P) в сыворотке крови;
- Определение ПТГ в сыворотке крови;
- Биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, мочевина)

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- ОАК 6 параметров
- ОАМ
- Определение ионизированного кальция (Ca) в сыворотке крови;
- Определение кальция (Ca) в моче;
- Определение фосфора (P) в сыворотке крови;
- Определение ПТГ в сыворотке крови;
- Биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, мочевины).

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- Рентгеновская денситометрия всего скелета;
- ЭКГ;
- ЭЭГ;
- УЗИ щитовидных и паращитовидных желез;
- Электронейромиография;
- Однофотонная эмиссионная компьютерная томография статическая паращитовидных желез;
- Денситометрия;
- МРТ.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

12. Диагностические критерии*:**

12.1 Жалобы и анамнез [3].

Жалобы у взрослых:

- болезненные судороги в руках и ногах: сгибание рук в локтевых, луче-запястных и пястно-запястных суставах, приведение в плечевом суставе, пальцы рук вытянуты, сжаты и слегка приведены к ладони — положение «руки акушера»;
- парестезии (чувство онемения, ползание мурашек по рукам и ногам);
- онемение вокруг рта, скованность в мышцах рук и ног, подергивание мышц лица, судороги лицевой мускулатуры, век, сопровождающиеся образованием «рыбьего рта»;
- жжение, покалывание пальцев рук и ног;
- боль в костях;
- нарушение ритма сердца;
- головные боли;
- бессонницу, беспокойство, возбудимость, снижение памяти;
- судороги век;

- сухость кожи, ломкость ногтей, нарушение роста волос, раннее поседение;
- снижение зрения.

Жалобы детей (со слов родителей) [4]:

- Затрудненное дыхание;
- нарушения глотания;
- судорожные припадки.

Жалобы детей старшего возраста:

- судороги мышц в нижних конечностях, ноги вытянуты, прижаты друг к другу, стопа находится в состоянии резкого подошвенного сгибания (так называемая конская стопа), пальцы ног согнуты;
- оцепенение;
- усталость;
- ощущение покалывания в руках, ногах, вокруг рта;
- возбудимость;
- нарушение стула (часто понос);
- светобоязнь;
- конъюнктивит;
- выпадение волос, ресниц, бровей.

Анамнез

- случайное удаление околощитовидных желез при резекции щитовидной железы,
- облучение головы и шеи;
- судорожные приступы, купировавшиеся введением препаратов кальция;
- при аутоиммунном гипопаратиреозе – кандидоз, признаки надпочечниковой недостаточности.

12.2 Физикальное обследование:

В период между приступами диагностика скрытой (латентной) формы тетании проводится на основе симптомов.

- Симптом Хвостека - сокращение мышц лица во время постукивания молоточком в месте выхода лицевого нерва впереди внешнего слухового прохода (I степень - сокращение всех мышц лица на стороне постукивания; II степень - сокращение мышц в области крыльев носа и угла рта; III степень - сокращение мышц только в области угла рта).
- Симптом Труссо - появление судорог на кисти («рука акушера») через 2-3 мин. после сжатия плеча жгутом или манжеткой для измерения артериального давления.
- Симптом Вейса - сокращение круглой мышцы века во время постукивания у внешнего края глазницы.

- Симптом Шлезингера - судороги в мышцах - разгибателях бедра и супинация стопы во время быстрого пассивного сгибания ноги в тазобедренном суставе с разогнутым коленным суставом.
- Симптом Гофмана – появление парестезий при надавливании у внутреннего края брови (участок разветвления нервов).
- Симптом Эрба – повышенная электровозбудимость нервов конечностей при раздражении слабым током, что выражается в судорогах.

При легкой форме заболевания судороги возникают 1-2 раза в неделю, могут длиться минуты;

При тяжелой форме возникают неоднократно за сутки и продолжаются несколько часов.

Спазм мускулатуры может сопровождаться бледностью кожи, перепадами давления, сердцебиением, расстройством пищеварения (рвотой, поносом). В тяжелых случаях гипопаратиреоза пациенты могут терять сознание (Таблица 1).

Таблица 1. Клинические симптомы гипопаратиреоза

Судорожные сокращения различных мышечных групп		
Скелетных	Дыхательных	Желудочно-кишечного тракта
Фибриллярные подергивания, тонические судороги; парестезии	Ларинго- и бронхоспазм	Дисфагия, рвота, поносы или запоры
Другие клинические проявления		
Вегетативные нарушения	Трофические нарушения	Изменения психики
Жар, озноб, головокружение, боли в области сердца, сердцебиение	Катаракта, дефекты эмали зубов, ломкость ногтей, нарушение роста волос, раннее поседение	Неврозы, снижение памяти, бессонница, депрессия

При гипопаратиреозе происходят изменения со стороны зубочелюстной системы: у детей – нарушения формирования зубов, дефекты эмали; у больных всех возрастных групп – кариес, дефекты эмали зубов. У детей также происходит задержка роста [5].

12.3 Лабораторные исследования:

Лабораторная диагностика гипопаратиреоза подразумевает исследование Са, Р и ПТГ в сыворотке крови и исследование Са и Р в моче (Таблица 2,3).

Таблица 2. Референсные значения Са, Р и паратгормона в крови:

№	Показатели Са, Р и паратгормона в крови	Референсные значения	при гипопаратиреозе

1	Ионизированный кальций:	ммоль/л	
	Новорожденные	1,05 – 1,37	
	Дети от 1 года до 16 лет	1,29 – 1,31	
	Взрослые	1,17 – 1,29	
2	Паратгормон	16-62 пг/мл	
	0-22 года	12,0-95,0	
	23-70 лет	9,5-75,0	
	71-90 лет	4,7-114	
	беременность от 1 до 40 недель	9,5-75,0 пг/мл	
3	Фосфор	ммоль/л	
	Взрослые	0,81-1,45 ммоль/л	
	новорожденные	1,19-2,78 ммоль/л.	

Таблица 3. Референсные значения Са, Р в моче:

№	Показатели Са, Р и в моче	Референсные значения	при гипопаратиреозе
1	Кальций:	ммоль/сут	
	Женский		
	Меньше 14 лет	0 - 2,29	
	Больше 14 лет	0 - 6,2	
	Мужской		
	Меньше 14 лет	0 - 2,29	
2	Фосфор	ммоль/сут	
	Меньше 1 года	0,6 – 15	
	1-4 года	1 – 25	
	4-7 лет	10 – 30	
	7-14 лет	15 – 40	
	Больше 14 лет	12,9 – 42.	

12.4 Инструментальные исследования

- Рентгеновская денситометрия всего скелета - выявление остеопороза, обызвествления реберных хрящей);
- ЭКГ - выявляется удлинение интервалов QT и ST без изменения зубца Т. Удлинение этих отрезков связано с тем, что при гипокальциемии нарушается реполяризация клеток миокарда;
- ЭЭГ – пароксизмы ритмических колебаний, «пики», острые волны и др.; отличием служит быстрая благоприятная динамика ЭЭГ при достижении стойкой нормокальциемии, чего не бывает при классической эпилепсии;
- УЗИ щитовидных и паращитовидных желез – возможно полное или частичное отсутствие паращитовидных желез;

- Электронейромиография – проявляется мышечной слабостью. Возможно проявление спонтанной мышечной активности в виде фасцикуляций и мультифасцикуляций (миокимических залпов), но это встречается редко. Количественная электромиография обнаруживает низкоамплитудные, узкие потенциалы двигательной единицы, а также на фоне пареза насыщенную интерференционную кривую;
- Однофотонная эмиссионная компьютерная томография статическая паращитовидных желез – уточнение размеров и расположения отдельных паращитовидной железы при помощи УЗИ-сканирования;
- МРТ выявляет кальцинаты во внутренних органах, подкожной клетчатке, ганглиях головного мозга.

12.5 Показания для консультации узких специалистов:

- окулист – при подозрении развития катаракты, с целью предупреждения отека соска зрительного нерва и потери зрения;
- невролог – для исключения других видов тетаний, не связанных с первичной патологией паращитовидных желез;
- кардиолог – для исключения аритмий, не связанных с патологией паращитовидных желез.

12.6 Дифференциальный диагноз:

Таблица 4. Дифференциальный диагноз гипопаратиреоза с заболеваниями, протекающими с гипокальциемией и/или судорожным синдромом

Симптомы заболевания	Судороги	Концентрация в сыворотке крови				Состояние скелета
		Ca	P	ЩФ	ПТГ	
Гипопаратиреоз	++	↓	↑	Н	↓	Норма
Псевдогипопаратиреоз	++	↓	↑	Н	Н↑	Остеодистрофия или норма; кальцификация мягких тканей
Синдром мальабсорбции при заболеваниях ЖКТ, гиповитаминоз D	++	↓	Н↓↑	Н↑	Н↑	Остеомаляция
Недостаток Ca и витамина D при беременности и лактации	+	↓	Н↑	Н↑	Н	Норма или остеомаляция
Алкалоз, неукротимая рвота, гипервентиляция	+	Н	Н	Н	Н	норма
Эпилепсия	++	Н↓	Н	Н↑	Н↑	Чаше норма, иногда остеопороз

Гипогликемический синдром	+	Н	Н	Н	Н	норма
---------------------------	---	---	---	---	---	-------

Примечание: + — признак имеется, ++ — признак резко выражен, ↓- параметр снижен, ↑ — параметр повышен.

13. Цели лечения

Купирование острого приступа тетании

Поддержание нормокальциемии

14. Тактика лечения***:

14.1 Немедикаментозное лечение:

Рацион питания пациента должен быть богат продуктами с высоким содержанием кальция: зеленолистные овощи, брокколи, листовая капуста, обогащенный апельсиновый сок фрукты, молоко, молочные продукты и зерновые завтраки.

Следует сократить потребление продуктов, содержащих фосфор, к которым относятся газированные напитки, яйца и мясные продукты.

Показано употребление продуктов, содержащих витамин D2 (печень трески, рыбий жир, яичный желток, сливочное масло).

В периоды обострения из пищи полностью исключают мясо, так как оно усиливает проявление тетании.

14.2 Медикаментозное лечение [6,7,8,9,10]

Основной патогенетической терапией при гипопаратиреозе является заместительная гормональная терапия паратгормоном (Терипаратид) и для восстановления фосфорно кальциевого обмена - Дигидротахистерол. В настоящее время эти препараты не зарегистрированы в РК.

- Терипаратид, раствор для подкожного введения 250 мкг/мл, вводится 20 мкг 1 раз/сут п/к в область бедра или живота - длительно

Препараты кальция и витамина Д для регуляции обмена кальция в организме

- Дигидротахистерол 0,1 % масляный раствор для приема внутрь флаконы стеклянные 15 мл с пробкой-капельницей. По 0,5 мг*3 раза в сутки ежедневно; 0,5 мг соответствует 12 каплям. Максимальна суточная дозировка - 1,5-2,25мг. Поддерживающее лечение – 0,2-1мг в сутки – длительно, под контролем Са и Р в крови.

- Альфакальцидол капсулы по 0,25, 05 и 1 мкг для приема внутрь по 1-2 мкг 2 р/сут, суточная доза составляет 2–4 мкг, длительно. Детям весом менее 20 кг препарат назначают по 0,01–0,05 мкг на 1 кг веса в сутки, весом 20 кг и выше - 1 мкг на 1 кг веса в сутки, под контролем Са и Р в крови.

- Колекальциферол масляный раствор для приема внутрь (капли в 1 мл - 15000 МЕ, 20 000 МЕ (500 мкг), в 1 капле - 500 МЕ); или для в/м инъекции (в 1 мл — 200 000 МЕ). Для лечения назначают от 10 000 до 20 000 МЕ/сут. При этом необходим контроль уровня кальция в крови каждые 3–6 мес и коррекция дозы в зависимости от полученных данных.

- Препараты кальция, применяемые при судорожном синдроме:
- кальция глюконат 10% раствор – 10-20 мл в/в струйно
- кальция хлорид 10% раствор -10-20 мл в/в струйно

При выборе препарата витамина D надо учитывать его активность, время начала и прекращения действия, исходный уровень кальция в крови, а также длительность начального периода лечения, необходимого для нормализации уровня кальция (Таблица 5).

Таблица 5. Характеристика препаратов витамина D

Препарат	Активность по отношению к 25(OH)D3	Начало действия (сутки)	Продолжительность действия
Колекальциферол	1	10-14	Недели-месяцы
Дигидротахистерол	5-10	4-7	7-12 суток
Альфакальцидол	1000	1-2	2-3 суток
Кальцитриол	1000	1-2	2-3 суток

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

- Дигидротахистерол
- Терипаратид
- кальция глюконат 10% раствор
- кальция хлорид 10% раствор

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения).

- Альфакальцидол
- Колекальциферол

14.1.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

- Терипаратид
- Дигидротахистерол
- кальция глюконат 10% раствор
- кальция хлорид 10% раствор

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

- Альфакальцидол

- Колекальциферол
- Эргокальциферол

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи:

- кальция глюконат 10% раствор-10,0 в/в струйно
- кальция хлорид 10% раствор – 10,0 в/в струйно

14.3. Другие виды лечения:

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне:

14.3.2 Другие виды, оказываемые на стационарном уровне:

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи:

14.4. Хирургическое вмешательство: не проводятся

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях:

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

14.5. Профилактические мероприятия

Профилактика гипопаратиреоза должна быть комплексной и должна в первую очередь включать профилактику:

- детских инфекций;
- интоксикаций;
- послеоперационного гипопаратиреоза (скрупулезное соблюдение правил проведения операций на щитовидной железе);
- провоцирующих факторов (стресс, переохлаждение, инсоляция).

14.6. Дальнейшее ведение

Прогноз для жизни благоприятный.

- наблюдение эндокринолога – для контроля за компенсацией заболевания и коррекции терапии 1 раз 3 месяца; При тяжелых формах гипопаратиреоза ребенок должен осматриваться эндокринологом 1 раз в месяц.
- наблюдение окулиста 1 раз в 6 месяцев (возможность развития и прогрессирования катаракты);
- Рентгеновская денситометрия всего скелета - по клиническим показаниям;

При первичном назначении терапии, смене лекарственных препаратов или подборе доз – контроль Са и Ра 1 раз в 7-10 дней.

При налаженной стабильной терапии контроль уровня кальция и фосфора в крови необходимо исследовать 1 раз в 3-6 мес и поддерживать уровень:

- ионизированного кальция в сыворотке крови – 1,0-1,28 ммоль/л;
- фосфора 0,81-1,45 ммоль/л (как правило, в высокой границе нормы),

- суточной экскреции кальция с мочой >2,5 ммоль, но <10 ммоль.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения [11,12,13]

- отсутствие клинических проявлений гипокальциемии (судорог, болей в костях, беспокойства, возбудимости);
- нормализация показателей Са, Р.

II. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Абылайулы Ж., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии КазНМУ им С.Д. Асфендиярова.
- 2) Большакова С.В., к.м.н., доцент кафедры эндокринологии КазНМУ им С.Д. Асфендиярова.
- 3) Ахмадьяр Н.С., д.м.н., старший клинический фармаколог АО «Национальный научный центр материнства и детства».

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензенты:

Идрисов А.С., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней АО «Медицинский университет Астана».

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики и/или лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

- 1) Bilezikian JP, Khan A, Potts JT., Jr Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the Third International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:335–339.
- 2) Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. New Engl J Med. 2000;343:1863–1875. [PubMed]
- 3) Hypoparathyroidism Association Inc website. HPTH Association Inc; Idaho Falls, ID, USA: 2011г. [PubMed]
- 4) Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. Универсум Паблишинг. 2006г
- 5) Л.Я. Рожинская, Медицинский вестник №9(352) 2006г.
- 6) Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB., Jr Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. JAMA. 1996;276:631–636. [PubMed]
- 7) Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler GB., Jr A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:3480–3486. [PubMed]

- 8) Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: A randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4214–4220. [PubMed]
- 9) Winer KK, Sinaii N, Peterson D, Sainz B, Jr, Cutler GB., Jr Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3389–3395. [PMC free article] [PubMed]
- 10) Winer KK, Sinaii N, Reynolds J, Peterson D, Dowdy K, Cutler GB. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: A randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2680–2688. [PMC free article] [PubMed]
- 11) Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2008;359:391–403. [PubMed]
- 12) Maeda SS, Fortes EM, Oliveira UM, Borba VC, Lazaretti-Castro M. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50:664–673. [PubMed]
- 13) Noordzij M, Voormolen NMC, Boeschoten EW, et al. Disordered mineral metabolism is not a risk factor for loss of residual renal function in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:1580–1587. [PubMed]

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЯ ТРОПИЧЕСКАЯ МАЛЯРИЯ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Тропическая малярия

2. Код протокола:

3. Код (ы) МКБ- 10:

B50. Малярия, вызванная *P.falciparum*. Включены смешанные инфекции с другими видами малярийных плазмодиев.

B51. Малярия, вызванная *P. vivax*. Включены: смешанные инфекции, вызванные другими плазмодиями за исключением *P.falciparum* (B50.)

B52. Малярия, вызванная *P.malariae*. Включены: смешанные инфекции, вызванные другими плазмодиями за исключением *P.falciparum* (B50.), *P. vivax* (B51.)

B53.0 Малярия, вызванная *P. ovale*.

4. Сокращения, используемые в протоколе:

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

Г6ФДГ – глюкозо-6 фосфат дегидрогеназа

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ИВЛ– искусственная вентиляция легких

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОПН – острая почечная недостаточность

СМЖ – спинномозговая жидкость

ЦВД – центральное венозное давление

5. Дата разработки протокола: 2014 год.

6. Категория пациентов: взрослые, беременные и дети.

7. Пользователи протокола: терапевты, врачи общей практики, педиатры, инфекционисты, врачи/фельдшеры скорой медицинской помощи, акушер-гинекологи, анестезиологи-реаниматологи.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение:

Малярия (malaria) - группа антропонозных протозойных трансмиссивных инвазий, вызываемых различными видами малярийных плазмодиев, передающихся самками комаров рода *Anopheles*, характеризующаяся правильно интермиттирующей лихорадкой, анемией, спленогепатомегалией, желтухой, выраженной интоксикацией во время пароксизмов, злокачественным течением при тропической малярии и развитием отдаленных (экзоэритроцитарных) рецидивов при маляриививах при отсутствии радикального лечения [1-5].

9. Клиническая классификация [1-5,7]:

I. По этиологии:

- Малярия, вызванная *P. vivax* (*vivax*-малярия, трехдневная малярия);
- Малярия, вызванная *P. ovale* (*ovale*-малярия);
- Малярия, вызванная *P. falciparum* (тропическая малярия);
- Малярия, вызванная *P. malariae* (четырёхдневная малярия);
- Малярия-микст (смешанная, с указанием возбудителей).

II. По эпидемиологии:

- **завозной** – случай заражения за пределами данной территории (страны);
- **вторичный от завозного** – случай, источником которого послужил завозной случай;
- **местный** – случай, источником заражения которого послужил любой другой случай и является результатом местной передачи;
- **рецидивный** – случай местного заражения, которое произошло давно, до прерыва передачи в очаге; в случае трёхдневной малярии обычно принимается, что заражение произошло раньше, чем в прошлом эпидсезоне.

III. По механизму передачи инфекции:

- трансмиссивная (через укус комара);

- прививная (шизонтная) (через кровь).

IV. По клиническим проявлениям:

- трехдневная (vivax – малярия, ovale – малярия и тропическая малярия);
- четырехдневная: (malariae – малярия).

V. По выраженности клинических проявлениях:

клинически выраженная (типичная);

бессимптомное паразитоносительство (формируется после перенесенной малярии в зонах гиперэндемичности).

VI. По тяжести:

- легкая;
- среднетяжелая;
- тяжелая;
- крайне тяжелая.

VII. По наличию и отсутствию осложнений при тропической малярии [7]:

неосложненная;

осложненная:

- ✓ церебральная форма (малярийная кома);
- ✓ инфекционно-токсический шок (малярийный алгид);
- ✓ гемоглинурийная лихорадка;
- ✓ ОПН
- ✓ острый отек легких
- ✓ нефротический синдром
- ✓ разрыв селезенки
- ✓ ДВС-синдром

VIII. По чувствительности к противомалярийным лекарственным препаратам:

- резистентная
- не резистентная

IX. По течению:

- первичная (начальный период, период разгара, период реконвалесценции);
- повторная;

рецидивы:

(по патогенезу: экзоэритроцитарные и эритроцитарные)

по срокам: ранние - до 2 мес. и поздние – после 2 мес.)

X. По сочетанности с другими заболеваниями:

- малярия + соматическое заболевание;

- малярия + инфекционное и/или паразитарное заболевание.

10. Показания для госпитализации [6]:

Показания для экстренной госпитализации: тропическая малярия, малярия с осложнениями.

Показания для плановой госпитализации: малярия без осложнений, вероятные случаи малярии, паразитоносители.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий [6]:

Перечень основных диагностических мероприятий:

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- микроскопия толстой капли и тонкого мазка крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе.

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- биохимический анализ крови (билирубин общий, прямой и непрямой, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, глюкоза, мочевины, креатинин);
- УЗИ органов брюшной полости.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи (моча на желчные пигменты);
- микроскопия толстой капли и тонкого мазка крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- микроскопия толстой капли и тонкого мазка крови для обнаружения малярийного плазмодия и определения уровня паразитемии (Приложение 1);
- биохимический анализ крови (билирубин общий, прямой и непрямой, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, гаммаглутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевины, креатинин);
- УЗИ органов брюшной полости.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- биохимический анализ крови (электролиты крови - калий, определение уровня PO_2 , PCO_2);
- коагулограмма (время свертывания крови, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс или отношение, фибриноген А, В, этаноловый тест, тромбиновое время, толерантность плазмы к гепарину, анти-тромбин III в крови).
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов;
- спинномозговая пункция (при развитии малярийной комы);
- измерение суточного диуреза;
- рентгенография органов грудной клетки (при подозрении на бронхит, пневмонию);
- ЭКГ (при патологии сердечно-сосудистой системы).

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой медицинской помощи:

- сбор жалоб и анамнеза заболевания, в т.ч. эпидемиологического;
- физикальное обследование

12. Диагностические критерии [1-5]:

12.1 Жалобы:

- характерные пароксизмы/малярийная триада: озноб, жар, профузное потоотделение;
- интоксикация: головная боль, слабость, снижение аппетита, артралгии, миалгии, боли в пояснице, при тяжелом течении: головокружение, тошнота, рвота, жидкий стул;
- в периоде апиреksии самочувствие больных может быть удовлетворительным.

Анамнез:

- острое начало;
- течение заболевания:

в начальный период: инициальная лихорадка неправильного типа (до 38-39С);

в период разгара: правильно перемежающаяся (интермиттирующая) лихорадка через 48 часов при трехдневной и 72 часа при четырехдневной малярии;

- приступ лихорадки завершается критическим снижением температуры тела до нормальных значений (без приема жаропонижающих препаратов);
- указание на заболевание малярией в прошлом (рецидив);
- нарушение схемы лечения малярии (рецидив).

Эпидемиологический анамнез:

- пребывание/укусы комаров в эндемичных по малярии странах в течение последних 3 лет (Приложение 2);

- переливание крови;
- пересадка органов (в эндемичных странах);
- доноры крови, посетившие в течение последних 3-х лет эндемичные по малярии страны;
- использование медицинских инструментов многоразового пользования при нарушении правил асептики и антисептики (группа риска – потребители инъекционных наркотиков);
- заражение плода во время родов вертикальным путем от больной матери;
- «аэропортная» или «багажная» малярия (прибытие зараженных людей/комаров из эндемичных регионов, в том числе «транзитных» пассажиров через крупные транспортные узлы);
- работники международных аэропортов и морских портов;
- паразитоносители (иностранные граждане, прибывшие из эндемичных по малярии стран).

12.2 Физикальное обследование:

Во время приступа:

- в период озноба: бледность лица, кожные покровы конечностей холодные на ощупь, акроцианоз;
- в период лихорадки: гиперемия лица; инъекция сосудов склер, сухая горячая кожа, одышка, тахикардия, гипотония;
- выраженная потливость/профузное потоотделение после критического снижения лихорадки.

После двух-трех приступов обнаруживается:

- бледность кожных покровов;
- желтуха (субиктеричность);
- увеличение селезенки;
- увеличение печени;

При тяжелом течении болезни:

- аускультативно: сухие хрипы в легких при развитии бронхита, пневмонии влажные – при отеке легких;
- умеренный метеоризм;
- жидкий стул;
- олигурия (при развитии ОПН)
- отеки, гипертония (при развитии нефротического синдрома характерно для четырехдневной малярии);
- галлюцинации, бред, судороги, нарушение сознания (при церебральной форме).

Вторичный латентный период:

после прекращения приступов: температура нормализуется, но у части больных - субфебрильная температура при отсутствии плазмодиев в крови за счет вегетативных расстройств или присоединения вторичной инфекции.

Ранние рецидивы (эритроцитарные):

- развиваются через 2 недели – до 2 месяцев после окончания первичных малярийных пароксизмов;
- сопровождаются характерными клиническими проявлениями, но отсутствует инициальная лихорадка, отмечается более легкое течение и меньшее количество пароксизмов.

Поздние рецидивы (экзоэритроцитарные):

- развиваются через 2 и более месяцев;
- сопровождаются характерными клиническими проявлениями за счет активизации экзоэритроцитарной (тканевой) шизогонии.

Малярия у беременных:

- риск тяжелого течения особенно во 2-м и 3-м триместрах;
- частые осложнения в виде отека легких и гипогликемии;
- выраженная анемия, особенно при тропической малярии;
- резкое увеличение селезенки и печени;
- рождение детей с низким весом;
- заражение плода малярией (рождаются слабые, недоразвитые, анемичные дети со значительно увеличенными селезенкой и печенью)
- риск развития аборта, преждевременных родов, послеродовых осложнений и летального исхода (50%).
- Частые бактериальные осложнения в послеродовом периоде

Малярия у детей:

- малярия у грудных детей теряет свои типичные черты;
- приступы болезни выражены мало или отсутствуют;
- после озноба, свойственного началу приступа, может возникнуть синюшность, похолодание конечностей;
- нет обильного пота, которым обычно заканчиваются приступы малярии у взрослых;
- мало выражены межприступные периоды, так как температура остается повышенной;
- могут наблюдаться менингеальные явления;
- симптомы менингоэнцефалита (рвота, судороги, тяжелый токсикоз с сердечно-сосудистой недостаточностью);
- нередко кишечная дисфункция;

- быстро развиваются анемия, увеличиваются размеры селезенки и печени.
- Клиника малярии у детей старшего возраста такая же, как и у взрослых:
- более выраженная интоксикация (головная боль, головокружение);
 - кратковременные тонические судороги;
 - жидкий стул без патологических примесей;
 - умеренная боль в животе, без определенной локализации;
 - быстрое развитие анемии (после 2-3 приступов);
 - лейкоцитоз в пределах $10,0-15,5 \times 10^9$ г/л;
 - низкий и умеренный уровень паразитемии;
 - развитие отека мозга (менингеальный синдром, судороги, частая рвота на фоне гипертермии без изменений в ликворе) может развиваться при умеренной паразитемии;
 - трудности дифференциальной диагностики;
 - трудности лабораторной диагностики из-за низкого уровня паразитемии.

Малярию следует предполагать в следующих случаях [7]:

- лихорадка в период до 3 лет после пребывания в эндемичном регионе;
- лихорадка в период 3 мес после гемотрансфузий или внутривенных инфузий;
- лихорадка у новорожденного в первые 3 мес. жизни;
- лихорадка неясного генеза;
- спленомегалия неясного генеза;
- анемия неясного генеза;
- лихорадка, анемия, гепатоспленомегалия неясного генеза;
- острое лихорадочное заболевание в сезон передачи малярийных плазмодиев (май-август).

Определение тяжелой малярии[7]:

Если у пациента в крови обнаруживаются беспольные формы *P. falciparum* и нет других причин для одного или более следующих клинических или лабораторных признаков, то можно классифицировать как тяжелую малярию:

клинические данные:

- нарушение сознания, кома
- прострация, общая слабость (пациент не в состоянии ходить или сидеть без помощи)
- анорексия
- генерализованные судороги (более 2 эпизодов в течение 24 часов)
- одышка, респираторный дистресс синдром (респираторный ацидоз)
- циркуляторный коллапс или шок (систолическое АД < 70 мм рт.ст. у взрослых и < 50 мм рт. ст. у детей).

- желтуха в сочетании с проявлениями недостаточности других жизненно важных функций
- гемогбинурия
- спонтанные кровотечения
- отек легких (рентгенологически)

Лабораторные данные:

- гипогликемия (глюкоза крови < 2.2 ммоль/л)
- метаболический ацидоз (бикарбонаты плазмы < 15 ммоль/л)
- тяжелая нормоцитарная анемия (Hb < 50 г/л, гематокрит < 15%)
- гемоглобинурия
- гиперазотемия (> 2%/100 000/мкл в регионах с низким уровнем передачи малярии или > 5% или 250 000/мкл в регионах с стабильной интенсивной передачей малярии)
- гиперлактатемия (лактат > 5 ммоль/л)
- почечная недостаточность (креатинин крови > 265ед/л).

12.3. Лабораторные исследования:

ОАК:

- снижение количества эритроцитов, концентрации гемоглобина, анизо- и пойкилоцитоз;
- увеличение содержания ретикулоцитов;
- тенденция к тромбоцитопении, лейкопении с относительным лимфоцитозом, моноцитозом, может быть лейкоцитоз с нейтрофилезом (при тропической малярии);
- увеличение СОЭ;
- снижение гематокрита в зависимости от тяжести заболевания.

ОАМ:

- протеинурия (при развитии нефротического синдрома характерно для четырехдневной малярии);
- цилиндрурия, эритроцитурия (при тропической малярии).

Биохимические анализы крови:

- повышение билирубина за счет непрямого (гемолиз эритроцитов); прямого (при развитии токсического гепатита);
- повышение уровня аминотрансфераз (при развитии токсического гепатита);
- повышение креатинина, остаточного азота, мочевины (при развитии ОПН);
- гипогликемия (интоксикация);
- повышение калия;
- снижение бикарбонатов плазмы < 15 ммоль/л (метаболический ацидоз);
- гиперлактатемия (лактат > 5 ммоль/л)

Коагулограмма: снижение протромбинового индекса, антитромбина III, фибриногена В (при тропической малярии)

Анализ СМЖ: повышение давления, содержание белка до 1-2 г/л (при тропической малярии).

Микроскопия толстой капли и тонкого мазка: определение вида возбудителя, их возрастных стадий, уровня паразитемии.

12.4 Инструментальные исследования.

УЗИ органов брюшной полости: спленомегалия, гепатомегалия, признаки острой почечной недостаточности (при тропической малярии);

Рентгенография органов грудной клетки: признаки бронхита, пневмонии, отека легких (при тропической малярии);

ЭКГ: признаки миокардита, диффузные изменения в миокарде.

12.5. Показания для консультации специалистов:

- консультация реаниматолога (развитие неотложных состояний при тропической малярии (отёк легких, ДВС-синдром, ОПН, острая печеночная недостаточность, отёк мозга, малярийная кома);
- консультация невролога (при развитии симптомов поражения нервной системы, малярийная кома);
- консультация офтальмолога (для осмотра глазного дна при отёке мозга, при тропической малярии);
- консультация уролога и/или нефролога (при развитии нефротического синдрома при четырехдневной малярии, ОПН – при тропической малярии);
- консультация гематолога (при анемии тяжелой степени);
- консультация акушера-гинеколога (беременные);
- консультация хирурга (при развитии симптомов «острого живота»).

12.6. Дифференциальный диагноз:

Таблица 1. Дифференциально-диагностические критерии малярии в зависимости от этиологии

Клинические признаки	Виды малярии			
	Трехдневная овалемалария	Четырехдневная	Тропическая	
Трехдневная Вивакс-малярия				
Инкубационный период	10-14 дней (короткая инкубация) или 7-36 мес. (длительная инкубация)		3-6 недель	8-16 дней
Продромальный период	есть	редко	редко	есть

Лихорадка	Выраженность	40-41°C	38-39°C	39-40°C	38-39°C
	Начало пароксизма	Утро	Вечер	Полдень	Вторая половина дня
	Длительность	6-10 часов	6-10 часов	13 часов	3-7 дней
	Характер лихорадки	интермиттирующий	интермиттирующий	интермиттирующий	ремиттирующий, неправильный, постоянный
	Период апирексии	1 день	1 день	2 дня	Нет
Интоксикация	выражена	слабо выраженная	слабо выраженная	выражена	
Увеличение печени и селезенки	конец 1 недели	конец 1 недели	через 2 нед.	2-3 день болезни	
Анемия	Со 2-ой недели	На 2-ой неделе	Слабо выражена	Выражена при тяжелом течении	
Гипогликемия	Слабо выражена	Не выражена	Не выражена	Часто. Выражена	
Нервно-психические нарушения	Слабо или умеренно выражены во время пароксизма	Слабо выражены во время пароксизма	Слабо выражены во время пароксизма	Часто. Выражены вплоть до коматозного состояния	
Продолжительность болезни без лечения	1,5-3 года	1,5-3 года	3-50 лет	До 1 года	
Осложнения	редко	редко	есть	есть	
Возможность ранних рецидивов	есть	есть	есть	есть	
Возможность поздних рецидивов	есть	есть	нет	нет	
Выявление в периферической крови	все стадии паразитов	все стадии паразитов	все стадии паразитов	чаще – юные: трофозоит, кольца и гаметоциты полунной формы. Зрелые трофозоиты и шизонты - неблагоприятный прогноз. Выявление только колец – ранний период, гаметоцитов – длительность болезни более 10 дней.	

Таблица 2. Дифференциальная диагностика малярии

Нозология\критерии	Начало	Тип температурной кривой	Наличие периода апирексии между приступами	Патология со стороны внутренних органов и их сочетание	гемограмма	Верификация диагноза
малярия	Острое	интермиттирующий	есть	Гепатомегалия спленомегалия	Анемия, лейкопения	Обнаружение плазмодий малярии при микроскопии толстой капли и тонкого мазка крови
Брюшной тиф	Постепенное, реже-острое	постоянный	нет	Розеолезная сыпь, метеоризм, диарея, боли в правой подвздошной области,	Лейкопения, анэозинофилия, палочкоядерный сдвиг	Гемокультура, уринокультура, копрокультура, Билюльтура, РНГА с брюшнотифозным антигеном с нарастанием титров более 2 раз
Бруцеллез острый	острое	ремиттирующий	нет	Суставной синдром, невралгии, невриты, орхит	Лейкопения, относительный лимфоцитоз, ускоренное СОЭ	Гемокультура, реакция Райта, реакция Хеддльсона, ИФА, ПЦР
Лептоспироз	острое	ремиттирующий	нет	Выраженные боли в икроножных мышцах, поясничной области, поражение почек, печени, нервной системы	лейкоцитоз	Микроскопия в темном поле
Грипп	острое	ремиттирующий	нет	Трахеит Пневмония (вирусная)	лейкопения	РИФ, ИФА ПЦР
Лейшманиоз висцеральный	Постепенное, Реже-острое	Волнообразный (ундулирующий)	нет	Гипофункция надпочечников, потеря веса, периаднит, гепатоспленомегалия	Анэозинофилия, нейтропения со сдвигом влево до миелоцитов, лимфоцитоз, моноцитоз, агранулоцитоз	Микроскопия пунктата костного мозга
Сепсис острый	острое	Интермиттирующий, ремиттирующий, гектический	нет	Наличие трех и более очагов	Лейкоцитоз со сдвигом формулы до миелоцитов ТЗН анемия	Положительная гемокультура

13. Цели лечения:

- купирование острых клинических проявлений;
- радикальное излечение;
- предупреждение заражения комаров.

14. Тактика лечения.

14.1 Немедикаментозное лечение:

Режим:

- полупостельный (малярия без осложнений);
- постельный (при развитии осложнений).

Диета (легкоусвояемая);

- диета №5
- диета №7 (при развитии нефротического синдрома).

Обильное питье до 2,5-3,0 л жидкости.

14.2 Медикаментозное лечение:

Лечение больных малярией, вызванных *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* и *P. falciparum* (при отсутствии резистентности к хлорохину) [7]:

- Купирование острых клинических проявлений проводится гематошизотропным препаратом

Для взрослых: Хлорохина* (хлорид или дифосфат) (*chloroquine-CQ*) в курсовой дозе 25 мг основания/кг в течение 3 дней (15+5+5) per os:

1-й день в 2 приема: 10 мг/кг и 5 мг/кг с интервалом 6 часов;

2-й день – 5 мг/кг однократно.

3-й день - 5 мг/кг однократно.

При сохранении лихорадки на 3-и сутки и высокой паразитемии курс лечения может быть продолжен еще на 2 дня:

4-й день - 5 мг/кг однократно

5-й день – 5 мг/кг однократно

Дозы хлорохина *для лечения малярии у детей:

Возраст больного	Дозы хлорохина в таблетках по 150 мг							
	0-3 мес.	4-11 мес.	1-2 года	3-4 года	5-7 лет	8-10 лет	11-13 лет	14 лет
Вес больного (кг)	5-6	7-10	11-14	15-18	19-24	25-35	36-50	50
1-й день	0,5	0,5	1	1	1,5	2,5	3	4
2-й день	0,25	0,5	1	1	1,5	2,5	3	4
3-й день	0,25	0,25	0,5	1	1	1	2	2

Лечение хлорохином не гарантирует полного, радикального излечения трехдневной малярии, так как гематошизотропные препараты не действуют на гипнозоиты в печени, поэтому курс купирующего лечения должен дополняться на значением радикального лечения гистошизотропным препаратом.

● Радикальное излечение *vivax*- и *ovale*-малярии и радикальная химиопрофилактика *vivax*-малярии с длительной инкубацией:

Примахина дифосфат* (*Primachinum Diphosphate-PQ*) по 0,25 мг/кг взрослым и 300 мкг/кг/сут основания детям per os ежедневно однократно с 4-го по 17-й день лечения (14 дней).

Если пациент прибыл из стран Океании и Юго-Восточной Азии, доза примахина - 0,5 мг / кг массы тела.

Для радикального лечения малярии, вызванной *P.vivax*, резистентной к примахи-ну (штаммы Chesson) длительность курса примахином в дозе 0,25 мг/кг в сутки в течение 21 дня.

При тропической малярии назначают только в тех случаях, когда в крови сохраняются гаметоциты.

При легкой или умеренной степени дефицита G6PD примахин в дозе 0,75 мг база / кг массы тела следует применять один раз в неделю в течение 8 недель. При тяжелой недостаточности G6PD примахин противопоказан.

Сокращение курса лечения примахином менее 14 дней приводит к рецидивам малярии. Препарат должен быть употреблен больным в присутствии медицинского персонала по принципу «в рот больному».

Продолжительность стандартного полного курса лечения трехдневной малярии (купирующего и радикального) – 17 дней (3+14).

Лечение трехдневной малярии у беременных

Главной целью лечения малярии во время беременности является спасение жизни матери [7]. Беременные женщины после обнаружения паразитов в крови получают стандартный курс купирующего лечения хлорохином* по обычной схеме, радикальный курс лечения назначается после родов и окончания периода лактации.

Лечение неосложненной тропической малярии у неиммунных лиц:

Мефлохин *Mefloquine*

1-я схема: 15мг/кг в 2 приема с интервалом 6-8 часов (курсовая доза 15 мг основания/кг)

2-я схема (при заражении в странах Индокитайского полуострова – Камбоджа, Вьетнам, Таиланд, при снижении чувствительности к мефлохину : 15 мг/кг в 2 приема с интервалом 6-8 часов, через 12- 24 часа 10 мг/кг (курсовая доза 25 мг основания/кг)

Лечение неосложненной тропической малярии, трехдневной малярии, устойчивой к хлорохину (в том числе у путешественников, возвращающихся в эндемичные страны):

● Купирование острых клинических проявлений

Для взрослых: Хинин* (*дигидрохлорид*) 10 мг/кг/сут per os (в 3 приема) + доксициклин 100 мг (1 раз в сутки) в течение 7 дней одновременно или последовательно через рот или клиндамицин 10 мг/кг (в 2 приема) одновременно или последовательно через рот в течение 5 дней.

Для детей до 8 лет: хинин 10 мг/кг/сут. (в 3 приема) + клиндамицин (10 мг / кг два раза в день) в течение 7 дней.

Для детей старше 8 лет: хинин 10 мг/кг/сут. (в 3 приема)+ доксициклин 2 мг/кг/сут (в 1 прием) в течение 7 дней.

Лечение хинином необходимо комбинировать с антибиотиками (доксициклин, клиндамицин) с целью уменьшения риска возникновения ранних рецидивов.

Лечения тропической малярии, устойчивой к хинину:

Основной стратегией ВОЗ в лечении данной формы малярии является учет чувствительности возбудителя к препаратам в стране, откуда прибыл больной. Наилучшим имеющимся лечением, особенно в случае малярии *P. falciparum*, является основанная на артемизинин комбинированная терапия (АКТ) [7].

артемизинин (*Artemisinin*) (экстракт полыни) и его производные:

Для взрослых:

1) артесунат* (AS) 2 мг/кг в сутки в 2 приема в течение 3 дней. Комбинируют с доксициклином (3,5 мг / кг один раз в день) или клиндамицином (10 мг / кг два раза в день) в течение 7 дней.

2) артесунат* (AS) 4 мг/кг в сутки в 2 приема в течение 3 дней. Комбинируют с мефлохином 15 мг/кг на 2-й день однократно.

Лечение неосложненной тропической малярии у беременных в первом триместре

Хинин* (*дигидрохлорид*) 10 мг/кг/сут per os (в 3 приема) + клиндамицин 10 мг/кг (в 2 приема) одновременно или последовательно через рот в течение 7 дней.

При неэффективности лечения:

Артесунат* (AS) 2 мг/кг в сутки в 2 приема в течение 3 дней. Комбинируют с клиндамицином (10 мг / кг два раза в день) в течение 7 дней.

Во втором и третьем триместре и периоде лактации:

Артесунат* плюс клиндамицин в течение 7 дней

Лечение осложненной тропической малярии (**церебральная малярия, малярийный алгид**) проводят в отделении интенсивной терапии.

Для взрослых первоначальную дозу хинина можно вводить двумя способами:

- Хинин*, *Quinine*. 7 мг соли/кг внутривенно капельно в течение 30 мин., затем 10 мг соли/кг внутривенно капельно в течение 4 часов (суточная доза 17 мг соли/кг в течение 4,5 часов);

- Хинин*, *Quinine*. 20 мг соли/кг на 0,9% растворе натрия хлорида (10 мл/кг) внутривенно в течение 4 часов.

Поддерживающая доза 10 мг соли/кг назначается внутривенно на 0,9% растворе натрия хлорида с интервалами 8 часов (в течение 1,5-2 часов) до тех пор, пока

можно перейти на пероральный прием препарата хинина сульфата в дозе по 10 мг/кг соли каждые 8 часов, в течение 7 дней + доксициклин 100 мг (1 раз в сутки), в течение 7 дней одновременно или последовательно, через рот. Курс лечения – 7 дней.

При развитии острой почечно-печеночной недостаточности суточную дозу хинина следует уменьшить до 10 мг соли/кг и вводить со скоростью 20 капель в минуту. Целесообразно комбинировать с доксициклином 100 мг в сутки в течение 7-10 дней.

В сезон передачи малярии после окончания курса лечения необходимо назначить примахин* в дозе 45 мг основания однократно.

Для детей:

- Терапия первой линии - Артесунат* (в ампуле 60 мг) 2,4 мг/кг внутривенно или внутримышечно, затем через 12 и 24 часа, затем 1,2 мг/кг 1 раз в день в течение 6 дней
- Хинин*, *Quinine*. Ударную дозу хинина (15 мг\кг) вводят внутривенно капельно в 5% растворе глюкозы в течение 4 часов. Поддерживающую дозу (10 мг\кг) вводят в течение 2 часов с интервалом 12 часов (при отсутствии артесуната).

Альтернативная терапия (при отсутствии эффекта рекомендуется):

Для взрослых:

- Артесунат* 2,4 мг/кг в/в (60 мг в ампуле растворяют в 0,6 мл 5% бикарбоната натрия, затем в 5 мл 5% глюкозы немедленно вводится в/в струйно). Затем по 1,2 мг/кг – 1 раз в день через 12 -24 ч. в течение 6 дней.
- Затем мефлохин 25 мг/кг в 2 приема через 8 и 24 часа.
- Артесунат* (в ампуле 60 мг) 2,4 мг/кг, можно вводить внутримышечно с последующим инъекциями в дозе 1,2 мг/кг через 12 и 24 часа, а затем 1,2 мг/кг ежедневно в течение 6 дней. Если больной может проглотить лекарство, дневная доза может быть дана перорально.
- Затем мефлохин* 25 мг/кг в 2 приема через 8 и 24 часа.

Для детей:

Артесунат* (в ампуле 60 мг) 2,4 мг/кг внутривенно или внутримышечно, затем через 12 и 24 часа, затем 1,2 мг/кг 1 раз в день в течение 6 дней (терапия первой линии)

Лечение осложненной формы тропической малярии должно быть комплексным: этиотропным и патогенетическим (соответствующая терапия осложнений). Во всех случаях тяжелой малярии, профилактика обострения и уклонение от незначительных побочных эффектов химиотерапии являются вторичными [7].

При развитии гемоглинурийной лихорадки (массивный внутрисосудистый гемолиз в результате интенсивной инвазии или применения некоторых противомалярийных препаратов - хинин, примахин, у лиц с дефицитом Г6ФДГ) отменяют препарат, вызвавший гемолиз.

Лечение прививной (шизонтной) малярии

Независимо от того, каким видом малярийного плазмодия вызвана прививная малярия, лечение ее проводится так же, как соответствующей спороzoитной инфекции, за исключением трехдневной и овале-малярии, где примахин не назначается, поскольку при шизонтной инфекции отсутствуют гипноzoиты в гепатоцитах, т. е. паразиты находятся только в крови.

Лечение рецидивной малярии проводится по стандартной схеме лечения первичной атаки соответствующей формы болезни или меняют схему лечения.

Лечение паразитоносителей : проводится также как больных малярией.

Лечение гаметоносительства (особенно при тропической малярии) проводят примахином* в течение 1-3 дней в дозе 0,75 мг / кг

Лечение микст-малярии с тропической, проводят как моноинфекцию (тропической малярии), с последующим лечением примахином по стандартной схеме или артеcунат плюс мефлoхин.

Патогенетическое лечение тяжелых и осложненных форм малярии:

- дезинтоксикационная терапия – парентеральное введение изотонических растворов (0,9% раствор хлорида натрия, 5% раствор декстрозы, грисоль, Рингера раствор под контролем ЦВД;

- при гипогликемии менее 2,2 ммоль/л - 40% раствора декстрозы;

- оксигенотерапия;

- при развитии уремического синдрома: некорректируемая олигурия более 48 часов, гиперкалиемия, повышение уровня креатинина и др. признаки уремии – гемодиализ;

- при тяжелой анемии (снижении гематокрита до 15-20%) - переливание эритроцитарной массы или цельной крови;

- при развитии гемоглинурийной лихорадки - преднизолон 1-2 мг/кг в сутки, внутримышечно или внутривенно в течение 2-3 дней;

- при гипертермии выше 38,5С: для детей – парацетомол (ацетаминофен) 15 мг/кг каждые 4 часа (перорально или в виде суппозиторий);

- при развитии септицемии – антибиотики широкого спектра действия Цефтриаксон в\м или в\в

- при развитии ДВС- витамин К, СЗП

- при судорожном синдроме – диазепам 10 мг/2 мл в\м

- при развитии неотложных состояний (отек легких, отек мозга, инфекционно-токсический шок, малярийная кома, ДВС-синдром – по протоколу лечения неотложных состояний).

14.2.1. Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне: не проводятся

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

-перечень основных лекарственных средств:

- **Хлорохина*** (хлорид или дифосфат) (*chloroquine, CQ*) (форма выпуска: таблетки по 100 и 150 мг основания)
- **Примахина дифосфат*** (*Primachinum Diphosphate, PQ*) (форма выпуска: *таблетки по 3 мг и 9 мг*)
- **Хинин*** (*дигидрохлорид*) (*форма выпуска*: таблетки по 250 и 500 мг, ампулы по 1 мл 50% раствора).
- **Клиндамицин** (*форма выпуска*: желатиновые капсулы по 75 мг – для детей, 300 мг и 150 мг – для взрослых)
- **Доксициклин** (форма выпуска: капсулы по 100 мг)
- **Мефлохин*** (форма выпуска: таблетки по 250 мг основания)
- **Артесунат*** (AS) (форма выпуска: таблетка по 50 мг, 200 мг, ампулы для внутримышечных и внутривенных инъекции по 60 мг и растворитель: ампулы с 5% бикарбонатом соды)

Примечание: * - препараты, закупаемые в рамках разового ввоза.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

- раствор NaCl 0,9% - 100, 200, 400 мл
- раствор декстрозы 5% - 400,0;
- раствор декстрозы 40% - 20,0;
- раствор бикарбоната натрия 5%
- Рингер раствор для инфузий, 200 мл и 400мл
- *Трисоль раствор для инфузий 200 и 400 мл*
- Свежезамороженная плазма (СЗП)
- парацетамол таблетки по 0,2 и 0,5 г, суппозитории ректальные 0,25; 0,3 и 0,5 г
- витамин К, ампулы 1% - 1,0 мл
- цефтриаксон порошок для приготовления раствора для инъекций, флакон 1г, 2г;
- преднизолон, ампулы 30 мг/мл, 25 мг/мл;
- фуросемид, ампулы 10мг/мл по 2,0 мл.
- диазепам, ампулы 10 мг/2 мл

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи: при развитии неотложных состояний на этапе скорой медицинской помощи (отек легких, отек мозга, инфекционно-токсический шок, малярийная кома – по протоколу лечения неотложных состояний на этапе скорой медицинской помощи).

14.3 Другие виды лечения: не проводятся

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне

14.3.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на скорой медицинской помощи

14.4 Хирургическое вмешательство

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях:

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

Виды операций:

- спленэктомия.

Показания к операции:

- разрыв селезенки.

14.5 Профилактические мероприятия

Цель химиопрофилактики – воздействие на разные формы жизненного цикла плазмодиев малярии для предупреждения или значительного ограничения проявлений его жизнедеятельности.

Лица, выезжающие в эндемичные территории, предупреждаются туристическими фирмами, ведомствами и организациями об опасности заражения малярией, особенно ее хлорохинустойчивой формой, и проходят курс личной (индивидуальной) химиопрофилактики против тропической малярии в случае выезда [6]. Эффективность химиопрофилактики зависит от выбора препарата, его дозы и схемы применения, что требует от врача знания географических особенностей распространения всех видовых форм малярии, и, особенно, распространения лекарственно-устойчивой тропической малярии [6] (Приложение 5).

Сезонную химиопрофилактику проводят в активных очагах (в Республике Казахстан при появлении местных случаев малярии только в период сезона передачи) для предупреждения заражения комаров на источниках инфекции хлорохином 1 раз в неделю соответственно возрасту.

Межсезонную химиопрофилактику проводят в активных очагах (в Республике Казахстан при появлении местных случаев) в период между малярийными сезонами (в марте, апреле или октябре, ноябре) для воздействия на персистирующие в гепатоцитах формы *P.vivax* и *P.ovale* примахином (схема такая же как при лечении).

Обязательным требованием является регулярность приема препарата и соблюдение дозировок (инструктаж медицинских работников и населения). Необходим не менее, чем 90% охват жителей очага.

Меры первичной профилактики:

- установка сетки на окнах и дверях для защиты от укусов кровососущих насекомых (в эпидемиологический сезон).

Меры по своевременному выявлению малярии [6]:

Обследование методом микроскопии толстой капли и тонкого мазка крови следующего контингента:

- лиц, прибывших из эндемичных по малярии территорий и посетивших эндемичные территории в течение последних трех лет: при постановке на учет или по клиническим показаниям при появлении любых из следующих симптомов: повы-

- шение температуры, озноб, недомогание, головная боль, увеличение печени, селезенки, желтушность склер и кожных покровов, герпес, анемия (Приложение 2);
- больных, лихорадящих в течение трех дней в эпидемический сезон по малярии и в течение пяти дней в остальное время года;
 - больных с продолжающимися периодическими подъемами температуры тела, несмотря на проводимое лечение в соответствии с установленным диагнозом;
 - реципиентов при повышении температуры тела в последние три месяца после переливания крови;
 - лиц, переболевших малярией: при любом заболевании, сопровождающемся повышением температуры;
 - доноров перед сдачей крови.

14.6 Дальнейшее ведение:

Условия выписки [6]:

Больные трехдневной и тропической малярией выписываются после полного клинического выздоровления, окончания радикального курса лечения (17 дней) и 2х-кратного отрицательного результата исследования препарата крови (на 4-й день лечения и перед выпиской).

Лица, не получавшие радикальное лечение (беременные), подвергаются противорецидивному лечению примахином после снятия противопоказаний, в течение 14 дней, в амбулаторных условиях.

Если период противопоказаний совпадает с сезоном передачи малярии, они могут получать сезонную химиопрофилактику хлорохином 1 раз в неделю соответственно возрасту.

Диспансерное наблюдение за переболевшими малярией проводится в течение 3-х лет:

- осмотр инфекциониста 1 раз в год;
- паразитологическое исследование крови 1 раз в год, а также при активном обращении к врачу по поводу любого лихорадящего состояния в течение периода наблюдения.

Лица, перенесшие малярию и паразитоносители не допускаются к донорству независимо от срока давности заболевания.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

- отсутствие клинических проявления малярии;
- отсутствие паразитемии

Контроль эффективности химиотерапии [7]:

Эффективность лечения оценивается уровнем паразитемии в 1 мкл крови путем исследования толстой капли крови ежедневно при трехдневной малярии на 4-й день лечения, т.е. по завершению купирующего лечения и перед выпиской (на 18-й день лечения), т.е. по завершению радикального лечения;

при тропической малярии показана ежедневная микроскопия препарата крови в период лечения), затем на 14, 21 и 28 дни и через 1,5 месяца после завершения курса химиотерапии с интервалом 1-2 недели.

При эффективном лечении на второй день (через 24 часа) паразитемия должна снизиться на 25%, на третий день на 75% и наблюдаться положительная динамика состояния больного. Если на четвертый день обнаруживаются возбудители, то это является признаком резистентности возбудителя к получаемому препарату.

Для профилактики заражения малярийных комаров в сезон передачи следует пролечить пациента однодневной дозой примахина (0,45 мг основания взрослому), если после проведенного лечения тропической малярии обнаруживают гаметоциты.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА.

16. Список разработчиков протокола:

1) Кошерава Бахыт Нургалиевна – доктор медицинских наук, профессор РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», проректор по клинической работе и непрерывному профессиональному развитию, внештатный инфекционист МЗСР РК

2) Дуйсенова Амангуль Куандыковна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных и тропических болезней РГП на ПХВ «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова»

3) Ихамбаева Айнур Ныгымановна – АО «Медицинский университет Астана» врач - клинический фармаколог, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии

17. Указание на отсутствие конфликтов интересов: отсутствует

18. Рецензенты:

Баешева Динагуль Аяпбековна, д.м.н., профессор, АО «Медицинский университет Астана», заведующая кафедрой детских инфекционных болезней

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики и/или лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

1) Паразитарные болезни человека. Руководство для врачей/Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С.Козлова - Санкт- Петербург, 2006 г.

2) Инфекционные болезни: национальное руководство /Под ред. Н.Д.Ющука, Ю.Я.Венгерова - М.:ГЭОТАР - Медиа, 2010. - 1056 с.

3) «Стандарты и алгоритмы мероприятий при инфекционных болезнях. Практическое руководство/ С.А.Амиреев, Т.А.Муминов, В.П.Сергиев, К.С.Оспанов - том 2, Алматы, 2008 г.

- 4) Тропические болезни: учебное пособие /Л.Б.Сейдулаева, К.Н.Набенов, А.К. Дуйсенова, Р.А.Егембердиева - Алматы, 2010 г.
- 5) Постановление Правительства Казахстана № 89 от 17.01.2012 г. Об утверждении Санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по предупреждению паразитарных заболеваний»
- 6) Guidelines for the treatment of malaria - 2nd edition. © World Health Organization, 2010
- 7) http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/diagnosis.htm
- 8) Информационный бюллетень ВОЗ N°94 Март 2014 г.

Приложение 1

Страны, эндемичные по малярии

Континент, регион	Страна
Азия и Океания	Афганистан, Бангладеш, Бутан, Вануату, Вьетнам, Индия, Индонезия, Иран, Ирак, Йемен, Камбоджа, КНР, Лаос, Малайзия, Мьянма, Непал, ОАЭ, Оман, Пакистан, Папуа-Новая Гвинея, Саудовская Аравия, Соломоновы Острова, Сирия, Таджикистан, Таиланд, Филиппины, Шри-Ланка
Африка	Алжир, Ангола, Бенин, Ботсвана, Буркина-Фасо, Бурунди, Габон, Гамбия, Гана, Гвинея, Гвинея-Бисау, Джибути, Египет, Заир, Замбия, Зимбабве, Камерун, Кабо-Верде, Кения, Конго, Кот-д'Ивуар, Коморские Острова, Либерия, Маврикий, Мавритания, Мадагаскар, Малави, Мали, Марокко, Мозамбик, Намибия, Нигер, Нигерия, Сан-Томе и Принсипи, Свазиленд, Сенегал, Сомали, Судан, Сьерра-Леоне, Танзания, Того, Уганда, ЦАР, Чад, Экваториальная Гвинея, Эфиопия, Эритрея, ЮАР
Центральная и Южная Америка	Аргентина, Белиз, Боливия, Бразилия, Венесуэла, Гаити, Гайана, Гватемала, Гвиана французская, Гондурас, Доминиканская Республика, Колумбия, Коста-Рика, Мексика, Никарагуа, Панама, Парагвай, Перу, Сальвадор, Суринам, Эквадор

Приложение 2

Лабораторная диагностика малярии

1. Паразитологическая диагностика.

Микроскопия толстой капли и тонкого мазка крови (берется кровь из пальца, вторая капля), окрашенных маточным раствором по Романовскому-Гимзе (используют только свежеприготовленный 5% или 10% раствор). Исследование повторить через каждые 8 часов, при подозрении на тропическую малярию - каждые 6 часов в течение 3 дней).

- «Толстая капля» окрашивается без предварительной фиксации, что приводит к разрушению эритроцитов и выходу из них паразитов и повышает чувствительность метода.

- Тонкий мазок содержит фиксированные эритроциты, располагающиеся в один слой, что позволяет идентифицировать вид возбудителя. При низкой паразитемии исследование только «тонкого мазка» приводит к гиподиагностике.

- Определение уровня паразитемии в толстой капле с подсчетом количества паразитов в 1 мкл крови (метод «крестов») с просмотром 100 полей зрения:

+ 1-10 паразитов в 100 полях зрения (5-50 паразитов в 1 мкл крови);

++ 10-100 паразитов в 100 полях зрения (50-500 паразитов в 1 мкл крови);

+++ 1-10 паразитов в каждом поле зрения (500-5000 паразитов в 1 мкл крови);

++++ более 10 паразитов в каждом поле зрения (более 5000 паразитов в 1 мкл крови);

Уровень паразитемии в 1 мкл крови считается критерием при оценке тяжести.

При наличии клинико-эпидемиологических предпосылок и отрицательном результате показано повторное исследование через 6-12 часов в течение 2 суток. Рекомендуется проводить исследование на пике подъема температуры.

При оформлении результатов паразитологического исследования крови указываются вид возбудителя, возрастные стадии, уровень паразитемии.

- Определение чувствительности паразитов к лекарственным препаратам (по снижению уровня паразитемии).

Препараты крови от лиц с подозрением на малярию исследуют в клинико-диагностической лаборатории медицинской организации с подтверждением результата исследования в территориальной организации санэпидслужбы. Все положительные и 10 % от общего числа просмотренных препаратов направляют для контрольного исследования в территориальную организацию санэпидслужбы, а те, в свою очередь - в вышестоящую организацию санэпидслужбы [6].

2. По экстренным показаниям: быстрые диагностические тесты (RDT, Rapid Diagnostic Tests) с использованием иммунохимических наборов (достоинства – простота и скорость получения результата через 5—15 минут и не требуют использования микроскопа, недостаток - чувствительность и специфичность ниже микроскопического метода, высокая стоимость). Исследуемый материал- кровь (сыворотка/плазма) [7].

3. При подозрении на малярию по клинико-эпидемиологическим показаниям и отрицательных результатах паразитологического исследования проводят:

- ИФА с обнаружением противомаларийных антител классов М и G в сыворотке крови (выявление IgM антител возможно через 4-6 нед. от начала болезни, поэтому этот метод считается эффективным только для скрининга населения в потенциальном очаге) [5].

- ПЦР крови (высокоспецифичный и чувствительный метод: выявление ДНК плазмодиев при крайне низкой субмикроскопической паразитемии и определение внутривидовых различий) [7].

Лекарственные препараты для лечения малярии

Артемизинин, Artemisinin – экстракт травы *Artemisia annua* (разновидность полыни), применяется в Китае для лечения лихорадок в течение более 100 лет. Плохо растворяется в воде и маслах. Его метаболитом в организме является **дигидроартемизинин**. Производные артемизинина – **натрий артесунат** растворим в воде. Выпускают фирмы «Guilin №1 Factory»; «Arengo» (Артенам).

Обладает выраженной паразитоцидной активностью против лекарственно-устойчивого *P.falciparum*. Наиболее активным шизонотоцидным препаратом является дигидроартемизинин. Обладает гематоцидным действием, но лишены активности против гипнозоитов.

Показания: тяжелые случаи тропической полирезистентной малярии.

Противопоказания: не пригодны для целей химиопрофилактики.

Побочные действия: неврологическая токсичность; нарушения походки, речи, удлинение продолжительности комы, увеличивает выраженность судорог, удлиняет интервал Q-T.

Форма выпуска: артесунат в таблетках 50 мг (Китай).

Доксициклина гидрохлорид, Doxycycline (Вибрамицин) - антибиотик, полусинтетическое производное окситетрациклина. Выпускается фирмой «Pfizer», химфармкомбинатом «Акрихин» ОАО. Желтый кристаллический порошок. Медленно растворяется в воде. Быстро всасывается и медленно выделяется из организма. Хорошо проникает в органы и ткани, слабо в спинномозговую жидкость. Принимают после еды. Назначают взрослым и детям старше 8 лет.

Показания: тропическая хлорохин-резистентная малярия, амебиаз, диентамебиаз.

Предосторожности: очень осторожно назначают больным с заболеваниями почек и печени, т.к. возможна кумуляция препарата.

Побочные действия: анорексия, тошнота, рвота, понос, глоссит, стоматит, гастрит, аллергические кожные реакции, отек Квинке и др., отложение препарата в зубной эмали и дентине, кандидоз.

Форма выпуска: в желатиновых капсулах по 50 и 100 мг.

Хранение: список Б. В сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре.

Клиндамицин (Clindamycin) препарат из группы антибиотиков - линкозамидов, обладает широким спектром действия, бактериостатик, связывается с 50S субъединицей рибосомы и ингибирует синтез белка в микроорганизмах.

Побочные действия: диспептические явления, эзофагит, желтуха, нарушение функции печени и почек, гипотония, тромбофлебит, псевдомембранозный колит, нейтропения, эозинофилия, тромбоцитопения, аллергические реакции; макулопапулезная сыпь, крапивница, зуд.

Противопоказания: гиперчувствительность, выраженные нарушения функции печени и почек.

Форма выпуска: капсулы желатиновые 150 мг

Условия хранения: при температуре 15–25 °С.

Мефлохин, Mefloquine (Лариам) - 4-хинолин-метанол, антипротозойный препарат, структурно близок к хинину. Выпускается фирмой «Roche».

Является активным гемашизонтоцидным препаратом при всех формах малярии, включая тропическую, устойчивую к хлорохину и комбинации пириметамин-сульфаниламида. Непригоден для парентерального применения, хорошо всасывается в ЖКТ. Серьезное преимущество - назначение однократной дозы препарата, принимаемой предпочтительно в два приема.

Побочные действия: головокружение, головная боль, тошнота, рвота, понос, боли в животе, анорексия, синусовая брадикардия и аритмия, сыпь, кожный зуд, нарушение координации, помутнение зрения, галлюцинации, судороги, острые психозы. Одновременное назначение хинина может усиливать побочные действия мефлохина.

Противопоказания: нельзя лицам, получающим β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, нельзя работающим на самолетах, с опасным или тяжелым оборудованием.

Форма выпуска: таблетки по 250 мг основания, 8 шт. в упаковке.

Хранение: в хорошо закрытых контейнерах, защищенных от влаги.

Примахина дифосфат, Primachinum Diphosphate - антипротозойный препарат, производное метоксихинолина. Мелкокристаллический порошок, ярко-желтого цвета, горького вкуса, растворим в воде.

Примахин и его аналог хиноцид - единственные препараты, обладающие сильным гипнозоитным действием, что делает их незаменимыми при радикальной терапии и радикальном профилактическом лечении трехдневной малярии с длительной инкубацией, оказывают также выраженное гаметоцитотоксическое действие на половые клетки *P.falciparum*. Применяют во время еды.

Противопоказания: нежелательно назначать беременным, кормящим матерям, а также лицам с недостаточностью глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, при острых инфекционных заболеваниях, в период обострения ревматизма, при заболеваниях кроветворных органов и почек, стенокардии. Нельзя применять одновременно с препаратами, угнетающими кроветворение.

Побочные действия: боли в животе, диспепсия, боли в сердце, метгемоглобинемия, острый внутрисудистый гемолиз с гемоглинурией (при дефиците Г6ФДГ).

Предосторожности: не назначать примахин одновременно с сульфаниламидами, учитывать возможный дефицит Г6ФДГ.

Форма выпуска: таблетки по 3 и 9 мг.

Хранение: список Б. В банках темного цвета.

Хлорохина хлорид или **хлорохина фосфат**, (Делагил, Резохин, Маларекс, Арален) - наиболее широко применяемый противомалярийный препарат. Выпускается фирмами «Sanofi» и другими.

Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок, очень горького вкуса. Легко растворим в воде, очень мало - в спирте.

Показания: основной препарат для лечения и химиопрофилактики лекарственно чувствительной тропической и всех остальных видовых форм малярии. Хорошо всасывается в ЖКТ. Не противопоказан при беременности.

Противопоказания: при тяжелых поражениях сердца, диффузном поражении почек, нарушении функции печени, поражениях кроветворных органов. Нельзя больным с эпилепсией и псориазом.

Побочные действия: дерматит, головокружение, головная боль, тошнота, рвота, шум в ушах, нарушение аккомодации, анорексия, боли в животе, умеренная лейкопения, снижение остроты зрения, мелькание в глазах, отложение пигмента в роговице. Быстрое в/в введение может привести к коллапсу.

Предосторожности: часто проводить общие анализы крови и мочи, следить за функцией печени, периодически - офтальмологические обследования.

Форма выпуска: таблетки по 100 и 150 мг основания, порошок, ампулы по 5 мл 5% раствора.

Хранение: список Б, порошок - в хорошо закрытой таре, защищенной от света; таблетки и ампулы - в защищенном от света месте.

Хинин, Quinine (хинина гидрохлорид, хинина сульфат) - противомалярийный препарат. Белый кристаллический порошок, без запаха, очень горького вкуса. Легко растворим в воде (хинина гидрохлорид) и спирте. Обладает гемашизонтоцидным действием, выраженным тропизмом к кровяным стадиям, питающимся гемоглобином.

Показания: препарат первой линии для лечения полирезистентной тропической малярии, для парентерального применения у больных с непереносимостью перорального приема препаратов.

Побочные действия: шум в ушах, головокружение, рвота, сердцебиение, дрожание рук, бессонница. Эритема, крапивница, маточные кровотечения, гемоглобинурия, лихорадка. При в/в введении возможно падение артериального давления или развитие сердечной аритмии. При в/м введении возможно нарушение стерильности.

Предосторожности: нельзя при идиосинкразии к хинину.

Противопоказания: гиперчувствительность, дефицит ГбФДГ, декомпенсация сердечной деятельности, поздние месяцы беременности.

Формы выпуска: таблетки хинина гидрохлорида по 250 и 500 мг, ампулы хинина дигидрохлорида по 1 мл 50% раствора.

Хранение: в хорошо закрытой таре, защищенной от света.

Правила:

1) При появлении рвоты ранее чем через 30 мин после приема внутрь противомаларийного препарата следует повторно принять ту же дозу. Если рвота возникла через 30-60 мин. после приема таблеток, то дополнительно назначают половину дозы этого препарата.

Приложение 4

Распространение тропической малярии, устойчивой к противомаларийным препаратам

Страна	Отмечена устойчивость к	
	Хлорхину	Мефлохину
Ангола	+	-
Афганистан	+	-
Бангладеш	+	-
Бенин	+	-
Боливия	+	-
Ботсвана	+	-
Бразилия	+	-
Буркина-Фасо	+	-
Бурунди	+	-
Бутан	+	-
Джибути	+	-
Заир	+	-
Замбия	+	-
Зимбабве	+	-
Индия	+	-
Индонезия	+	-
Иран	+	-
Йемен	+	-
Камбоджа	+	+
		(в западных провинциях)
Камерун	+	-
Кения	+	+
Китай	+	-
Колумбия	+	-
Коморские Острова	+	-
Кот-д*Ивуар	+	-
Лаос	+	-
Либерия	+	-
Мавритания	+	-
Мадагаскар	+	-
Малави	+	-
Малайзия	+	-

Мали	+	-
Мьянма (бывшая Бирма)	+	-
Мозамбик	+	-
Намибия	+	-
Непал	+	-
Нигер	+	-
Нигерия	+	-
Оман	+	-
Пакистан	+	-
Папуа-Новая Гвинея	+	-
Перу	+	-
Руанда	+	-
Сан – Томе и Принсипи	+	-
Саудовская Аравия	+	-
Свазиленд	+	-
Сенегал	+	-
Соломоновы острова	+	-
Сомали	+	-
Судан	+	-
Суринам	+	-
Сьерра- Леоне	+	-
Таджикистан	+	-
Таиланд	+	+
		(пограничные с Мьянмой и Камбоджей районы)
Танзания	+	-
Того	+	-
Уганда	+	-
Филиппины	+	-
Французская Гвиана	+	-
Центрально- Африканская Республика	+	-
Чад	+	-
Шри- Ланка	+	-
Экваториальная Гвинея	+	-
Эритрея	+	-
Эфиопия	+	-
Южная Африка	+	-

Растущая устойчивость к противомаларийным препаратам распространяется быстрыми темпами, что подрывает усилия по борьбе с малярией.

Лекарственная устойчивость (резистентность) малярийных паразитов определяется (по Bruce-Chwatt, 1986) как «способность штамма паразита размножаться или выживать в присутствии концентраций препарата, которые в норме разруша-

ют паразитов того же вида или предотвращают их размножение». Такая устойчивость может быть относительной (паразит податлив повышенным дозам, вполне переносимым хозяином) или полной (паразит противостоит максимальным дозам, переносимым хозяином).

При лечении монопрепаратами на основе артемизинина пациенты могут преждевременно прекращать лечение в связи с быстрым исчезновением симптомов малярии. При таком незавершенном лечении в крови у пациентов остаются устойчивые паразиты. Без второго препарата, предоставляемого в качестве компонента комбинированной терапии (как это делается при АКТ), эти устойчивые паразиты выживают и могут быть переданы комару, а затем другому человеку. Поэтому, монотерапия является одной из основных причин распространения устойчивости к артемизинину.

Если устойчивость к артемизинину получит дальнейшее развитие и распространится в другие крупные географические районы, как это случилось ранее с хлорохином и сульфадоксином-пириметамином (СП), последствия для здоровья людей могут быть катастрофическими, так как альтернативных противомаларийных лекарств в ближайшие пять лет не появится.

ВОЗ рекомендует проводить регулярный мониторинг устойчивости к противомаларийным препаратам и поддерживает страны в активизации их усилий в этой важной области работы.

В настоящее время ответ *P.falciparum* на действие противомаларийных препаратов оценивают по 4-бальной шкале по результатам 28-дневного теста *in vivo*:

- S-ответ - полная податливость (чувствительность).
- R-I ответ - близкие рецидивы бесполой паразитемии после временного освобождения крови от паразита.
- R-II ответ - значительное снижение бесполой паразитемии без освобождения крови от паразита у менее чем 25% больных.
- R-III ответ - отсутствие заметного снижения бесполой.

Приложение 5.

Профилактика малярии

Борьба с переносчиками является основным способом снижения уровня передачи малярии на уровне отдельных сообществ. Это единственное мероприятие, которое может снизить передачу малярии с очень высоких уровней практически до нуля. В области личной профилактики малярии первой линией обороны является индивидуальная защита от укусов комаров.

В самых разных условиях эффективны два вида борьбы с переносчиками.

1. Обработанные инсектицидом противомоскитные сетки (ОИС).

Предпочтительным типом ОИС для медико-санитарных программ по распространению являются сетки, пропитанные инсектицидом длительного действия (СИДД). ВОЗ рекомендует обеспечивать охват всех людей, подвергающихся риску

и в большинстве мест. Самым эффективным по стоимости способом достижения этой цели является бесплатное предоставление СИДД с тем, чтобы каждый человек каждую ночь спал под СИДД.

2. Распыление внутри помещений инсектицидов остаточного действия. Распыление инсектицидов остаточного действия внутри помещений (РИОДВП) является самым действенным способом быстрого снижения уровня передачи малярии. Полный потенциал этого мероприятия реализуется при условии, что распыление производится, по меньшей мере, в 80% домов в целевых районах. Распыление внутри помещений эффективно в течение 3-6 месяцев, в зависимости от используемого инсектицида и типа поверхностей, на которые производится распыление. ДДТ может быть эффективным в некоторых случаях в течение 9-12 месяцев.

Схемы личной химиофилактики выезжающих в эндемичные по малярии страны в зависимости от особенностей ситуации в их очагах

Варианты очагов	Препараты	Схемы приема	Типовые страны
Очаги тропической малярии без устойчивости к хлорохину	хлорохин*	300 мг основания (2 таблетки) еженедельно	Гаити, Доминиканская Республика, Центральная Америка северо-западнее Панамского Канала
Очаги тропической малярии с устойчивостью к хлорохину	мефлохин*	250 мг основания еженедельно	Тропическая Африка, Бразилия, Колумбия и др.
Очаги с мультирезистентностью <i>P.falciparum</i>	доксидиклин	100 мг (1 таблетка/капсула) ежедневно	пограничные районы Таиланда с Камбоджей и Мьянмой
Очаги трехдневной малярии	Хлорохин*	300 мг основания (2 табл.) еженедельно	Турция, Ирак, Сирия, Азербайджан
Очаги трехдневной и лекарственно-чувствительной тропической малярии	Хлорохин*	300 мг основания (2 табл.) еженедельно	Мексика, Центральная Америка, Гаити, Доминиканская республика, Парагвай, Аргентина, Таджикистан

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

КОНГО-КРЫМСКАЯ ЛИХОРАДКА

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. **Название протокола:** Конго-Крымская лихорадка

2. **Код протокола:**

3. Код МКБ-10:

A 98.0 – Крымская геморрагическая лихорадка (вызванная вирусом Конго)

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АД	-	артериальное давление
ВГЛ	-	вирусные геморрагические лихорадки
ВСБ	-	водно-солевой баланс
ВСК	-	время свертывания крови по Ли-Уайту
ГС	-	геморрагический синдром
ГШ	-	геморрагический шок
ДВС- синдром	-	синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ИФА	-	иммуноферментный анализ
ККГЛ	-	Крымская-Конго геморрагическая лихорадка
КП	-	Криопреципитат
КТ	-	концентрат тромбоцитов
ОТ-ПЦР	-	полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
ОЦК	-	объем циркулирующей крови
ПВ	-	протромбиновое время
ПОН	-	полиорганная недостаточность
ПТИ	-	протромбиновый индекс
СЗП	-	свежезамороженная плазма
СИЗ	-	средства индивидуальной защиты
Тр	-	Тромбоциты
УЗИ		ультразвуковое исследование
Фг	-	Фибриноген
ЦВД	-	центральное венозное давление
ЭКГ	-	Электрокардиография
ЭМ	-	эритроцитарная масса

5. Дата разработки протокола: 2014 год.

6. Категория пациентов: взрослые.

7. Пользователи протокола: терапевты, врачи общей практики, врачи/фельдшеры скорой медицинской помощи, инфекционисты, анестезиологи-реаниматологи, организаторы здравоохранения.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение:

Крымская–Конго геморрагическая лихорадка (ККГЛ) - острая вирусная природно-очаговая инфекционная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, вызванная вирусом семейства Bunyaviridae, рода *Nairovirus*, характеризующаяся лихорадкой, общей интоксикацией, геморрагическим синдромом и тяжёлым течением [1].

9. Клиническая классификация: [1,2].

I. ККГЛ с геморрагическим синдромом:

Тяжелая форма:

без полостных кровотечений;
с полостными кровотечениями.

Среднетяжелая форма:

без полостных кровотечений;
с полостными кровотечениями.

Легкая форма:

II. ККГЛ без геморрагического синдрома:

среднетяжелая форма;

легкая форма

Выделяют следующие клинические периоды:

- предгеморрагический или начальный;
- геморрагический период соответствует разгару заболевания;
- реконвалесцентный;
- отдаленные последствия ККГЛ.

10. Показания для госпитализации:

Показания для экстренной госпитализации:

- ККГЛ независимо от тяжести и периода течения заболевания.

Обеспечивается максимально щадящая транспортировка, с исключением толчков и тряски. Транспортировка пациента противопоказана в период кровотечений.

Пациента с ККГЛ нужно размещать в боксе с соблюдением правил противозидемического режима для возбудителей I группы патогенности.

Показания для плановой госпитализации: не проводится.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий: – не проводятся

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: не проводятся

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне [3]:

- определение группы крови;
- определение резус-фактора;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- коагулограмма;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, билирубин, АлТ, АсТ);
- анализ кала на скрытую кровь с целью выявления внутрикишечного кровотечения;
- определение антигена вируса(Аg), антител IgM, IgG методом ИФА;
- определение РНК вируса ККГЛ методом ПЦР;
- определение антигена вируса в патологоанатомическом материале иммуногистохимическим методом.

Алгоритм лабораторного тестирования крови (сыворотки) на ККГЛ [3]:

- **1-й образец** берется при госпитализации и тестируется в ПЦР, ИФА Ag (в первые 5 дней болезни) и ИФА IgM1;
- **2-й образец** берется через пять дней после первого образца и тестируется в ПЦР, ИФА IgM2 и IgG1(образцы на IgG желательно забирать до введения иммунной плазмы для достоверной интерпретации результата);
- **3-й образец** берется через пять дней после второго образца и тестируется в ИФА IgM3 и ИФА IgG2.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- УЗИ почек, органов брюшной полости, малого таза;
- ЭКГ;

- Рентгенография органов грудной клетки (с целью диагностики гемоторакса, пневмонии);
- КТ головного мозга при подозрении на ОНМК по геморрагическому типу.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

- сбор жалоб и анамнеза;
- физикальное обследование.

12. Диагностические критерии:

12.1 Жалобы и анамнез, в том числе эпидемиологический

- лихорадка продолжительностью от 1 до 12 дней, в среднем 7-8 дней;
- выраженная головная боль;
- резкая слабость;
- тошнота;
- рвота;
- отсутствие аппетита;
- нарушение сна;
- ломота в теле;
- мышечные боли;
- кровоточивость дёсен;
- геморрагическая энантема на слизистых оболочках;
- петехиальная сыпь;
- кровотечения (носовые, лёгочные, желудочно-кишечные, маточные);
- жидкий стул без патологических примесей в течение 2-3 дней;
- боли в животе.

Анамнез заболевания:

- острое начало заболевания с высокой температурой. Больные указывают дату и нередко час заболевания.

Эпидемиологический анамнез [3]:

- пребывание в эндемичном для ККГЛ регионе;
- укусы клеща или контакт с клещом;
- уход за животными;
- контакт с кровью, шкурами, тканями животных при их разделке, убойе, транспортировке и реализации;

- контакт с кровью больного;
- нахождение на открытой территории (отдых на природе и др.).

12.2 Физикальное обследование:

- гиперемия и одутловатость лица;
- гиперемия верхней части шеи и плечевого пояса (симптом «капюшона»);
- инъекция сосудов склер;
- умеренная гиперемия зева;
- положительные симптомы «щипка», «жгута»;
- формирование постинъекционных гематом;
- геморрагическая сыпь на коже и слизистых в виде петехий с наиболее частой локализацией на верхних и нижних конечностях, в аксиллярных областях, в местах давления одеждой;
- кровоточивость десен или слизистых полости рта;
- кровотечения (носовые, маточные, желудочно-кишечные, почечные, легочные);
- увеличение печени характерно на 3-5 день болезни;
- в разгар заболевания отмечается: брадикардия до 40 в минуту, гипотония, приглушенность сердечных тонов.

12.3 Лабораторные исследования:

Неспецифическая лабораторная диагностика [1,2,4]

Общий анализ крови:

- выраженная лейкопения, лимфоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево до палочкоядерных, тромбоцитопения, умеренная анемия, повышение СОЭ;

Общий анализ мочи:

- в начальном периоде: незначительная альбуминурия, микрогематурия, цилиндрурия;
- в периоде разгара — гематурия.

Коагулограмма:

- При гиперкоагуляции: укорочение тромбинового времени до 10–15 с и времени свёртывания крови; повышение содержания фибриногена в плазме крови до 4,5–8 г/л, увеличение протромбинового индекса до 100–120%.
- При гипокоагуляции: удлинение тромбинового времени до 25–50 с, времени свёртывания крови; снижение содержания фибриногена в плазме крови до 1–2 г/л, снижение протромбинового индекса до 30–60%.

Биохимический анализ крови:

- уменьшение содержания общего белка в сыворотке крови (при профузных кровотечениях), гипоальбуминемия, гипербилирубинемия, повышение активности АлТ и АсТ.

Анализ кала на скрытую кровь:

- положительный при внутрикишечном кровотечении.

Специфическая лабораторная диагностика [3]:

- в периоде разгара: выявление РНК вируса ККГЛ методом ПЦР, антигена вируса или антител IgM методом ИФА;
- в стадии реконвалесценции или недавно перенесенном заболевании, произошедшем в течение нескольких предыдущих месяцев: выявление антител (IgM + IgG);
- при инфекции, перенесенной в течение последних двух лет: высокие титры IgG (при отрицательных IgM);
- при давней инфекции, перенесенной более двух лет назад: низкие титры IgG (при отрицательных IgM).

Критерии стандартного определения случая ККГЛ[3]:

Предположительный случай

Любой пациент, проживающий или находившийся на эндемичной по ККГЛ территории, обратившийся по поводу остро начавшегося заболевания с повышения температура тела, и у него наблюдается как минимум один из следующих клинических признаков:

- сильная головная боль,
- мышечные боли,
- тошнота или рвота,
- боли в животе или диарея,
- положительный симптом жгута,
- и, в период 14 дней до начала заболевания, отмечалось наличие одного из нижеперечисленных факторов риска развития ККГЛ в эпиданамнезе:
- укусы или контакт с клещом,
- уход за животными (выпас, дойка и др.),
- наличие животных, включая собак в домашнем хозяйстве,
- контакт с кровью, шкурами, тканями животных при их разделке, убое, транспортировке и реализации,
- контакт с больным с кровотечением человеком,
- нахождение на открытой территории (работа в поле, отдых на природе и др.),

- работа в лаборатории с кровью, тканями людей/ или животных, или с клещами.

Вероятный случай

Пациент, проживающий или находившийся на эндемичной по ККГЛ территории в период 14 дней до начала заболевания, и соответствующий клиническому описанию предположительного случая ККГЛ, с тромбоцитопенией ниже $150\ 000/\text{мм}^3$ и/или наличием любых геморрагических проявлений:

- петехиальная сыпь;
- кровотечения любой локализации (носовые, десневые, желудочно-кишечные, вагинальные, и др.);
- кровоизлияния;
- положительный симптом жгута.

Подтвержденный случай:

Соответствует определению предположительного или вероятного случая ККГЛ с положительным результатом диагностических тестов образца крови/ткани на ККГЛ:

- выявление РНК в ПЦР или антигена ККГЛ в ИФА;
- выявление антител IgM, IgG методом ИФА;
- выявление антигена в патологоанатомическом материале иммуногистохимическим методом.

12.4 Инструментальные исследования:

УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, возможно наличие свободной жидкости (при гемоперитонеуме);

ЭКГ: признаки ишемии миокарда (при обильных внутренних кровотечениях);

Рентгенография органов грудной клетки: наличие горизонтального уровня жидкости или сгустков в полости плевры (при гемотораксе);

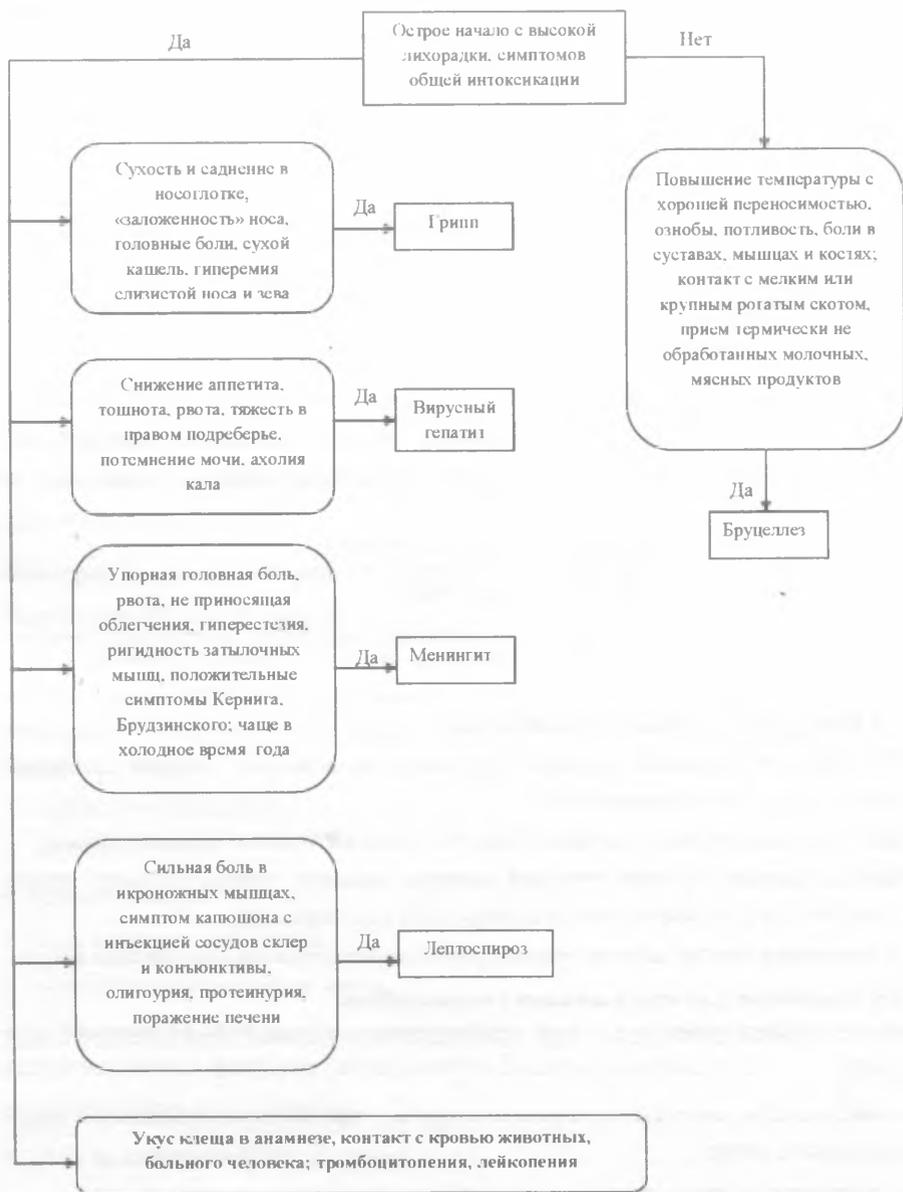
КТ головного мозга: наличие очагов кровоизлияния (при кровоизлияниях в мозг).

12.5 Показания для консультации специалистов:

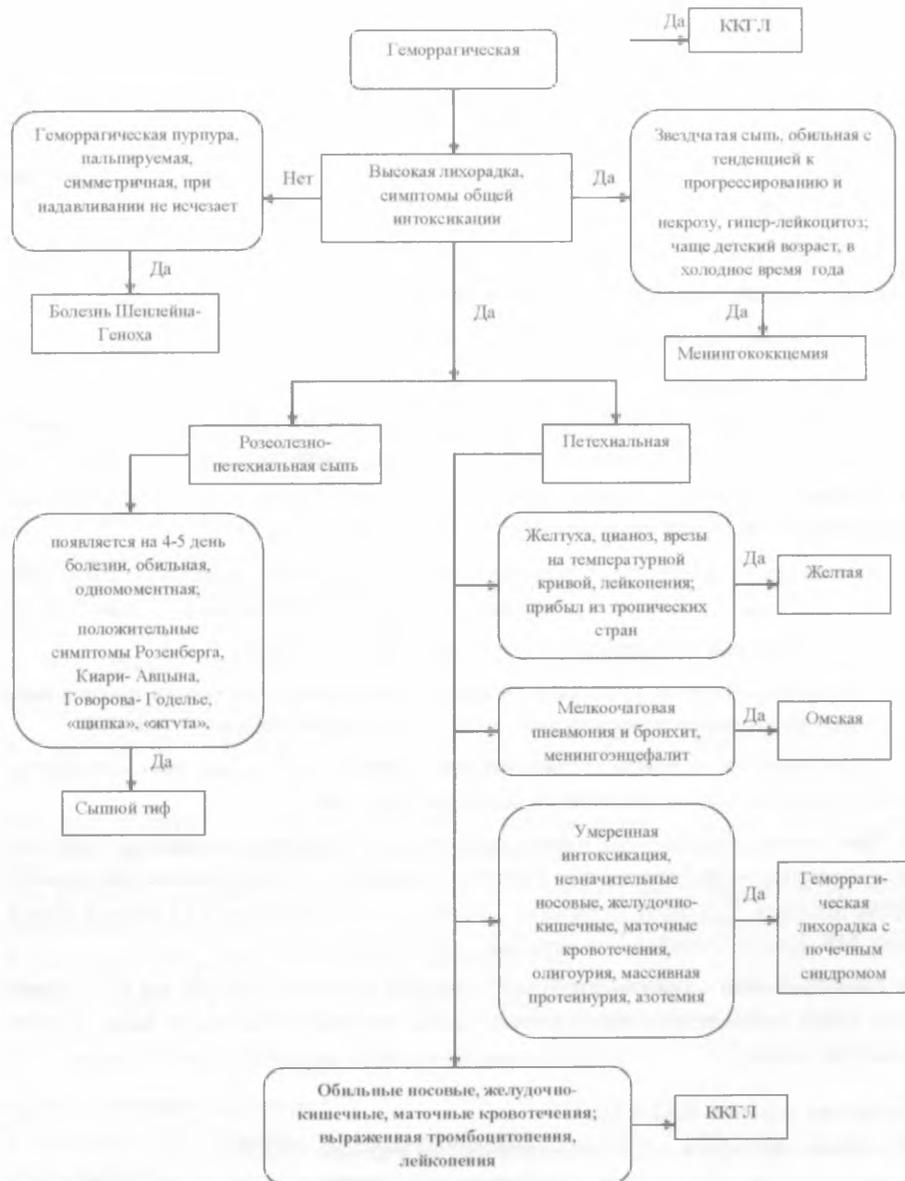
- консультация невролога - при присоединении явлений менингоэнцефалита, ОНМК;
- консультация анестезиолога-реаниматолога - при сердечно-сосудистой недостаточности, шоке;
- консультация кардиолога - при присоединении симптомов миокардита;
- консультация хирурга - при подозрении на перитонит, гемоторакс, гемоперитонеум;
- консультация гинеколога – при беременности, метроррагии.

12.6 Дифференциальный диагноз:

Клинический алгоритм диагностического поиска в предгеморрагическом периоде



Клинический алгоритм диагностического поиска в геморрагическом периоде Конго-Крымской геморрагической лихорадки



13. Цели лечения:

- элиминация возбудителя ККГЛ;
- купирование геморрагического синдрома;
- купирование интоксикации.

14. Тактика лечения:

14.1 Немедикаментозное лечение [1]:

Диета: стол №4

Питание щадящее:

- в периоде кровотечений следует принимать жидкую холодную пищу (супы-пюре, кисели);
- мясные отвары, соки противопоказаны (вводят в рацион после прекращения кровотечений);
- в периоде реконвалесценции показано употребление продуктов, богатых белком.

Режим: строгий постельный в периоде разгара.

14.2 Медикаментозное лечение [2,3,4]:

Этиотропная терапия

- При подозрении на ККГЛ - немедленно начать терапию рибавирином, согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения [6];
- лечение рибавирином более эффективно в первые 5 дней от начала заболевания (период максимальной вирусной нагрузки);
- первый прием препарата составляет 2000 мг однократно (10 капсул), затем 1000 мг каждые 6 часов в течение 4 дней, затем 500 мг каждые 6 часов в течение 5 дней;
- продолжительность терапии составляет не более 10 суток;
- критериями отмены препарата являются регрессия клинических проявлений, нормальные значения лабораторных показателей и температурной реакции.
- своевременное назначение рибавирина (первые 5 дней болезни) определяет благоприятный вариант течения и исход заболевания.
- При лечении беременных и лиц с выявленными противопоказаниями к рибавирину препаратом выбора следует считать интерферон альфа 2b в виде ректальных суппозиторий. Препарат назначают 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в дозе 1 млн. МЕ. Продолжительность терапии - до 10 дней.
- Одновременно с противовирусной терапией введение 100-300 мл (1-2 лечебные дозы) иммунизированной плазмы крови реконвалесценто́в, по возможности в ранние сроки.

Базисная терапия ККГЛ [2]:

Лечебная тактика в предгеморрагическом периоде ККГЛ.

Коррекция объема циркулирующей крови (ОЦК) и водно-солевого баланса (ВСБ):

- инфузии кристаллоидов (0,9% раствор натрия хлорида, раствор Рингера, Три-соль и др.) и 5-10% глюкозированные растворы с добавлением препаратов калия и инсулина в соотношении 1:1;
- объем инфузионной терапии составляет в среднем 30-50 мл/кг/сутки;

- критерии эффективности инфузионной терапии - снижение гематокрита до 36-38%, нормализация гемодинамических показателей (пульс, АД, ЦВД) и почасового диуреза;
- декстраны противопоказаны.

Заместительная терапия:

при гипопротейнемии:

- альбумин 20% - 200-300 мл, внутривенно.

при гипокоагуляции:

- свежезамороженная плазма (СЗП) в дозе 15 мл/кг внутривенно капельно.

Гемостатическая терапия:

- этамзилат по 0,25 г 12,5% раствора через 6 часов внутримышечно/внутривенно;
- менадиона натрия бисульфит 1% - 3 мл 2 раза в сутки внутримышечно (доза определяется с учетом показателя ПТИ, ПВ).

Нутритивная поддержка (в случае невозможности энтерального питания):

парентеральное питание

- аминоклазма 10% Е, до 20 мл/кг в день, со скоростью введения до 1 мл/кг в час;
- нутрифлекс липид эмульсия, 40 мл/кг в день, со скоростью до 2,5 мл/кг в час

Жаропонижающая терапия:

- парацетамол 0,5 г, максимальная разовая доза 1г, максимальная суточная доза -4 г.

Другие препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств или анальгетиков могут спровоцировать кровотечение.

При наличии в анамнезе язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки -ингибиторы водородной помпы или блокаторы H2-гистаминовых рецепторов:

- омепразол 40 мг однократно внутрь,внутривенно;
- фамотидин 40 мг в сутки внутрь, внутривенно.

Лечебная тактика в геморрагическом периоде ККГЛ.

Гемостатическая терапия:

- этамзилат 12,5% раствор, 2-4 мл внутривенно;в суточной дозе 1,0 г с интервалом 4-6 часов.

Заместительная терапия:

- СЗП (суточный объем до 3 л)

первая инфузия СЗП в объеме 15-20 мл/кг струйно;

повторные переливания - при отсутствии эффекта, в тех же объемах, через 4-8 часов [7].

Критерий эффективности переливания СЗП: прекращение кровотечения.

Восполнение ОЦК (в зависимости от объема кровопотери):

- компонентами крови человека,
- объемно-замещающими плазмозаменителями (коллоидами) с предпочтительным введением пентакрахмалов в дозе 15-20 мл/кг в сутки,
- кристаллоидами (в том числе хлорид натрия 10% 4 мл/кг струйно);
- противопоказаны препараты декстрозы и декстраны (полиглюкин, реополиглюкин).

Компоненты крови[7]:

- концентрата тромбоцитов (при снижении уровня тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$):

1 доза КТ на 10 кг массы пациента. Через 24 часа после трансфузии количество тромбоцитов должно превышать критический уровень $20 \cdot 10^9/\text{л}$ или быть выше предтрансфузионного.

Критерии эффективности переливания КТ: прекращение спонтанной кровоточивости, отсутствие свежих геморрагий на коже и видимых слизистых, уменьшение времени кровотечения.

- криопреципитат (**при III стадии ДВС-синдрома** с развитием гипофибриногемии ниже 1,1 г/л с целью коррекции VIII фактора свертывания крови и фибриногена):

1 доза КП на 10 кг массы больного.

Антипротеазная терапия (при кровотечении в объеме 50% и выше, лабораторном подтверждении III стадии ДВС-синдрома):

- аprotинин в дозе до 500 000 – 1 000 000 КИЕ/сут, болюсно.

Ранняя инотропная поддержка:

- добутамином в дозе 1-5 мкг/кг в минуту.

При отсутствии эффекта - сердечные гликозиды (дигоксин 0,25-0,5г внутривенно)

Антибактериальная терапия (при развитии бактериальных осложнений)

полусинтетические пенициллины, цефалоспорины III-IV поколения (с учетом чувствительности возбудителя):

- оксациллин 4-12 г/сут в 4-6 введений
- ампициллин 2-6 г/сут в 4 введения
- цефотаксим 3-8 г/сут в 2-3 введения
- цефтриаксон 1-2 г/сут в 1 введение
- цефтазидим 2-4 г/сут в 2 введения

Специфическая терапия (при тяжелом течении и при уровне тромбоцитов ниже $50 \cdot 10^9/\text{л}$):

- иммуноглобулин человеческий нормальный для внутривенного применения по 0,4 – 1.0 г/кг веса, ежедневно в течение 1 - 5 дней.

Препарат рекомендуется вводить только после остановки кровотечения и купирования ДВС-синдрома.

Необходимо исключить необоснованно назначаемые медицинские манипуляции (эндоскопия, пункции, выскабливание полости матки и т.д.), которые могут привести к дополнительной травматизации кожных покровов и слизистых оболочек и усугубить риск развития кровотечений и формирования обширных гематом.

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне – не проводится.

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

Перечень основных лекарственных средств:

Противовирусные препараты:

- Рибавирин - капсулы 0,1 г; 0,2 г;
- Интерферон человеческий рекомбинантный альфа 2b – суппозитории ректальные 1 млн МЕ.

Базисная терапия:

- 0,9% раствор натрия хлорида 100, 200, 250 и 400 мл
- 10% раствор натрия хлорида 200 мл и 400мл
- Рингер раствор для инфузий, 200 мл и 400мл
- Трисоль раствор для инфузий 200 и 400 мл
- Альбумин 20%- 200 мл
- Гидроксизилкрахмал 6% и 10% растворы для инфузий во флаконах по 250 и 500 мл
- Свежезамороженная плазма (СЗП)
- Иммунизированная плазма реконвалесцентов
- Концентрат тромбоцитов (КТ)
- Криопреципитат
- Этамзилат 5% раствор для инъекций в ампулах по 1 мл и 12,5% по 2 мл
- Менадиона натрия бисульфит 1% раствор в ампулах по 1 мл
- Аprotинин порошок для инъекционных растворов во флаконах и ампулах по 10000 ЕД в комплекте с растворителем
- Добутамин 5% раствор - 5,0 мл в ампулах и 0,5% - 20 мл во флаконах
- Омепразол капсулы 10мг, 20 мг, порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,04 г

- Фамотидин таблетки 10 мг, 20 мг, 40 мг; лиофилизированный порошок для инъекционных растворов в ампулах по 0,02 г в комплекте с растворителем
- Парацетамол таблетки по 0,2 и 0,5 г, суппозитории ректальные 0,25; 0,3 и 0,5 г
- Иммуноглобулин человеческий нормальный для внутривенного применения, 10% раствор в ампулах по 1,3, 5 мл; флаконы по 25 мг.
- Аминоплазмаль 10% Е во флаконах по 500 мл
- Нутрифлекс липид эмульсия в пластиковых контейнерах по 1,2 л
- Оксациллин флаконы по 0,25 г и 0,5 г порошка для приготовления раствора для инъекций
- Ампициллин флаконы по 0,25 г и 0,5 г порошка для приготовления раствора для инъекций
- Цефотаксим флаконы по 0,25г, 0,5г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций
- Цефтриаксон флаконы по 0,25г, 0,5г, 1,0г и 2,0г порошка для приготовления раствора для инъекций
- Цефтазидим флаконы по 0,25г, 0,5г, 1,0г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций

14.3 Другие виды лечения: не проводятся.

14.4 Хирургическое вмешательство:

При ККГЛ противопоказаны любые хирургические вмешательства!

14.5 Профилактические (противоэпидемические) мероприятия:

- своевременное выявление больных ККГЛ, источника инфекции, механизма и условий, способствующих заражению;
- осуществление своевременной лабораторной диагностики ККГЛ;
- усиление эпидемического надзора за соблюдением санитарных правил в стационарах при оказании лечебной помощи больным ККГЛ и выполнении лабораторных исследований;
- формирование у населения навыков гигиенического поведения с целью предотвращения угрозы заражения ККГЛ при пребывании в природных биотопах, при уходе за сельскохозяйственными животными;
- борьба с переносчиками инфекции путем проведения акарицидных обработок сельскохозяйственных животных и природных биотопов.

Профилактика и контроль внутрибольничного инфицирования

- изоляция в боксе пациентов с предположительным, вероятным или подтвержденным случаем ККГЛ и усиление мер внутрибольничного контроля;

- сокращение численности медицинского и немедицинского персонала, имеющего доступ в бокс и контактирующего с пациентом;
- обеззараживание и автоклавирование перед утилизацией выделений больного, постели, одежды, использованной больным, одноразового медицинского инструментария (согласно Санитарным правилам «Санитарно-эпидемиологические требования к объектам здравоохранения» утвержденной Постановлением Правительства РК от 17.01.2012 года № 87).
- дезинфекция с использованием хлорсодержащих растворов поверхностей в палате.
- использование средств индивидуальной защиты персоналом, контактирующим с больным.

Рекомендации к средствам индивидуальной защиты (СИЗ) [3]

Категории лиц, которые должны использовать СИЗ:

- врачи, средний и младший медицинский персонал, обеспечивающий уход за пациентами с подозрением (вероятные и подтвержденные случаи) на ККГЛ,
- весь вспомогательный персонал, задействованный в уборке изолированной комнаты, обработке зараженных вещей и оборудования, стирке вещей, а также в сборке и утилизации инфицированных отходов,
- весь лабораторный персонал, задействованный в исследовании анализов пациентов или в уборке и дезинфекции лабораторного оборудования,
- похоронная группа,
- члены семей, которые напрямую контактировали с пациентами, заболевшими ККГЛ.

Перечень СИЗ, которые необходимо носить в изолированном отсеке медицинской организации:

- защитный хирургический костюм или пижама, тонкие перчатки (внутренний слой одежды);
- халат (хирургический или одноразовый халат с длинными рукавами и манжетами), резиновая обувь или пластиковые бахилы, пластиковый фартук поверх двух слоев одежды, вторая пара тонких или толстых перчаток (внешний слой одежды);
- высокоэффективный воздушный фильтр (N95) или другая биологически безопасная маска (или хирургическая маска), хлопчатобумажный головной убор, чистые очки или незапотевающие защитные очки;
- защитный щиток для лица (при проведении манипуляций в лаборатории, а также клиницистам при контакте с больным в геморрагический период заболевания CDC) [8].

14.6 Дальнейшее ведение:

Правила выписки:

Выписку больных проводят не ранее 21 суток от начала заболевания при удовлетворительном состоянии больного, нормализации температуры тела и лабораторных показателей (гемограммы, коагулограммы, количества тромбоцитов), отсутствии осложнений.

Примерные сроки нетрудоспособности после выписки составляют: при лёгкой форме – 7-10 суток; среднетяжёлой – 10-14 суток; тяжёлой – 15-30 суток.

Диспансерному наблюдению подлежат все реконвалесценты ККГЛ:

- срок наблюдения для переболевших лёгкой формой ККГЛ - 3 месяца, среднетяжёлой и тяжёлой - 12 месяцев;
- наблюдение проводит инфекционист, а при его отсутствии — участковый терапевт;
- первое контрольное обследование с клиническим определением гемограммы, уровня мочевины, креатинина, билирубина, общего белка и альбумина, активности АлТ и АсТ проводят через 1 месяц после выписки из стационара; последующие обследования - через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Рекомендации:

- полноценное питание с исключением раздражающей острой пищи, спиртных напитков;
- обильное питьё (настой шиповника, щёлочные минеральные воды, отвары трав с мочегонными свойствами);
- соблюдение физического режима с исключением тяжёлой физической работы, переохлаждения, посещения бани, сауны, занятий спортом (в течение 6-12 месяцев);
- приём общеукрепляющих лекарственных средств, адаптогенов, поливитаминов (Аевит, Дуовит, Мульти-Табс);
- использование контрацептивных средств реконвалесцентам (мужчинам и женщинам) не менее чем в течение 7 месяцев после лечения рибавирином.

15. Индикаторы эффективности лечения:

- купирование геморрагического синдрома;
- купирование признаков интоксикации;
- купирование осложнений (при их наличии).

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков:

1) Кошерава Бахыт Нургалиевна – доктор медицинских наук, главный внештатный инфекционист МЗиСР РК, РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», профессор, проректор по клинической работе и непрерывному профессиональному развитию.

- 2) Абуова Гульжан Наркеновна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия», и.о. профессора, заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии.
- 3) Ихамбаева Айнур Ныгымановна – АО «Медицинский университет Астана», врач - клинический фармаколог, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

18. Рецензенты:

Дуйсенова Амангуль Куандыковна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных и тропических болезней РГП на ПХВ «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова».

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/ лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

- 1) Инфекционные болезни: национальное руководство/Под ред. Н.Д.Юшука, Ю.Я.Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 1056 с. – (Серия «Национальные руководства»).
- 2) Крымская-Конго геморрагическая лихорадка (клиника, диагностика, лечение, организация медицинской помощи): методическое пособие для врачей инфекционистов, реаниматологов, врачей общей практики. – Ставрополь, 2007.
- 3) Приложение 1 к приказу Председателя Комитета государственного санитарно-эпидемиологического надзора МЗ РК от 28.03.2013 г. №84 «Протокол исследования системы эпидемиологического надзора и профилактического лечения Конго-Крымской геморрагической лихорадки»
- 4) Конго-Крымская геморрагическая лихорадка. Учебное методическое пособие. Ростов-на-Дону, 2009г.
- 5) С.А.Амиреев, Т.А.Муминов, В.П.Сергиев, К.С.Оспанов Стандарты и алгоритмы мероприятий при инфекционных и паразитарных болезнях, 2 том. Алматы, 2008г.
- 6) WHO Model Formulary 2008/Editors, Mark C. Stuart, Maria Kouimtzi, Suzanne R. Hill, 176-178
- 7) Приказ МЗ РК №666 от 06.11.2009г. «Об утверждении Номенклатуры, Правил заготовки, переработки, хранения, реализации крови и ее компонентов, а также Правил хранения, переливания крови, ее компонентов и препаратов».
- 8) Ministry of Health [MoH]-Government of Pakistan, National Institute of Health [NIH], Islamabad, and World Health Organization [WHO]. Guidelines for Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) [online]. MoH, NIH, WHO; 2005 Dec. Available at: http://www.whopak.org/pdf/guidelines_for_CCHF.pdf

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

КОРЬ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Корь

2. Код протокола:

3. Код МКБ-Х:

B05 Корь

B05.0 Корь, осложненная энцефалитом

B05.1 Корь, осложненная менингитом

B05.2 Корь, осложненная пневмонией

B05.3 Корь, осложненная средним отитом

B05.4 Корь с кишечными осложнениями

B05.8 Корь с другими осложнениями

B05.9 Корь без осложнений

4. Сокращения, используемые в протоколе:

ИФА – иммуноферментный анализ

КЭПК – корь, эпидемический паротит, краснуха

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиограмма

Ig M – иммуноглобулины класса M

RW – Реакция Вассермана

5. Дата разработки протокола: 2014 год.

6. Категория пациентов: взрослые, беременные.

7. Пользователи протокола: терапевты, врачи общей практики, инфекционисты, аллергологи, неврологи, акушеры-гинекологи, врачи/фельдшеры скорой медицинской помощи.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. **Определение:** Корь – высоко контагиозное острое вирусное инфекционное заболевание с воздушно-капельным механизмом передачи, вызываемое РНК-содержащим вирусом кори. Протекает с характерной лихорадкой, катаральным воспалением слизистых оболочек глаз, носоглотки и верхних дыхательных путей, специфическими высыпаниями на слизистой оболочке рта и пятнисто-папулезной сыпью на коже [1]

9. Клиническая классификация: [2]

По типу:

- типичная;
- атипичная (митигированная, абортивная, стертая, бессимптомная, гипертоксическая).

По клиническому периоду кори:

- катаральный период;
- период высыпаний;
- период пигментации.

По степени тяжести:

- легкая;
- среднетяжелая;
- тяжелая.

По течению:

- гладкое;
- негладкое (с осложнениями, с наслоением вторичной инфекции, с обострением хронических заболеваний).

10. Показания для госпитализации [3,4,5,6]:

Показания для плановой госпитализации: не проводится.

Показания для экстренной госпитализации:

- тяжелые, среднетяжелые формы кори;
- корь с сопутствующими субкомпенсированными/декомпенсированными хроническими заболеваниями;
- корь у беременных.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1 Основные диагностические исследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- определение специфических Ig M в сыворотке крови методом ИФА с коревым антигеном (5-7-й день болезни);

Забор материала для исследования проводится медицинским работником при посещении больного на дому.

11.2 Дополнительные диагностические исследования, проводимые на амбулаторном уровне: не проводятся.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: не проводится.

11.4 Основные диагностические исследования, проводимые на стационарном уровне:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи.

11.5 Дополнительные диагностические исследования, проводимые на стационарном уровне:

- ПЦР-определение РНК вируса кори в крови (с целью верификации диагноза);
- коагулограмма (при геморрагическом синдроме);
- спинномозговая пункция (при подозрении на менингит, энцефалит);
- рентгенография органов грудной клетки (с целью исключения пневмонии);
- ЭКГ.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: не проводятся.

12. Диагностические критерии [8,9,10]:

12.1 Жалобы:

- повышение температуры до 38-39⁰ С;
- головная боль;
- слабость, вялость, недомогание;
- насморк, чиханье, выделение обильного серозного носового секрета;
- чувство саднения в дыхательных путях;
- охриплость голоса;
- грубый кашель;
- слезотечение, светобоязнь;
- высыпания на коже.

Анамнез [9,10]:

- острое начало;
- цикличное течение заболевания с выраженными катаральными явлениями в первые дни болезни, высыпаниями с 4-5 дня болезни;
- контакт с лабораторно-подтвержденным случаем кори за 7-18 дней до появления симптомов заболевания.

12.2 Физикальное обследование:

В катаральном периоде (продолжительность периода 3-4 дня)

- нарастающий катаральный синдром (кашель, ринит, конъюнктивит, слезотечение, светобоязнь, блефароспазм);
- коревая энантема: красные неправильной формы пятна на слизистой оболочке мягкого, отчасти твердого неба;
- пятна Бельского-Филатова-Коплика (в конце периода) на слизистой оболочке щек против малых коренных зубов, реже – на слизистой оболочке губ, десен.

В периоде высыпания:

- повторный подъем температуры;
- этапное появление сыпи за ушами, на лице, в течение суток с распространением на шею, верхнюю часть груди, на 2-й день экзантема распространяется на туловище, на 3-й день на проксимальные отделы конечностей;
- сыпь макуло-папулезная с тенденцией к слиянию и переходом в пигментацию при угасании;
- интоксикация, катаральные явления со стороны слизистых оболочек дыхательных путей и конъюнктивы глаз (насморк, кашель, слезотечение, светобоязнь) усиливаются;
- пятна Бельского-Филатова-Коплика сохраняются в начале периода, затем исчезают;
- явления трахеобронхита;
- приглушение сердечных тонов, артериальная гипотензия.

В периоде пигментации:

- сыпь угасает в той же последовательности, что и появляется, оставляя пигментацию.

12.3 Лабораторные исследования:

ОАК:

- в катаральном периоде – лейкопения, нейтропения;
- в периоде высыпания – лейкопения, эозинопения, тромбоцитопения;
- в случае развития бактериальных осложнений – лейкоцитоз, нейтрофилез, лимфоцитопения.

ОАМ: протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия.

Серологический метод диагностики (определение специфических Ig M в сыворотке крови методом ИФА с коревым антигеном):

- выявление специфических антител класса IgM (за исключением случаев, когда образование IgM было вызвано вакцинацией) в сыворотке крови.

ПЦР: обнаружение РНК вируса кори в крови.

12.4 Инструментальные исследования:

- Рентгенография органов грудной клетки (признаки усиления легочных корней);
- ЭКГ (признаки диффузного поражения миокарда).

12.5 Показания для консультации узких специалистов:

- консультация оториноларинголога (при остром среднем отите, гайморите, фронтите);
- консультация окулиста (при блефарите, иридоциклите);
- консультация невролога (при энцефалите, менингите);
- консультация акушера-гинеколога (при кори у беременных).

12.6 Дифференциальный диагноз:

Таблица 1. Дифференциальная диагностика кори

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КОРИ

Таблица

Симптомы	Скарлатина	Псевдо-туберкулез	Корь	Краснуха	Менингокок-цемия	Ветряная оспа
Наличие продрома	нет	нет	есть, 3-4 дня	отсутствует или 1-2 дня	нет	Отсутствует
Температура тела	фебрильная 3-5 дней	фебрильная 4-6 дней	субфебрильная 3-4 дня, затем фебрильная 3 дня	нормальная или субфебр. 2-3 дня	фебрильная 5-7 дней	субфебрильная или фебрильная 3-5 дней
Катар верхних дыхательных путей	отсутствует	выражен	выражен	слабо выражен	отсутствует	Отсутствует
Ангина	характерна (катаральная, лакунарная, некротическая)	катаральная	катаральная	отсутствует	отсутствует	Отсутствует
Конъюнктивит	отсутствует	склерит	характерен	очень редко	отсутствует	Отсутствует
Интоксикация	выражена умеренно, сохраняется 3-5 дней	выражена умеренно	сильно выражена сохраняется 6-8 дней	выражена слабо или отсутствует	сильно выражена, сохраняется 3-5 дней	слабо выражена, сохраняется 3-5 дней
Время появления сыпи	на 1-2 день	На 2-3 день	на 4-5 день	На 1-2-й день	на 1-2 день	на 1 день
Продолжительность нарастания сыпи	1 день	1-2 дня	3 дня этапно: лицо-туловище-конечности	1-2 дня	1-2 дня	3-5 дней толчкообразно
Характер сыпи	точечная, в местах скопления –петехиальная, на гиперемизированном фоне	точечная, в местах скопления –петехиальная, на гиперемизированном фоне	пятнисто-папулезная, склонная к слиянию	преимущественно пятнистая	геморрагическая, неправильной формы, с центральным некрозом	«ложный полиморфизм»: пятно-папула-везикула-корочка
Преимущественная локализация сыпи	естественные складки, боковые поверхности туловища, сгибательные поверхности конечностей: отсутствие в области носогубного треугольника	симптомы «капюшона», «перчаток», «носов»	излюбленной локализации нет	наибольшее количество в области ягодиц, разгибательных поверхностей конечностей	преимущественно в области ягодиц, ног	излюбленной локализации нет

Пигментация	отсутствует	отсутствует	характерна	отсутствует	отсутствует	Отсутствует
Шелушение	Крупнопластинчатое на ладонях, подошвах, отрубевидное на туловище	Крупнопластинчатое на ладонях, подошвах, отрубевидное – на туловище	отрубевидное	отсутствует	отсутствует	Отсутствует
Энантема	точечная, розового цвета на мягком и твердом небе, появляется одновременно с экзантемой	Пятнистая энантема на слизистой рта	1) на слизистой щек, десен, губ – белесоватые папулы: пятна Бельско-го-Филатова-Коп-лика, появл. на 2-3 день болезни, сохр. 2-3 дня 2) на слизистой тв. и мяг. неба – розо-вые пятнышки, появляются одновременно с экзантемой	может быть на слизистой оболочки мягкого и твердого неба, появляются одновременно с экзантемой	отсутствует	эрозии на слизистой ротовой полости
Состояние языка	обложенный первые 1-2 дня, затем «малиновый»	с 1-2 дня обложен белым налетом, к 5-7 дню очищается	без особенностей	без особенностей	без особенностей	без особенностей
Поражение ССС и других органов	1-я нед. - симпатич. фаза: тахикардия, склонность к повышению АД; 2-я нед.-вагус –фаза; брадикардия, сниж. АД, расшир. границ сердца	диарея, непродолжительная желтуха, реактивный гепатит, артралгии,	без особенностей	без особенностей	частое развитие инфекционно-токсического шока, гнойного менингита	без особенностей
Лимфатические узлы	увеличение подчелюстных ЛУ	увеличение периферических ЛУ	без особенностей	увеличение затылоч. и заднешейных ЛУ	без особенностей	без особенностей

13. Цели лечения:

- купирование симптомов интоксикации;
- профилактика осложнений.

14. Тактика лечения

14.1 Немедикаментозное лечение.

Режим:

- постельный (в течение всего периода лихорадки);
- палатный (при нормализации температуры).

Диета: стол № 13.

Обильное теплое питье. Молочно-растительная диета.

14.2 Медикаментозное лечение.

Этиотропная терапия:

- инозин пранобекс 500 мг, по 2 таблетки 3-4 раза в день, курс лечения 10 дней;
- интерферон альфа-2b 500 000 МЕ, по 1 свече 2 раза в сутки per rectum, курс лечения 10 дней.

Патогенетическая терапия:

Детоксикационная инфузионная терапия:

- раствор декстрозы 5% - 500,0;
- раствор натрия хлорида 0,9% - 400,0;
- сорбитола 20,00 г, натрия лактата 1,90 г (в пересчете на 100% вещество), натрия хлорида 0,60г, кальция хлорида 0,01г (кальция хлорида гексагидрата, в пересчете на сухое вещество), калия хлорида 0,03г, магния хлорида 0,02 г (магния хлорида гексагидрата, в пересчете на сухое вещество) 400,0;
- сорбитола 6,00 г, натрия лактата 1,90 г (в пересчете на 100% вещество), натрия хлорида 0,60г, кальция хлорида 0,01г (кальция хлорида гексагидрата, в пересчете на сухое вещество), калия хлорида 0,03г, магния хлорида 0,02г (магния хлорида гексагидрата, в пересчете на сухое вещество) 400,0;

С десенситизирующей целью:

- лоратадин 10 мг по 1 таблетке в день 3-5 дней,

или хлоропирамин 25 мг по 1 таблетке 2-3 раза в день 3-5 дней,

или хлоропирамин 20мг в ампулах по 1,0 в/м 1-2 раза в день 1-2 дня.

С ангиопротективной целью:

- аскорбиновая кислота 200мг по 1 таблетке 3 раза в день, курс 10 дней,
- кальция глюконат 500 мг по 1 таблетке 3 раза в день, курс 10 дней,

или этамзилат 250 мг по 1 таблетке 2-3 раза, 10 дней.

Для стимуляции процессов регенерации и эпителизации:

- раствор ретинола в масле, 10 мл во флаконе, 50000 МЕ в сутки внутрь через 10-15 минут после еды.

Симптоматическая терапия:

При лихорадке:

- диклофенак 75 мг/2 мл, 75мг/3 мл в ампулах в/м,
или парацетамол 500 мг по 1 таблетке с интервалом не менее 4 часов.

При затрудненном носовом дыхании:

- раствор нафазолина 0,1% по 1-3 капли интраназально 3-4 раза в день, курс не более 5 дней.

При конъюнктивите:

- раствор сульфацила натрия 30% по 2 капли 3 раза в день в каждый глаз, курс 3-5 дней;

При кашле:

- амброксол 30 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки, до угасания клинических симптомов.

При геморрагическом синдроме с ангиопротективной и гемостатической целью:

- этамзилат 250 мг/2мл в ампулах - 10-20 мг/кг в/м или в/в, суточная доза, разделенная на 3-4 приема, до исчезновения риска кровотечения.

При бактериальных осложнениях антибактериальные средства:

- амоксициллин+клавулановая кислота 500/125 мг, 875/125 мг по 1 таблетке 2-3 раза в день, курс 7-10 дней;
- цефазолин порошок для приготовления раствора для инъекций во флаконе 1г, 2г 2-3 раза в сутки в/м, в/в, курс 7-10 дней;
- цефтриаксон порошок для приготовления раствора для инъекций во флаконе 1г, 2г 2-3 раза в сутки в/м, в/в, курс 7-10 дней.

При осложнениях со стороны центральной нервной системы:

- глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон) из расчета 2 мг/кг (внутривенно/внутримышечно);
- диуретики (фуросемид 10мг/мл в ампулах по 2 мл в/м, в/в).

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Основные лекарственные средства, имеющие 100% вероятность применения:

- аскорбиновая кислота, таблетки 200 мг;
- кальция глюконат, таблетки 500 мг;
- парацетамол, таблетки 500 мг.

Дополнительные лекарственные средства, имеющие менее 100% вероятности применения:

- лоратадин, таблетки 10 мг;
- хлоропирамин, таблетки 25 мг, ампулы 20 мг/мл;
- амброксол, таблетки 30 мг.

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

Основные лекарственные средства, имеющие 100% вероятность применения:

- раствор декстрозы 5%, флаконы по 500 мл;
- раствор натрия хлорида 0,9%, флаконы по 400 мл;
- лоратадин, таблетки 10 мг;
- хлоропирамин, таблетки 25 мг, ампулы 20 мг/мл;
- аскорбиновая кислота, таблетки 200 мг;
- кальция глюконат, таблетки 500 мг;
- диклофенак, ампулы 75 мг/2 мл, 75мг/3 мл;
- парацетамол, таблетки 500 мг;
- амброксол, таблетки 30 мг.

Дополнительные лекарственные средства, имеющие менее 100% вероятности применения:

- инозин пранобекс, таблетки 500 мг;
- интерферон альфа-2b, суппозитории ректальные 150 000МЕ, 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ; 3 000 000 МЕ.
- сорбитола 20,00 г, натрия лактата 1,90 г (в пересчете на 100% вещество), натрия хлорида 0,60г, кальция хлорида 0,01г (кальция хлорида гексагидрата, в пересчете на сухое вещество), калия хлорида 0,03г, магния хлорида 0,02г (магния хлорида гексагидрата, в пересчете на сухое вещество) 400,0;
- сорбитола 6,00 г, натрия лактата 1,90 г (в пересчете на 100% вещество), натрия хлорида 0,60 г, кальция хлорида 0,01г (кальция хлорида гексагидрата, в пересчете на сухое вещество), калия хлорида 0,03г, магния хлорида 0,02г (магния хлорида гексагидрата, в пересчете на сухое вещество) 400,0;
- этамзилат, ампулы 250 мг/2мл;
- раствор сульфацила натрия, флакон 30%/10 мл;
- раствор ретинола в масле, флакон 50000 МЕ, 10 мл
- раствор нафазолина, флакон 0,1%/10мл;
- амоксициллин+клавулановая кислота, таблетки 500/125 мг, 875/125 мг;
- цефазолин порошок для приготовления раствора для инъекций, флакон 1г, 2 г;
- цефтриаксон порошок для приготовления раствора для инъекций, флакон 1г, 2г;

- преднизолон, ампулы 30 мг/мл, 25 мг/мл;
- фуросемид, ампулы 10мг/мл по 2,0 мл.

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи:

- диклофенак, ампулы 75мг/2мл, 75мг/3 мл в/м.

14.3. Другие виды лечения:

- гигиенический уход за кожей, слизистыми оболочками полости рта, глаз, туалет носа, ушей.

14.4. Хирургические вмешательства: не проводятся.

14.5. Профилактические мероприятия [9,10].

Изоляция больного до 5 дня от момента появления сыпи.

Разобщение непривитых контактных лиц с 8 дня инкубации до 17 дней, контактных, подвергшихся пассивной иммунизации, до 21 дня.

Иммунизация конаттных лиц в эпидемических очагах в возрасте до 25 лет (не привитых, без данных о прививке или привитых одной дозой):

- живой комбинированной вакциной КЭПК;
- живой моновалентной вакциной против кори.

При наличии противопоказаний вводят специфический противокоревой иммуноглобулин.

Экстренная профилактика нормальным иммуноглобулином человека проводится беременным в первые 5 дней после контакта с больным корью.

14.6. Дальнейшее ведение:

Пациенты, переболевшие корью, диспансерному наблюдению не подлежат.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

- клиническое выздоровление;
- нормализация лабораторных показателей;
- отсутствие и купирование осложнений.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Кошеров Бахыт Нургалиевна – доктор медицинских наук, РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», профессор, проректор по клинической работе и непрерывному профессиональному развитию.

2) Ким Антонина Аркадьевна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии.

3) Ихамбаева Айнур Ныгымановна – АО «Медицинский университет Астана» врач-клинический фармаколог, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствуют.

18. Рецензенты: Дуйсенова Амангуль Куандыковна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных и тропических инфекций РГП «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова».

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики и/или лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы

- 1) Юшук Н.Д.; ред. Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни: Нац. рук-во / ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.-1056 с.
- 2) Кулмагамбетов И.Р., Алиханова К.А. Классификации заболеваний: Гласир, 2009.-Т.2.-458 с.
- 3) Всемирная организация здравоохранения: Корь. Информационный бюллетень № 286. Февраль 2013 г.
- 4) Руководство по инфекционным болезням / Ред. - член-корр. РАМН проф. Ю.В. Лобзин - СПб.: Фолиант, 2000. – 936 с.
- 5) Effects of interleukin-12 and interleukin-15 on measles-specific T-cell responses in vaccinated infants / H.A. Gans, L.L. Yasukawa, C.Z. Zhang et al. // *Viral Immunology*. - 2008. - V. 21, N 2. -P. 163-172.
- 6) Ferreira C.S.A. Measles virus: early infection, progression and pathogenesis in a transgenic mouse model / C.S.A. Ferreira // <http://repositorio.ul.pt/handle/10451/2004>.
- 7) *Infectious Diseases* / Edited by S.L. Gorbach, J.G. Barlett, N.R. Blacklow. - Lippincott Williams Wilkins. A Wolters Kluwer Company. - Philadelphia, Baltimore, N.Y., London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo. - 2004. - 10000 p.
- 8) Амиреев С.А., Муминов Т.А., Черкасский Б.Л., Оспанов К.С. Стандарты и алгоритмы мероприятий при инфекционных болезнях. Практическое руководство. Том 1., Алматы, 2007 г.- 595 с.
- 9) Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 апреля 2007 года № 264 «О совершенствовании эпидемиологического надзора за заболеваемостью корью, краснухой, врожденной краснушной инфекцией и эпидемическим паротитом».
- 10) Приказ № 450 «Об утверждении плана мероприятий по элиминации кори, краснухи и профилактике синдрома врожденной краснухи в Республике Казахстан на 2012-2015 годы».

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

БОЛЕЗНЬ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ЭБОЛА

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Болезнь, вызванная вирусом Эбола

2. Код протокола:

3. Код МКБ-10:

A98.4. Болезнь, вызванная вирусом Эбола

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АД	-	артериальное давление
ВГЛ	-	вирусные геморрагические лихорадки
ВСБ	-	водно-солевой баланс
ВСК	-	время свертывания крови по Ли-Уайту
ГС	-	геморрагический синдром
ГШ	-	геморрагический шок
ДВС- синдром	-	синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ИФА	-	иммуноферментный анализ
БВВЭ	-	Болезнь, вызванная вирусом Эбола
КП	-	Криопреципитат
КТ	-	концентрат тромбоцитов
ОТ-ПЦР	-	полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
ОЦК	-	объем циркулирующей крови
ПВ	-	протромбиновое время
ПОН	-	полиорганная недостаточность
ПТИ	-	протромбиновый индекс
СЗП	-	свежезамороженная плазма
СИЗ	-	средства индивидуальной защиты
Тр	-	Тромбоциты
УЗИ	-	ультразвуковое исследование

- Фг - Фибриноген
ЦВД - центральное венозное давление
ЭКГ - Электрокардиография
ЭМ - эритроцитарная масса

5. Дата разработки протокола: 2014 год.

6. Категория пациентов: взрослые.

7. Пользователи протокола: инфекционисты, анестезиологи-реаниматологи.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение:

Болезнь, вызванная вирусом Эбола (БВВЭ) или лихорадка Эбола – это острая зоонозная высоко контагиозна особоопасная вирусная инфекционная болезнь, с разнообразными механизмами и путями передачи возбудителя, характеризующаяся тяжелым течением, выраженным геморрагическим синдромом, высоким уровнем летальности (до 90%) (2)

9. Клиническая классификация БВВЭ: не разработана

10. Показания для госпитализации:

Показания для экстренной госпитализации:

БВВЭ независимо от тяжести и периода течения заболевания.

Показания для плановой госпитализации: не проводится.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне: не проводятся

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне: не проводятся

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: не проводятся.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне [3]:

- определение группы крови;
- определение резус-фактора;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;

- коагулограмма;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, билирубин, АлТ, АсТ).

Специфическая лабораторная диагностика [1,3]:

- реакция сывороточной нейтрализации;
- полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР).

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- УЗИ почек, органов брюшной полости, малого таза;
- ЭКГ;
- рентгенография органов грудной клетки (с целью диагностики гемоторакса, пневмонии).

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

- сбор жалоб и анамнеза.

12. Диагностические критерии (1,2,4,5):

12.1 Жалобы:

- повышение температуры до 38-39°C;
- сильная головная боль;
- слабость, вялость, недомогание;
- тошнота, неукратимая рвота;
- боли в горле;
- диарея;
- артралгия, миалгия;
- сухой кашель;
- высыпания на коже;
- кровотечение из носа, влагилица, кровавая рвота;

Анамнез (2,5):

- острое начало;
- пребывание в эндемичной зоне в течение одной недели до начала болезни (страны Африки);
- медицинский персонал при уходе за больным;
- лица, бывшие в тесном контакте с больным;
- участие в похоронах или погребальных обрядах больного;

- контакт с кровью или биологическими жидкостями (калом, рвотными массами, мочой, слюной, грудным молоком, спермой) больного
- персонал, занимающийся отловом, транспортировкой обезьян и уходом за ними в период карантина.

12.2 Физикальное обследование:

Начальный период

- лихорадка до 39-40;
- головная боль;
- артралгии;
- выраженная слабость;
- анорексия;
- боли в животе;
- сухость слизистых оболочки глотки, ощущение «(веревки в горле)»;
- тошнота, рвота.

Разгар болезни:

- неукротимая рвота;
- диарея;
- боли в животе;
- сухой кашель;
- сыпь;
- нарушение функций почек, печени и других органов;
- кровотечения из носа, влагалища, из десен, кровь в кале, кровавая рвота;
- петехии, экхимозы;
- признаки дегидратации;
- признаки шока, ДВС синдрома.

Период реконвалесценции: до 2-3 месяцев

- снижение массы тела;
- астенизация;
- анорексия.

Прогноз заболевания - летальность достигает от 50% до 90%.

Основные причины летальности:

- кровотечение;

- интоксикация;
- гиповолемический шок;
- инфекционно-токсический шок.

12.3 Лабораторные исследования [1,2,4]:

Общий анализ крови: лимфоцитоз, выраженная тромбоцитопения, снижение гемоглобина и эритроцитов;

Общий анализ мочи:

- начальный период: умеренная альбуминурия, микрогематурия, цилиндрия;
- период разгара: гематурия.

Коагулограмма:

- при гиперкоагуляции: укорочение тромбинового времени до 10–15 с и времени свёртывания крови; повышение содержания фибриногена в плазме крови до 4,5–8 г/л, увеличение протромбинового индекса до 100–120%;
- при гипокоагуляции: удлинение тромбинового времени до 25–50 с, времени свёртывания крови; снижение содержания фибриногена в плазме крови до 1–2 г/л, снижение протромбинового индекса до 30–60%);

Биохимический анализ крови: уменьшение содержания общего белка в сыворотке крови (при профузных кровотечениях), гипоальбуминемия, гипербилирубинемия, повышение активности АлТ и АсТ.

Анализ кала на скрытую кровь: положительный (при внутрикишечном кровотечении).

Серологический метод диагностики (определение специфических Ig M в сыворотке крови методом ИФА):

- выявление специфических антител класса IgM в сыворотке крови.

Определение РНК вируса в крови методом ПЦР с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР) : результат положительный.

Образцы, взятые у пациентов, представляют чрезвычайно высокую биологическую опасность; лабораторное тестирование неинaktivированных образцов следует проводить в условиях максимальной биологической изоляции, только в лабораториях с максимальным уровнем защиты.

Стандартное определение случая БВБЭ



Предположительный случай
<p><i>Наличие общих симптомов и отдельных характерных клинических проявлений:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ острое начало; ➤ высокая температура до 38-39 С; ➤ явления интоксикации (головная боль, недомогание, тошнота); ➤ миалгии, артралгии; ➤ воспаление миндалин («шар в горле»). ➤ неукротимая рвота, боли в животе, диарее геморрагического характера; ➤ геморрагический синдром с кожными кровоизлияниями, органными кровотечениями, кровавой рвотой; ➤ смерть, как правило, в начале 2-й недели болезни от большой потери крови, интоксикации и гиповолемического и инфекционно-токсического шока.

Вероятный случай
<p><i>Заболевание, соответствующее предположению на случай,</i></p> <p style="text-align: center;">И</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ один из следующих эпидемиологических признаков: <ul style="list-style-type: none"> • связь с природным очагом в Африке в течение одной недели до заболевания; • контакт с разнообразными выделениями больного человека; • возможность внутрибольничного и внутри-лабораторного заражения.

Подтвержденный случай
<p><i>Заболевание, соответствующее предположению и/или вероятному случаю,</i></p> <p style="text-align: center;">И</p> <p>лабораторное подтверждение:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ реакция сывороточной нейтрализации; ➤ полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР);

12.4 Инструментальные исследования:

Ввиду чрезвычайной контагиозности инфекции проведение строго по показаниям **УЗИ органов брюшной полости:** гепатомегалия, возможно наличие свободной жидкости (при гемоперитонеуме);

ЭКГ: признаки ишемии миокарда (при обильных внутренних кровотечениях);

Рентгенография органов грудной клетки: наличие горизонтального уровня жидкости или сгустков в полости плевры (при гемотораксе);

КТ головного мозга: наличие очагов кровоизлияния (при кровоизлияниях в мозг).

12.5 Показания для консультации специалистов:

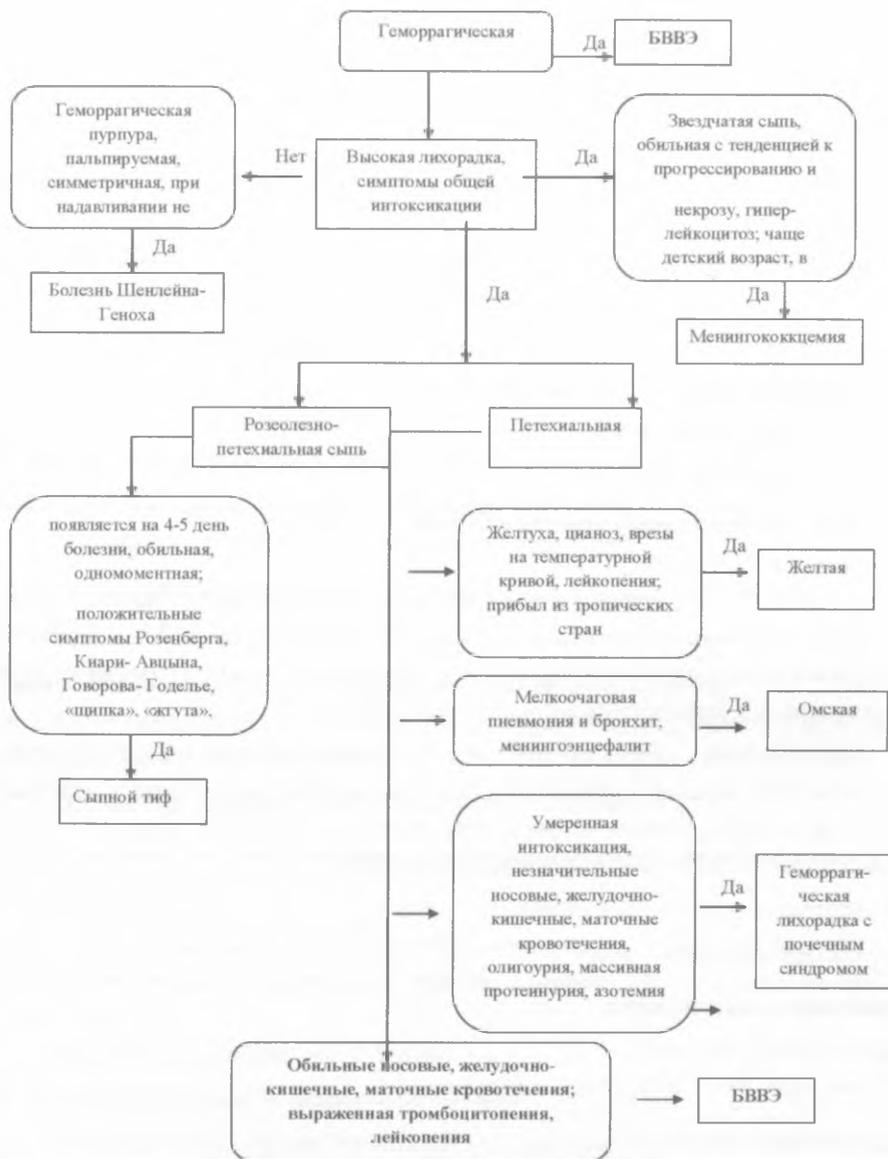
- консультация невролога (при присоединении явлений менингоэнцефалита, ОНМК);
- консультация анестезиолога-реаниматолога (при сердечно-сосудистой недостаточности, шоке);

- консультация кардиолога (при присоединении симптомов миокардита);
- консультация хирурга (при подозрении на перитонит, гемоторакс, гемоперитонеум);
- консультация гинеколога (при беременности, метроррагии).

12.6 Дифференциальный диагноз:

Клинический алгоритм диагностического поиска в геморрагическом периоде

Болезнь, вызванная вирусом Эбола



13. Цели лечения:

- элиминация возбудителя БВВЭ;
- купирование геморрагического синдрома;
- купирование интоксикации.

14. Тактика лечения:

14.1 Немедикаментозное лечение[1]:

Диета: стол №4

Питание щадящее:

- в периоде кровотечений следует принимать жидкую холодную пищу (супы-пюре, кисели);
- мясные отвары, соки противопоказаны (вводят в рацион после прекращения кровотечений);
- в периоде реконвалесценции показано употребление продуктов, богатых белком.

Режим: строгий постельный (в периоде разгара болезни).

14.2 Медикаментозное лечение [2,3,4]:

Базисная терапия БВВЭ

Патогенетическая терапия

Детоксикационная инфузионная терапия:

раствор NaCl 0,9% -400

- сорбитола 20,00 г, натрия лактата 1,90 г (в пересчете на 100% вещество), натрия хлорида 0,60г, кальция хлорида 0,01г (кальция хлорида гексагидрата, в пересчете на сухое вещество), калия хлорида 0.03г, магния хлорида 0.02 г (магния хлорида гексагидрата, в пересчете на сухое вещество) 400,0;
- сорбитола 6.00 г, натрия лактата 1,90 г (в пересчете на 100% вещество), натрия хлорида 0,60г, кальция хлорида 0,01г (кальция хлорида гексагидрата, в пересчете на сухое вещество), калия хлорида 0.03г, магния хлорида 0.02г (магния хлорида гексагидрата, в пересчете на сухое вещество) 400,0;
- раствор декстрозы 5% - 500,0;
- раствор декстрана – 400

Заместительная терапия:

при гипопротейнемии:

- альбумин 20% - 200-300 мл, внутривенно.

при гипокоагуляции:

- свежемороженая плазма (СЗП) в дозе 15 мл/кг, внутривенно, капельно.

Гемостатическая терапия:

- этамзилат 12,5% в дозе 10-20 мг/кг раствора через 6 часов внутривенно, 4 раза в день

Объем инфузионной терапии составляет в среднем 30-50 мл/кг/сутки массы тела со скоростью 4-8 мл/кг/ч с первых дней госпитализации с учетом физиологических а патологических потерь.

Критерии эффективности патогенетической терапии:

- снижение гематокрита до 36-38%;
- нормализация гемодинамических показателей (пульс, АД, ЦВД) и почасового диуреза;

С ангиопротективной целью:

- аскорбиновая кислота 200мг по 1 таблетке 3 раза в день, курс 10 дней,
 - кальция глюконат 500 мг по 1 таблетке 3 раза в день, курс 10 дней,
- или этамзилат 250 мг по 1 таблетке 2-3 раза, 10 дней.

Симптоматическая терапия:

При лихорадке:

- диклофенак 75 мг/2 мл в ампулах в/м,

или парацетамол 500 мг по 1 таблетке с интервалом не менее 4 часов.

При бактериальных осложнениях антибактериальные средства:

- амоксициллин 500 мг по 1 капсуле 3 раза в день, курс 7-10 дней;
- цефалоспорины (цефазолин 1,0 x 3 раза в сутки в/м; цефтриаксон 1,0 x 2-3 раза в сутки в/м, в/в, курс 7-10 дней).

При осложнениях со стороны центральной нервной системы:

- глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон) из расчета 2-3 мг/кг веса (внутривенно/внутримышечно);
- диуретики (фуросемид 10мг/мл в ампулах по 2 мл в/м, в/в).

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне: не проводится.

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

Перечень основных лекарственных средств, имеющие 100% вероятность применения:

- 0,9% раствор NaCl 100, 200, 250 и 400 мл;
- раствор декстрозы 5%, флаконы по 500 мл;
- сорбитола 20.00 г, натрия лактата 1,90 г (в пересчете на 100% вещество), натрия хлорида 0,60г, кальция хлорида 0,01г (кальция хлорида гексагидрата, в пе-

рассчете на сухое вещество), калия хлорида 0.03г, магния хлорида 0.02 г (магния хлорида гексагидрата, в пересчете на сухое вещество) 400,0;

- сорбитола 6.00 г, натрия лактата 1,90 г (в пересчете на 100% вещество), натрия хлорида 0,60г, кальция хлорида 0,01г (кальция хлорида гексагидрата, в пересчете на сухое вещество), калия хлорида 0.03г, магния хлорида 0.02г (магния хлорида гексагидрата, в пересчете на сухое вещество) 400,0;

- раствор декстрозы 5% - 500,0;
- раствор декстрана – 400;
- альбумин 20%- 200 мл;
- свежемороженая плазма (СЗП);
- аскорбиновая кислота, таблетки 200 мг;
- кальция глюконат, таблетки 500 мг;
- диклофенак, ампулы 75 мг/2 мл, 75мг/3 мл;
- парацетамол, таблетки 500 мг;
- этамзилат 5% раствор для инъекций в ампулах по 1 мл и 12,5% по 2 мл;

Дополнительные лекарственные средства, имеющие менее 100% вероятности применения:

- амоксициллин, таблетки 500 мг; 250 мг;
- цефалоспорины:
- цефазолин, флакон 1,0 г;
- цефтриаксон, флакон 1,0 г;
- преднизолон, ампулы 30 мг/мл, 25 мг/мл;
- фуросемид, ампулы 10мг/мл по 2,0 мл.

14.3 Другие виды лечения: не проводятся.

14.4 Хирургическое вмешательство: не проводятся.

14.5 Профилактические (противоэпидемические) мероприятия:

- изоляция больного до 21 дня от момента заболевания;
- ограничительные и карантинные мероприятия для контактных до 21 дня;
- формирование у населения навыков гигиенического поведения с целью предотвращения угрозы заражения БВВЭ при пребывании в эндемичных регионах;

Профилактика и контроль внутрибольничного инфицирования

- изоляция в боксе больного с предположительным, вероятным или подтвержденным случаем БВВЭ и усиление мер внутрибольничного контроля;

- сокращение численности медицинского и немедицинского персонала, имеющего доступ в бокс и контактирующего с пациентом;
- обеззараживание и автоклавирование перед утилизацией выделений больного, постели, одежды, использованной больным, одноразового медицинского инструментария (согласно Санитарным правилам «Санитарно-эпидемиологические требования к объектам здравоохранения» утвержденной Постановлением Правительства РК от 17.01.2012 года № 87).
- дезинфекция с использованием хлорсодержащих растворов поверхностей в палате.
- использование средств индивидуальной защиты персоналом, контактирующим с больным.

Рекомендации к средствам индивидуальной защиты (СИЗ) [3]

Категории лиц, которые должны использовать СИЗ:

- врачи, средний и младший медицинский персонал, обеспечивающий уход за пациентами с подозрением (вероятные и подтвержденные случаи) на БВВЭ;
- весь вспомогательный персонал, задействованный в уборке изолированной комнаты, обработке зараженных вещей и оборудования, стирке вещей, а также в сборке и утилизации инфицированных отходов;
- весь лабораторный персонал, задействованный в исследовании анализов пациентов или в уборке и дезинфекции лабораторного оборудования;
- похоронная группа;
- члены семей, которые напрямую контактировали с пациентами, заболевшими БВВЭ.

Перечень СИЗ, которые необходимо носить в изолированном отсеке медицинской организации:

- защитный хирургический костюм или пижама, тонкие перчатки (внутренний слой одежды);
- халат (одноразовый халат с длинными рукавами и манжетами, не промокаемая), резиновая обувь или пластиковые бахилы, пластиковый фартук поверх двух слоев одежды, вторая пара тонких или толстых перчаток (внешний слой одежды);
- биологически безопасная маска (маска), хлопчатобумажный головной убор, чистые очки или незапотевающие защитные очки;
- защитный щиток для лица (при проведении манипуляций в лаборатории, а также клиницистам при контакте с больным в геморрагический период заболевания СИЗ) [8,9].

14.6 Дальнейшее ведение:

С учётом тяжести заболевания реконвалесцентов считают нетрудоспособными в течение 3 месяцев после выписки из стационара.

Диспансерное наблюдение: переболевшие наблюдаются в кабинете инфекционных заболеваний по месту прикрепления. Мужчины, поправившиеся после болезни, могут по-прежнему передавать вирус через семенную жидкость до 7 недель после выздоровления.

15. Индикаторы эффективности лечения:

- купирование геморрагического синдрома;
- купирование признаков интоксикации;
- купирование осложнений (при их наличии).

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков:

1) Кошерова Бахыт Нургалиевна – доктор медицинских наук, профессор РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», проректор по клинической работе и непрерывному профессиональному развитию, внештатный инфекционист МЗСР РК.

2) Оспанова Куляш Сабировна – кандидат медицинских наук РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет» доцент кафедры общей врачебной практики факультета непрерывного профессионального образования

3) Ихамбаева Айнур Ныгымановна – АО «Медицинский университет Астана» клинический фармаколог кафедры общей фармакологии и клинической фармакологии

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензент:

Башева Динагуль Аяпбековна – доктор медицинских наук, профессор, АО «Медицинский университет Астана» заведующая кафедрой детских инфекционных болезней

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики и/или лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

- 1) Сайт, посвященный лихорадке Эбола (портал Всемирной организации здравоохранения, англ)
- 2) С. Амиреев, Т.Муминов, В.Сергиев, К.Оспанов «Стандарты и алгоритмы мероприятий при инфекционных и празитарных болезнях», Алматы-2008г, 2 том,-с.-60-66.

- 3) Эпидемия болезни, вызываемой вирусами Эбола и марбургской лихорадки: обеспечение готовности, предупреждение, контроль и оценка - на английском языке
- 4) Инфекционные болезни. Национальное руководство. Главные редакторы: акад. РАМН Н.Д. Ющук акад. РАЕН Ю.Я. Венгеров, Москва 2009 год
- 5) Кулкаева Г.У., Кошеров Б.Н., Доскажаева С.Т. «Клиника, диагностика и лечение БВВЭ» Методические рекомендации, Караганда, 2014 г.
- 6) Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике БВВЭ. Москва, 2014 г
- 7) http://medpharmconnect.com/News/Pharma_RD_News/18608.htm
- 8) WHO Model Formulary 2008/Editors, Mark C. Stuart, Maria Kouimtzi, Suzanne R. Hill, 176-178
- 9) «Санитарно-эпидемиологические требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по предупреждению особо опасных инфекционных заболеваний» утвержденной Постановлением Правительства РК от 06.12.2011 года № 1476

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ПОСЛЕДСТВИЯ ИНФАРКТА МОЗГА

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Последствия инфаркта мозга

2. Код протокола:

3. Код по МКБ 10:

I 69 Последствия цереброваскулярных болезней

I 69.3 Последствия инфаркта мозга

I 69.4 Последствия инсульта, не уточненные как кровоизлияние или инфаркт мозга

I 69.8 Последствия других и неуточненных цереброваскулярных болезней

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АВА – артериовенозная аневризма

АВМ – артериовенозная мальформация

АЛаТ – аланинаминотрансфераза

АСаТ – аспаратаминотрансфераза

БА – бронхиальная астма

ВОП – врач общей практики
ГБО – гипербарическая оксигенация
ГЦК – гипертонические церебральные кризы
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДС – дуплексное сканирование
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КТ – компьютерная томография
КФК – креатинфосфокиназа
ЛПНП – липиды низкой плотности
ЛПВП – липиды высокой плотности
ЛС – лекарственные средства
ЛФК – лечебная физическая культура
МРТ – магнитно-резонансная томография
МРА – магнитно-резонансная ангиография
МНО – международное нормализованное отношение
НПНКМ – начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОГЭ – острая гипертоническая энцефалопатия
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПНМК – переходящие нарушения мозгового кровообращения
ПТИ – протромбиновый индекс
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
САК – субарахноидальное кровоизлияние
ССС – сердечно-сосудистая система
ТИА – транзиторные ишемические атаки
ТКДГ – транскраниальная доплерография
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
ЭхоКГ – эхокардиография
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭЭГ – электроэнцефалография

5. Дата разработки протокола: 2014 год.

6. Категория пациентов: взрослые.

7. Пользователи протокола: невропатолог, терапевты, врачи общей практики (семейный врач), медицинские реабилитологи, врачи скорой и неотложной медицинской помощи, физиотерапевты, врачи по лечебной физкультуре, социальные работники с высшим образованием, социальные работники со средним образованием, логопеды, психотерапевты, психологи.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Примечание: в данном протоколе используются рекомендации и уровни доказательств по лечению.

Уровни доказательств эффективности:

A - Высококачественный мета-анализ, систематический сбор РКИ; крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, а результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.

B - РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль. Высококачественное (++) когортное или исследование случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки.

C - Когортное или исследование случай-контроль; контролируемое исследование без рандомизации с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.

РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.

D - Описания серии случаев. Неконтролируемое исследование. Мнение экспертов и

рекомендации, основанные на клиническом опыте членов мультидисциплинарной группы.

8. Определение: Понятие «последствия инфаркта мозга» означает наличие определенных симптомов или состояний («остаточные явления...»), отмечающихся спустя год или более со времени перенесенного острого инфаркта мозга [1].

9. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга: (Шмидт Е.В., 1985) [1]:

1. Заболевания и патологические состояния, приводящие к нарушениям кровообращения мозга:

- атеросклероз, артериальная гипертония и их сочетания, вазомоторные дистонии;
- аномалии сосудистой системы мозга (аневризмы, аплазии и гипоплазии сосудов, их извитость, перегибы и другие нарушения);
- инфекционные и аллергические васкулиты;
- токсические поражения сосудов мозга;
- патология сердца, коарктация аорты;
- заболевания эндокринной системы – сахарный диабет;
- болезни крови.

2. Нарушения мозгового кровообращения:

1) начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ);

2) преходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК):

- транзиторные ишемические атаки (ТИА)
- гипертонические церебральные кризы (ГЦК);

3) инсульты:

- субарахноидальное нетравматическое кровоизлияние;
- геморрагический инсульт;
- ишемический инсульт (инфаркт мозга);
- «малый» инсульт;
- последствия ранее (более 1 года) перенесенного инсульта;

4) прогрессирующие нарушения мозгового кровообращения – дисциркуляторная энцефалопатия (атеросклеротическая, гипертоническая, венозная);

5) другие, неуточненные сосудистые поражения мозга.

10. Показания к госпитализации:

Показания для экстренной госпитализации:

- наличие судорожного синдрома или эпилептического статуса в результате перенесенного ОНМК (мозгового инсульта).

Показания для плановой госпитализации:

- прогрессирование неврологического дефицита на фоне появления сопутствующих заболеваний;
- необходимость проведения лечебно-профилактических мероприятий по вторичной профилактике мозгового инсульта в условиях круглосуточного наблюдения в виду тяжести состояния пациента.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1. Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- общий анализ крови (6 параметров);
- общий анализ мочи;
- биохимические анализы (АЛат, АСаТ, мочеви́на, креатинин, билирубин, общий белок, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, калий, натрий крови);
- определение уровня глюкозы в сыворотке крови;
- коагулограмма (протромбиновое время с последующим расчетом ПТИ и МНО в плазме крови, определение времени свертывания крови, гематокрит);
- ЭКГ;
- осмотр глазного дна и периметрия;
- ЭхоКГ
- УЗДГ сосудов головного мозга и брахиоцефального ствола (экстра/интракраниальных сосудов головы и шеи);
- КТ головного мозга и шеи;

11.2. Дополнительные диагностические мероприятия, проводимые на амбулаторном уровне:

- УЗИ диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки): исключить соматическое заболевание и объемные образования;
- обзорная рентгенография органов грудной клетки;
- ЭЭГ: наличие эпилептических приступов или эпилептического статуса;
- Видеомониторинг ЭЭГ: при пароксизмальном расстройстве сознания

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимические анализы крови (АЛТ, АСТ, мочеви́на, креатинин, билирубин, общий белок, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, калий, натрий крови);
- определение уровня глюкозы в сыворотке крови;
- коагулограмма: протромбиновое время с последующим расчетом ПТИ и МНО в плазме крови, определение времени свертывания крови, гематокрит;
- УЗДГ сосудов головного мозга и брахиоцефального ствола (экстра и интракраниальные сосуды головы и шеи);
- ЭхоКГ;

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- общий анализ крови;

- общий анализ мочи;
- Реакция Вассермана в сыворотке крови;
- биохимические анализы (АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, билирубин, общий белок, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, калий, натрий крови);
- определение уровня глюкозы в сыворотке крови;
- коагулограмма: протромбиновое время с последующим расчетом ПТИ и МНО в плазме крови, определение времени свертывания крови, гематокрит;
- ЭКГ;
- осмотр глазного дна и периметрия;
- УЗДГ сосудов головного мозга и брахиоцефального ствола (экстра и интракраниальные сосуды головы и шеи);

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- УЗИ диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки): исключить соматическое заболевание и объемные образования;
- обзорная рентгенография органов грудной клетки;
- ЭЭГ (больным с эпилептическими и пароксизмальными состояниями);
- ДС сосудов головного мозга и шеи;
- Видео мониторинг ЭЭГ (дифференциальная диагностика мигрени, истерии).

12. Диагностические критерии:

Клиническая картина характеризуется наличием ряда проявлений это: нарушение речи; нарушение равновесия, координации, статики, походки; асимметрия лица и отклонение языка (девиация); снижение памяти; слабость в конечностях; ограничение движений в конечностях;

12.1. Жалобы и анамнез:

Жалобы:

- головные боли;
- нарушение речи;
- нарушение равновесия, координации, статики, походки;
- асимметрия лица и отклонение языка (девиация);
- снижение памяти;
- слабость в конечностях;
- ограничение движений в конечностях;
- повышение АД.

В анамнезе:

- перенесенный инфаркт мозга;
- заболевания ССС;
- заболевания почек;
- сахарный диабет.

12.2. Физикальные данные:

- двигательные расстройства (гемипарезы, монопарезы, тетрапарезы, асимметрия рефлексов, наличие кистевых и стопных патологических рефлексов и др.);
- болевой синдром;
- чувствительные расстройства (гемигипестезия);
- нарушение речи (дизартрия, афазия);
- нарушения бульбарных функций (дисфагия, дисфония, дизартрия);
- нарушение поведения (агрессия, замедленная реакция, пугливость, эмоциональная нестабильность, дезорганизация);
- когнитивные расстройства;
- зрительные расстройства (гемианопсия, анизокория, диплопия);
- нарушения мозжечковых и вестибулярных функций (статика, координация, головокружение);
- пароксизмальное нарушение сознания;
- повышение уровня АД;
- нарушение мочеиспускания и дефекации.

12.3 Лабораторные исследования:

- биохимический анализ крови: гипергликемия; повышение уровня холестерина и липопротеидов, нарушения электролитного баланса, связанные с применением дегидратирующей терапии;
- коагулограмма (повышение ПТИ, нарушение свертываемости крови, МНО, гематокрит) свидетельствуют о вязкости крови.

12.4 Инструментальные исследования:

- УЗДГ сосудов головного мозга и брахиоцефального ствола (экстра и интракраниальные сосуды головы и шеи): стеноз в сонных и позвоночных артериях, петлеобразования, патологическая извитость, снижение уровня мозгового кровотока в магистральных сосудах шеи и головного мозга;
- ДС экстра- и интракраниальных сосудов: обнаружение окклюзии сосуда или подозрения на нее на стороне поражения мозга; снижение уровня мозгового кровотока в магистральных сосудах шеи и головного мозга;

- МРТ головного мозга и сосудов: визуализация очага ишемии в режимах Pd, T2 GRE, FLAIR, DWI, аневризмы, мальформации сосудов;
- КТ головного мозга: изменений плотности вещества головного мозга на томограммах;
- ЭЭГ: наличие дезорганизации основного ритма;
- Исследование глазного дна: наличие застойных проявлений и изменений сосудов на глазном дне;
- Периметрия: выявление гемианопсии;
- ЭхоКГ: наличие поражения клапанов сердца, снижение сократительной способности миокарда;
- ЭКГ: наличие признаков мерцательной и пароксизмальной аритмии;
- Рентгенография органов грудной клетки: признаки застойной пневмонии, тромбоэмболии, кардиомегалии, сифилитического поражения аорты.

12.5. Показания для консультации специалистов:

- консультация офтальмолога (выявление зрительных нарушений и выпадения полей зрения, состояния глазного дна);
- консультация эндокринолога (наличие эндокринной патологии);
- консультация кардиолога (наличие ИБС, нарушение ритма (мерцательная и пароксизмальная и др. виды аритмий), артериальной гипертензии, внезапный холодный липкий пот, резкое падение АД);
- консультация логопеда (выявление и коррекция речевых расстройств);
- консультация нейрохирурга (определение показаний для нейрохирургических вмешательств);
- консультация психотерапевта (выявление и коррекция психо-эмоционального статуса).

12.6. Дифференциальный диагноз:

Дифференциальная диагностика проводится с заболеваниями:

- травматическая субдуральная или эпидуральная гематома;
- опухоль головного мозга;
- абсцесс головного мозга;
- эпилептический синдром (послеприпадочный паралич Тодда с развитием переходящего гемипареза);
- истерия;
- мигрень;
- рассеянный склероз;

- псевдоинсульт.

Таблица ** Дифференциальная диагностика последствий инфаркта мозга

Заболевания	Анамнез	Уровень сознания	Симптомы	Обследовании
Последствия мозгового инсульта	Факторы риска, наличие инсульта	Не нарушено	Очаговые симптомы, соответствующие областям кровоснабжения мозговых артерий	КТ/МРТ
Травматическая субдуральная или эпидуральная гематома	наличие травмы и следов на голове	Сопор, Кома	анизокорией и контралатеральным гемипарезом	КТ/МРТ
Опухоль мозга	Постоянные головные боли	Не нарушено	указание на появление очаговых симптомов до их инсультоподобного развития	КТ/МРТ
Абсцесс головного мозга	наличие гнойного очага в полости носа, носоглотке, придаточных пазухах носа, внутреннего уха	Сопор, кома	постепенное развитие симптоматики, гипертермия до появления очаговой симптоматики	КТ/МРТ
Эпилептический синдром	нет	Не нарушено	Регресс паралича Тогда через несколько часов	ЭЭГ
Истерия	молодые женщины после психического стресса	Не нарушено	Симптоматика противоречива и не соответствует областям кровоснабжения мозговых артерий	КТ/МРТ
Мигрень	молодой возраст, отсутствие факторов риска инсульта, предшествующие приступы мигрени	Оглушение	менингеальные и не резко выраженные очаговые симптомы появляются на фоне резко выраженной головной боли с рвотой, и регрессируют после купирования болевого приступа	КТ/МРТ
Рассеянный склероз	молодой возраст, отсутствие факторов риска инсульта	Не нарушено	наличие предшествующих обострений	МРТ головного мозга, анализ спинномозговой жидкости

Псевдоинсульт	метаболические и токсические нарушения (гипогликемия, гипергликемия, печеночная недостаточность, гипоксия, электролитные нарушения, алкогольная интоксикация уремия, инфаркт миокарда, пневмония, сепсис, панкреатит)	кома	очаговые симптомы регрессируют при коррекции метаболических нарушений	КТ/МРТ
---------------	---	------	---	--------

13. Цели лечения:

- уменьшить выраженность симптомов;
- улучшить качество жизни;
- замедлить прогрессирование болезни или его синдромов.

14. Тактика лечения направлена на:

- восстановление утраченных функций;
- на коррекцию основного сосудистого заболевания;
- профилактику повторных церебральных дисгемий.

14.1. Немедикаментозное лечение:

Немедикаментозная терапия:

1. Режим:

- Полупостельный (палатный режим);
- Свободный режим.

2. Диета: стол №10 (ограничение соли и жидкости).

3. Контроль уровня АД и глюкозы крови (глюкометром).

14.2. Медикаментозное лечение:

Нейропротекторная терапия

Дозы нейропротективных препаратов выше средних требуют соблюдения циркадианного режима (суточных биологических часов) дозирования и пролонгирования скорости введения с учетом срыва ауторегуляции у больных с ОНМК, геронтологическими особенностями реагирования на количество и пути введения лекарственных средств.

Нейропротективную терапию подразделяют на первичную и вторичную.

Первичная нейропротекция:

- Магния сульфат, 25% раствор 30 мл/сутки (уровень А);

- Глицин, 20 мг/кг массы тела (в среднем 1-2 г/сутки) сублингвально в течение 7-14 дней (уровень А);

- Нимодипин:

в/в инфузия: в начале терапии в течение 2 часов вводится по 1 мг нимодипина в час (5 мл инфузионного раствора) приблизительно 15 мкг/кг/час.

после окончания инфузионной терапии в течение следующих 7 дней рекомендуется пероральный прием таблеток в дозе 60мг 6 раз в сутки с промежутком в 4 часа. (уровень В).

Гаптенная кислота: разовая доза для взрослых составляет обычно 0,5—1г. Суточная доза для взрослых 1,5—3г. Курс лечения продолжается от 1 до 4 мес

Оральные непрямые антикоагулянты (антивитамины К):

Варфарин, перорально 2,5-5 мг в сутки. Лечение начинают за 1-2 дня до отмены гепарина с малых доз в течении 5-7 дней под контролем МНО (2,0-3,0), ПТИ.

Показания: при наличии мерцательной аритмии у пациентов после протезирования клапанов сердца, стентирования, при сопутствующем инфаркте миокарда после консультации кардиолога для профилактики кардиоэмболий.

Вторичная нейропротекция

Мембранопротекторы:

- Цитиколин: 500 - 2000 мг/сутки в/в или в/м; далее 1000 мг/сутки – в пакетиках (уровень А);

- Холина альфосцерат, 1-3 г/сутки; ступенчатое введение в первые 5-6 дней в/в, далее в/м; курс лечения определяется клиническим эффектом.

Антиоксиданты и антигипоксанты:

- инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота: 20 мл/сутки внутривенно капельно медленно (60 капель в минуту) в течение 10 дней, затем таблетки внутрь по 300 мг - 2 таблетки 2 раза в день в течение 25 дней (уровень В);

- депротенинизированный гемодериват крови телят - 800-2000мг в/в – флаконы, ампулы; 200 - 400 мг 3 раза/сутки - таблетки (уровень в);

- Этилметилгидроксипиридина сукцинат инфузионно по 100 мг/сутки с последующим переводом на таблетированный прием препарата в дозе 120-250 мг/сутки (уровень В);

- Токоферол-α (витамин Е): 1-2 мл в/м 2-3 раза в сутки в течение 7-10 дней, далее – перорально длительно.

Нейротрофические препараты:

- комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи, 10 - 30 мг/сутки инфузионно, курс лечения 10-20 дней (уровень А).

Ноотропы:

- фенотропил 200-300 мг/сутки в/в, в/м с последующим переводом на таблетированный прием по 500 мкг/сутки в день в течение 1 месяца (средняя суточная доза 0,5-1 мг); при вегетативных пароксизмах – 1 мг в/м (до 15 часов дня) (уровень А);
- аминокусусная кислота, глицин по 0,1 г 3-4 раза в день сублингвально
- гинко-билоба суточная доза 240 мг/сутки в течение 3 месяцев (уровень А)

Антиагрегантная терапия острейшего периода ишемического инсульта

- ацетилсалициловая кислота – 1,0-2,0 г/сутки под контролем ПТИ, коагулограммы (уровень А).

Вазоактивные препараты:

- винпоцетин инфузионно – 2-4 мл/сутки в/в – 7-10 дней с переводом на пероральный прием по 5-10 мг/сутки в течение месяца;
- ницерголин – 2-4 мг в/м или в/в 2 раза/сутки, а затем таблетки по 10 мг 3 раза/сутки в течение месяца;
- бенциклана фумарат – в дозе 100 мг/сутки в/в с переходом на таблетированный прием в дозе 100 мг 2 раза в сутки на протяжении 2-3 месяцев, максимальная суточная доза 400 мг (уровень В).

Препараты, улучшающие микроциркуляцию

- пентоксифиллин в суточной дозе 400-800 мг 2-3 раза/сутки (уровень В).

Миорелаксанты:

- баклосан, перорально 5-20 мг/сутки длительно (в зависимости от мышечного тонуса);
- толперизона гидрохлорид, 50-150 мг 2 раза в сутки длительно (под контролем АД).

Препараты для купирования болевого синдрома

При ноцицептивных болях:

- нестероидные противовоспалительные препараты (мелоксикам 7,5-15 мг в/м или перорально, лорноксикам 4-8 мг при болях в/м или перорально; кетопрофен 100-300 мг в/в, в/м или перорально);

При нейропатических болях:

- прегабалин 150 - 600мг/сутки;
- габапентин 300-900 мг/сутки.

Гиполипидемическая терапия:

- аторвастатин 10-20 мг/сутки - длительно; максимальная суточная доза - 80 мг.

Гипотензивные препараты.

Коррекция АД проводится согласно клиническому протоколу «Артериальная гипертония».

Противоэпилептическая терапия.

Купирование эпилептического припадка или эпилептического статуса проводится согласно клиническому протоколу «Эпилепсия. Эпилептический статус».

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Перечень основных и дополнительных медикаментов:

1.Основные медикаменты:

Нейропротективная терапия

- магния сульфат, раствор 25% - 10,0 мл; ампулы
- кортексин – в/м 10 мг/сутки в течение 10 дней, флаконы.
- церебролизин в/в 5-10 мл в ампулах.
- Гапотеновая кислота: разовая доза для взрослых составляет обычно 0,5—1г. Суточная доза для взрослых 1,5—3г. Курс лечения продолжается от 1 до 4 мес.

Цитиколины

Мембранопротекторы:

- цитиколины:500-2000 мг/сутки в/в или в/м; далее 1000 мг/сутки – в пакетиках;
- холина альфосцерат – 400 мг 2-3 раза/сутки.

Ноотропные препараты:

- фенотропил 200-300 мг/сутки в/в, в/м – ампулы, 100-200 мг/сутки – таблетки; при вегетативных пароксизмах – 1 мг в/м (до 15 часов дня).
- пирацетам– по 10 мл/сутки – ампулы (5 мл), 0,4 г 3 раза в день – таблетки.

Антиагреганты:

- Ацетилсалициловая кислота –50-150 мг/сут, таблетки.

Антиоксиданты и антигипоксанты:

- инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота – 1-2 г/сутки в/в - ампулы 5,0 мл; 600 мг/сутки – таблетки;
- Этилметилгидроксипиридина сукцинат - 100 мг/сутки в/в, в дозе 120-250 мг/сутки – таблетки;
- токоферола ацетат (витамин Е): 1-2 мл в/м 1 раз/сутки в течение 7-10 дней, затем по 1 драже 2 раза/сутки в течение 2 месяцев.

Вазоактивные средства:

- винпоцетин – 5-10 мг в таблетках 3 раза в день/сутки, таблетки; Таблетки 5,10 мг, ампулы по 2 мл.

- ницерголин – по 10 мг в таблетках 3 раза в день в сутки, таблетки; ампулы 5 мг, таблетки по 5, 10 мг.
- бенциклана фумарат – в/в медленно 50-100 мг/сутки, ампулы; по 100 мг 2 раза/сут в течение 2-3 месяцев, таблетки. Ампулы по 2 мл, таблетки по 100 мг.

Препараты для купирования болевого синдрома

При наличии ноцицептивной боли: нестероидные противовоспалительные препараты:

- мелоксикам - по 7,5-15 мг в/м или таблетки; таблетки по 7,5 и 15 мг, ампулы по 1-2 мл.
- лорноксикам - 4-8 мг - в/м, ампулы; при приеме внутрь - по 4 мг 2-3 раза/сут – таблетки; таблетки по 4, 8 мг, ампулы по 4 мг.
- кетопрофен 100-300 мг в/в, в/м или по 1 таблетке 2 раза/сутки – таблетки, капсулы. Таблетки и ампулы по 100 мг.

При наличии нейропатической боли:

- Прегабалин начинают с дозы 150 мг до 600 мг/сутки, капсулы.
- Габапентин в дозировке 300-900 мг в сутки, капсулы по 100, 300, 400 мг.

Миорелаксанты:

- баклофен – таблетки по 5 мг - 5-20 мг в сутки; Таблетки 10, 25 мг
- толперизон – по 100 мг/сутки – ампулы, таблетки по 50 мг - 50-150 мг/сутки. Таблетки по 50 мг.

2. Дополнительные медикаменты:

Непрямые антикоагулянты:

- варфарин, перорально 2,5-5 мг в сутки под контролем МНО. Таблетки по 2,5 мг

Препараты, улучшающие микроциркуляцию:

- пентоксифиллин – таблетки по - 400 мг – 800 мг в сутки; Таблетки 100 мг, 400 мг, ампулы 100 мг.
- нимодипин – по 30 мг таблетки 2-3 раза в сутки (уровень В). Таблетки по 30 мг.

Препараты для купирования болевого синдрома (нейропатической боли):

- прегабалин – начинают с дозы 150 мг до 600 мг/сутки, капсулы; Таблетки по 150 мг.
- габапентин – в дозировке 300-900 мг в сутки, капсулы по 100, 300, 400 мг. Таблетки по 300 мг.

Антиоксиданты:

- токоферола ацетат (витамин Е) – 1-2 мл/сутки 5%, 10%, 30% р-р в/м – ампулы; 1-2 драже 2-3 раза/сутки в течение 1-2 месяца – капсулы, драже. Ампулы по 20 мл 5% и 10% раствора в масле,

Гиполипидемическая терапия:

- аторвастатин 10-20 мг/сутки – длительно (2-3 месяца); максимальная суточная доза - 80 мг (таблетки). Таблетки по 5-10 мг.

Гипотензивные препараты.

Коррекция АД проводится согласно клиническому протоколу «Артериальная гипертония».

Противоэпилептическая терапия.

Купирование эпилептического припадка или эпилептического статуса проводится согласно клиническому протоколу «Эпилепсия. Эпилептический статус».

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

1.Основные медикаменты:

Нейропротективная терапия

- магния сульфат, раствор 25% 10,0 мл; ампулы;
- церебролизин в/в 5-10 мл, ампулы.
- кортексин – в/м 10 мг/сутки в течение 10 дней, флаконы.

Мембранопротекторы:

- цитиколины: 500-2000 мг/сутки в/в или в/м; далее 1000 мг/сутки в пакетиках (уровень А);
- холина альфосцерат – 400 мг 2-3 раза/сутки, таблетки.

Ноотропные препараты:

- N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон – таблетки по 100 мг.
- пирацетам – по 5 мл ампулы.

Антиоксиданты и антигипоксанты:

- инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота – ампулы 5,0-10 мл; 200 мг таблетки.
- этилметилгидроксипиридина сукцинат - ампулы по 2 мл, 5 мл, таблетки по 125 мг.

Вазоактивные средства:

- винпоцетин – 2 мл ампулы;
- ницерголин – по 2 мл ампулы;
- бенциклана фумарат – Ампулы по 2 мл , таблетки по 100 мг.

Антигипоксанты:

- Комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи 10-30 мг/сутки инфузионно; ампулы.

Препараты для купирования болевого синдрома

При наличии ноцицептивной боли: нестероидные противовоспалительные препараты:

- мелоксикам - по 7,5-15 мг в таблетки;
- лорноксекам - 4-8 мг таблетки; флакон 8 мг
- кетопрофен таблетки и ампулы по 100 мг.

При нейропатической боли:

- Прегабалин – 150 мг, капсулы;
- Габапентин – капсулы по 100, 300, 400 мг.

Миорелаксанты:

- Баклофен – таблетки 10, 25 мг;
- Толперизон – таблетки по 50 мг.

2. Дополнительные медикаменты:**Антиагреганты:**

- Ацетилсалициловая кислота (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) – 75-150 мг;

Препараты для купирования болевого синдрома

При наличие болевого синдрома: нестероидные противовоспалительные препараты:

- Мелоксикам - по 7,5-15 мг в/м или таблетки;
- Лорноксикам - 4-8 мг - в/м, ампулы; при приеме внутрь - по 4 мг 2-3 раза/сут – таблетки;
- Кетопрофен 100-300 мг в/в, в/м или по 1 таблетке 2 раза/сутки – таблетки, капсулы.

Антиоксиданты:

- Токоферола ацетат (витамин Е) – Ампулы по 20 мл 5% и 10% раствора в масле.

Гиполипидемическая терапия:

- Аторвастатин таблетки по 5-10 мг.

Гипотензивные препараты.

Коррекция АД проводится согласно клиническому протоколу «Артериальная гипертония».

Противоэпилептическая терапия.

Купирование эпилептического припадка или эпилептического статуса проводится согласно клиническому протоколу «Эпилепсия. Эпилептический статус».

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой и неотложной помощи:

- Лечение артериальной гипертензии (смотрите клинический протокол «Артериальная гипертензия»)
- Эпилептические припадки (смотрите клинический протокол «Эпилепсия», «Эпилептический статус»).

14.3 Другие виды лечения:

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне:

1) Физиопроцедуры:

- электрофорез;
- электростимуляция мышц;
- теплолечение (озокеритолечение; «соляная» камера);
- физиопунктура;
- кислородный коктейль;
- массаж;

2) ЛФК:

- эрготерапия;
- гидрокинезотерапия;
- механотерапия;
- занятия по системе Монтессори;
- занятия на аналитических тренажерах с программой БОС (тренинг по параметрам ЭМГ И ЭЭГ);
- постурография (роботизированная);
- проприоцептивная коррекция;

3) ГБО;

4) «Школа инсульта» - обучение родственников, пациентов;

5) Занятия с логопедом;

6) Занятия с психологом;

7) Занятия с психотерапевтом (психокоррекционная работа).

Применение специальной системы упражнений для восстановления нарушенных двигательных функций и формирование компенсаторного стереотипа. Постоянная стимуляция двигательной и умственной деятельности.

14.3.2 Другие виды, оказываемые на стационарном уровне:

- Физиопроцедуры;
- ЛФК;

- ГБО.

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи: нет

14.4. Хирургическое вмешательство: не проводятся

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях:

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

14.5. Профилактические мероприятия:

- профилактика заболеваний в соответствии со здоровым образом жизни;
- лечение АГ, сахарного диабета, атеросклероза (по соответствующим протоколам);
- профилактика инсульта проводится в соответствии с клиническим протоколом «Профилактика нарушений мозгового кровообращения»;
- санитарная просветительная работа, направленная на образовательные, агитационные и пропагандистские мероприятия, формирующие здоровый образ жизни.

14.6 Дальнейшее ведение:

- коррекция факторов риска: лечение артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии;
- обучение в «Школе инсульта» пациента и его родных, близких;
- соблюдение диеты: ограничить соленое, углеводы, пряности;
- регулярные занятия ЛФК;
- занятия логопеда, реабилитолога;
- психологическая поддержка, избегать эмоциональный стресс (психолог, психотерапевт);
- социальная реадaptация пациента (социальный работник с высшим и средним образованием).

15. Индикаторы эффективности лечения:

- отсутствие когнитивных расстройств (нейропсихологическое исследование по шкалам – MMSE, шкала ишемии Хачинского);
- повышение эмоционального и психического статуса (шкала-опросник Ч.С. Спилберга, Ю.Л. Ханина);
- восстановление или улучшение двигательных функций (индекс Бартел);

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков:

1) Нургужаев Еркын Смагулович – доктор медицинских наук, профессор РГП на ПХВ «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиарова», заведующий кафедрой нервных болезней

2) Избасарова Акмарал Шаймерденовна - кандидат медицинских наук РГП на ПХВ «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д.Асфендиярова» доцент кафедры нервных болезней

3) Раимкулов Бекмурат Наметович – доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней РГП на ПХВ «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д.Асфендиярова»

4) Худайбергенова Махира Сейдуалиевна – АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», клинический фармаколог

17. Указание на отсутствие конфликт интересов: отсутствует

18. Рецензент:

Тлеусаринов Ахметбек Мусабаланович – доктор медицинских наук, профессор кафедры нетрадиционной медицины АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования»

19. Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/ лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список используемой литературы

1) Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга //Журн. Невропатолог и психиатр.1985.№9.с.1281-1288.

2) The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee: European stroke initiative recommendations for stroke management – update 2003. Cerebrovascular Disease 2003; 16:311-337.

3) Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. Первичная профилактика инсульта. М., 2006.

4) Maiti R, Agrawal N, Dash D, Pandey B.Effect of Pentoxifylline on inflammatory burden, oxidative stress and platelet aggregability in hypertensive type 2 diabetes mellitus patients. Vascul Pharmacol 2007; 47 (2-3):118-24.

5) Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Бойко А.Н. и др. Общие принципы проведения фармакоэкономических исследований в неврологии: Методические рекомендации. М., 2003. 56 с.

6) Руководство по неврологии по Адамсу и Виктору. Морис Виктор, Аллан Х. Ропер – М: 2006. – 680 с. (С. 370-401).

7) Шток В.Н. Фармакотерапия в неврологии: Практическое руководство. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: 2006. – 480 с.

8) Лекарственные средства в неврологической клинике: Руководство для врачей/ Е.И.Гусев, А.С.Никифоров, А.Б.Гехт. – М: 2006. – 416 с.

9) Доказательная медицина. Справочник/ Под редакцией С.Е.Бащинского. Москва, 2003.

10) О.С.Левин Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии. Справочник, Москва, 6-е издание. МЕД пресс-информ. 2012. 151 с.

- 11) Шмидт Е.В. Сосудистые заболевания нервной системы. – Москва. – 2000. – С. 88-190.
- 12) Adams H., Hachinski V., Norris J. Ischemic Cerebrovascular Disease // Oxford University press. – 2001. – P. 575.
- 13) Akopov S., Whitman G.T. Hemodynamic Studies in Early Ischemic Stroke Serial Transcranial Doppler and Magnetic Resonance Angiography Evaluation //Stroke. 2002;33:1274–1279.
- 14) Flemming K.D., Brown R.D. Jr. Cerebral infarction and transient ischemic attacks. Efficient evaluation is essential to beneficial intervention // Postgrad. Med. – 2000. – Vol. 107, №6. – P. 55–62.
- 15) Guidelines for the Early Management of Adults with Ischemic Stroke // Stroke. – 2007. – Vol. 38. – P. 1655.
- 16) Инсульт. Принципы лечения, диагностики и профилактики / Под ред. Верещагина Н.В., Пирадова М.А., Суслиной З.А. — М.: Интермедика, 2002.- 189 с.
- 17) П.В.Волошин, В.И.Тайцлин. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга / 3-е изд., доп. — М.: МЕДпресс_информ, 2005. — 688 с.
- 18) Stefano Ricci, Maria Grazia Celani, Teresa Anna Cantisani et al. Piracetam for acute ischaemic stroke // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2006. — № 2.
- 19) Ziganshina LE, Abakumova T, Kuchaeva A Cerebrolysin for acute ischaemic stroke // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2010. — № 4
- 20) Muir KW, Lees KR Excitatory amino acid antagonists for acute stroke // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2003. — № 3.
- 21) Gandolfo C, Sandercock PAG, Conti M Lubeluzole for acute ischaemic stroke // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2010. — № 9.
- 22) Horn J, Limburg M Calcium antagonists for acute ischemic stroke // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2010. — № 9.
- 23) Asplund K Haemodilution for acute ischaemic stroke // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2002. — № 4.
- 24) Bath PMW, Bath-Hextall FJ Pentoxifylline, propentofylline and pentifylline for acute ischaemic stroke // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2004. — № 3.
- 25) Bennett MH, Wasiak J, Schnabel A et al. Hyperbaric oxygen therapy for acute ischaemic stroke // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2010. — № 9.
- 26) Болезни нервной системы. Руководство для врачей //Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана, М., 2011, Т.1, Т.2.
- 27) О.С.Левин Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии. Справочник, Москва, 6-е издание. МЕДпресс-информ. 2012. 151 с.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. **Название протокола:** Гипертензивная энцефалопатия

2. **Код протокола:**

3. **Код(ы) МКБ-10:**

I 67.4 Гипертензивная энцефалопатия

4. **Сокращения, используемые в протоколе:**

АГ – артериальная гипертония;

АД – артериальное давление;

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер;

КТ – компьютерная томография;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

ГЭ – гипертензивная энцефалопатия;

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

ЭЭГ – электроэнцефалография

5. **Дата разработки протокола:** 2014 год.

6. **Категория пациентов:** взрослые.

7. **Пользователи протокола:** терапевты, врачи общей практики, невропатологи, реаниматологи, кардиологи, врачи скорой и неотложной медицинской помощи.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Примечание: в данном протоколе используются следующие классы рекомендаций и уровни доказательств

Классы рекомендаций

Класс I - польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказана и/или общепризнаны

Класс II - противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения

Класс II а – имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия

Класс II б – польза-эффективность менее убедительны

Класс III - имеющиеся данные или общее мнение свидетельствуют о том, что лечение бесполезно/неэффективно и, в некоторых случаях может быть вредным

Уровни доказательства эффективности:

A – результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализа

B - результаты одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований

C – общее мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

8. Определение:

Гипертензивная энцефалопатия – форма нарушения мозгового кровообращения с неврологическим дефицитом, вызванная тяжелой артериальной гипертензией любой этиологии [1]

ГЭ – возникает на фоне тяжелой длительной АГ или в результате быстрого подъема АД до очень высоких цифр. В некоторых случаях это происходит в результате неоправданной отмены гипотензивных препаратов или при приеме больными АГ препаратов, повышающих АД, а иногда при заболеваниях, которые могут приводить к неожиданным подъемам АД до высоких цифр (остром нефрите, феохромоцитоме, токсикозе беременных, расслоении аорты) [1]

9. Клиническая классификация: отсутствует.

10. Показания к госпитализации:

Показания для экстренной госпитализации:

- резкое повышение АД, обычно выше 220/120мм.рт.ст.;
- нарастающая головная боль с тошнотой, рвотой;
- изменения сознания, включая снижение уровня бодрствования;
- судорожный синдром;
- неврологические нарушения (нистагм, нарушение аккомодации и конвергенции, менингизм, оживление сухожильно-рефлекторных сфер, диссоциация рефлексов на верхних и нижних конечностях).

Плановая госпитализация при данной патологии: не проводится

11. Перечень основных (обязательных) диагностических мероприятий:

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- сбор жалоб и анамнеза;
- физикальное обследование с оценкой неврологического статуса;
- ЭКГ.

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- офтальмоскопия;
- ЭЭГ.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: плановая госпитализация не проводится.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- сбор жалоб и анамнеза;
- физикальное обследование с оценкой неврологического статуса;
- ЭКГ;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимические анализы крови (креатинин, мочевины, глюкоза, липиды).

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- суточное мониторирование АД и ЭКГ по Холтеру;
- УЗИ сонных и позвоночных артерий;
- офтальмоскопия;
- ЭЭГ;
- КТ/МРТ (с целью выявления фокального или диффузного отека головного мозга, микрогеморрагий).

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

- сбор жалоб и анамнеза;
- осмотр с оценкой неврологического статуса, измерением АД;
- определение сахара крови (методом тест-полосок);
- ЭКГ.

12. Диагностические критерии [4-7]

12.1 Жалобы:

- нарастающая головная боль с тошнотой, рвотой;
- зрительные расстройства (фотопсии, скотомы, снижение остроты зрения и др.), ассоциированные с повышением АД (250/130 мм.рт.ст. и выше); и быстро регрессирующие на фоне снижения АД.

Анамнез: наличие в анамнезе злокачественной артериальной гипертензии.

12.2 Физикальное обследование:

При осмотре выявляются:

- высокие показатели АД (обычно выше 220/120мм.рт.ст.);
- изменения сознания, включая снижение уровня бодрствования;
- судорожный синдром;
- менингизм;
- общемозговой и гипертензивный синдромы;
- нарушение аккомодации и конвергенции;
- оживление сухожильно-рефлекторных сфер;
- эмоционально-волевые нарушения.

12.3 Лабораторные исследования:

- повышение или снижение уровня сахара в крови;
- протеннурия – появление белка в моче.

12.4 Инструментальные исследования:

Офтальмоскопия (исследование глазного дна): застойные изменения дисков зрительных нервов в сочетании с ретинопатией.

ЭЭГ (при наличии судорожного синдрома): выявление эпилептической активности.

КТ или МРТ: определяются симметричные множественные очаговые изменения и умеренно выраженные признаки «масс-эффекта». иногда признаки компрессии боковых желудочков, фокальный или диффузный отек головного мозга, микрогеморрагии.

12.5 Показания для консультации специалистов:

- консультация кардиолога (нарушение сердечного ритма, высокое АД, боли в области сердца);
- консультация терапевта при наличии соматических заболеваний;
- консультация офтальмолога (нарушение остроты и полей зрения);

- консультация эндокринолога (при наличии заболеваний со стороны эндокринной системы);
- консультация нефролога (при наличии сопутствующих заболеваний мочеполовой системы);
- консультация акушера-гинеколога (у женщин при наличии беременности или генитальной патологии).

12.6 Дифференциальный диагноз гипертензивной энцефалопатии.

Таблица 1 Критерии дифференциальной диагностики осложнений гипертензивной энцефалопатии

Осложнения	Патологические изменения на КТ и/или МРТ	Клинические проявления
Гипертензивная энцефалопатия	Признаки отека мозга. Симметричные множественные очаговые изменения.	Головная боль, спутанность сознания, тошнота и рвота, судороги, кома.
Острое нарушение мозгового кровообращения	Очаги ишемии или кровоизлияния	Очаговые неврологические расстройства мозгового кровообращения.
Острая сердечная недостаточность	-	Удушье, появление влажных хрипов над легкими.
Инфаркт миокарда, острый коронарный синдром	-	Характерный болевой синдром, ЭКГ-признаки.
Острое расслоение аорты, разрыв аневризмы аорты	-	Тяжёлый болевой приступ с развитием в типичных случаях клинической картины шока; в зависимости от локализации расслаивания возможны аортальная недостаточность, тампонада перикарда, ишемия кишечника, головного мозга, конечностей.

13. Цели лечения гипертензивной энцефалопатии:

- стабилизация гемодинамики и АД;
- устранение отека головного мозга;
- восстановление утраченных функций.

14. Тактика лечения [1-15]:

14.1 Немедикаментозное лечение:

Профилактика АГ. Смотрите протокол «Артериальная гипертония»

14.2 Медикаментозное лечение:

Антигипертензивная терапия (смотрите клинический протокол «Артериальная гипертония»);

Дегидратирующая терапия:

- дексаметазон внутривенно 4 мг 3-4 раза/сут в течение 5-6 дней.
- салуретики (при ОГЭ, но не при инсульте): фуросемид – 20,0 – 40,0 мг в/в в 10,0 мл физиологического раствора 2-3 дня.
- Осмотические диуретики: маннитол 20% в дозе 25-0,5 г/кг в/в 1-2 дня

Нейропротекторы:

- комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи – 10-50 мл в/в капельно 5-7 дней;
- цитиколин – 2000 мг в/в капельно с физиологическим раствором 200,0 мл , 5-7 дней;
- холин альфосцерат – 1000 мг в/в капельно на физиологическом растворе 200,0 мл, 7-10 дней.

Гемангиокорректоры:

- декстран 200 - 400 мл внутривенно капельно 3-5 дней;
- пентоксифиллин 5 мл внутривенно капельно в 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида 5-7 дней;
- ницерголин - внутримышечно по 2-4 мг (2-4 мл) 2 раза/сут. или внутривенно капельно в дозе 4-8 мг в 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида № 7-10.

Симптоматическое лечение:

- противорвотные препараты – метоклопрамид 2 мл в/в или в/м, витамин В6 5% р-р – 2,0-3,0 мл в/в на 10.0 мл физиологического раствора;
- противосудорожные препараты – диазепам 10 мг в/в или в/м;
- снотворные: зопиклон 7,5 мг 1 таблетку;
- антидепрессант: флуоксетин 20 мг – 1 раз в сутки.

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

- купирование артериального давления (смотрите протокол «Артериальная гипертония»);
- антигипертензивная терапия (смотрите клинический протокол «Артериальная гипертония»);

- противорвотные препараты: метоклопрамид (ампулы);
- пиридоксин гидрохлорид 5% (ампулы);
- противосудорожные препараты: диазепам 10 мг (ампулы).

Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:
перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения);

- антигипертензивная терапия (смотрите протокол «артериальная гипертония»)
- дексаметазон (ампулы);
- магния сульфат (ампулы);
- пентоксифиллин (ампулы).

перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения).

- декстран (флаконы);
- ницерголин (ампулы);
- диазепам (ампулы);
- комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи (ампулы);
- депротеинизированный гемодериват из крови телят (флаконы);
- цитиколин (ампулы);
- холин альфосцерат (ампулы);
- флуоксетин (таблетки);
- зопиклон (таблетки).

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи:

- При резком повышении АД обычно выше 220/120мм.рт.ст.(Смотрите протоколы «Артериальная гипертония»);
- диазепам 10 мг в/в или в/м, при некупировании судорог повторить введение (при возбуждении эпилептических припадках);
- магния сульфат внутривенно или внутримышечно медленно (первые 3 мл — в течение 3 мин), по 5-20 мл 20-25 % раствора.

14.3. Другие виды лечения: не проводятся.

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне:

14.3.2 Другие виды, оказываемые на стационарном уровне:

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи: подача кислорода

14.4. Хирургическое вмешательство: не проводятся.

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях:

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях: **14.5. Профилактические мероприятия:** смотрите протокол «Артериальная гипертония»

14.6. Дальнейшее ведение:

- осмотр врача общей практики/терапевта 4 раза в год;
- ОАК- 2 раза в год;
- ОАМ - 2 раза в год;
- биохимический анализ крови (ПТИ, МНО, сахар крови, общий холестерин с фракциями) – 1 раза в год;
- ЭКГ – 2 раза в год.

15. Индикаторы эффективности лечения:

- отсутствие нарушений сознания;
- достижение целевых уровней АД;
- отсутствие общемозгового и гипертензионного синдрома;
- восстановление эмоционально-волевых нарушений;
- отсутствие явлений менингизма;
- отсутствие расстройств зрения и эпилептических припадков.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков:

1) Мазурчак Михаил Дмитриевич –КГП на ПХВ «Областной медицинский центр» Управления здравоохранения Карагандинской области, заведующий неврологическим отделением, врач-невропатолог высшей категории, главный внештатный невропатолог МЗ РК

2) Каменова Салтанат Уалихановна – доктор медицинских наук, профессор, РГП на ПХВ «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова» заведующая кафедрой интернатуры и резидентуры по неврологии

3) Клипицкая Нина Константиновна – доцент кафедры интернатуры и резидентуры по неврологии РГП на ПХВ «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова»

4) Худайбергенова Махира Сейдуалиевна – клинический фармаколог АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии».

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензенты:

Абдрахманова Майра Галымжановна – доктор медицинских наук, профессор РГП на ПХВ «Карагандинский Государственный Медицинский Университет», заведующая кафедрой нервных болезней

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/ лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы литература

- 1) Клинические рекомендации. Фармакологический справочник. ГЭОТАР_МЕД, М., 2004.
- 2) Effect of Perindopril on Cerebral Vasomotor Reactivity in Patients With Lacunar Infarction.
- 3) Matthew Walters, Scott Muir, Imtiaz Shah, Kennedy Lees. Stroke. 2004; 35:99
- 4) Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. Исполнительный комитет Европейской инсультной организации (ESO) и Авторский комитет ESO, 2008.
- 5) The 2003 Canadian Recommendations for the Management of Hypertension: Therapy.
- 6) Инсульт: диагностики, лечение, профилактика/под ред.З.А. Суслиной, М.А. Пирадова.-2-е изд.-М.: МЕДпресс-информ, 2009.-288с.
- 7) Рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертонии. Рабочая группа по лечению артериальной гипертонии Европейского общества гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC)
- 8) Дональд Е. Райчик, Джексон Т. Райт, Майкл С. Смит. Секреты артериальной гипертонии –Москва, 2005.-168с.Andre Bes, J-M Orgogozo et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoariosis. // European Journal of Neurology. – 1999. - # 6. – P. 313-322
- 9) Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия./АМН СССР.- М.:Медицина,1987.-224с.
- 10) Wolf-Dieter Heiss, Michael Brainin, Natan M. Bornstein, Jaakko Tuomilehto and Zhen Hong, Cerebrolysin in Patients With Acute Ishemic Stroke in Asia: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial./Stroke published online January 26,2012.
- 11) Edward C. Jauch, Jeffrey L. Saver, Harold P. Adams, Jr, Askiel Bruno, J.J. (Buddy) Connors, Bart M. Demaerschalk, Pooja Khatri, Paul W. McMullan, Jr, Adnan I. Qureshi, Kenneth Rosenfield, Phillip A. Scott, Debbie R. Summers, David Z. Wang, Max Wintermark and Howard Yonas, Guidelines for the Early management of patients With

Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American heart Association/American Stroke Association”, Stroke. Published online January 31, 2013

12) W.Lang, Ch.H. Stadler, Z. Poljakovic, D.Fleet A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischsemic hemispheric stroke //International Journal of Stroke. Vol 8, February 2013, 95-104

13) Ladurner G., et al. Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomized controlled trial.//J Neural Transm, 112: 415-428, 2005

14) Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/ AmericanStroke Association. January 31, 2013 год.

15) Muresanu D., et al. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS): A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II clinical study. Clinical Study Report, May 2011 год.

Утверждено
на Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
протокол № 10
от «4» июля 2014 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. **Название:** Профилактика острых нарушений мозгового кровообращения

2. **Код протокола:**

3. **Код (коды) по МКБ 10:**

G45 Преходящие транзиторные церебральные ишемические приступы (атаки) и родственные синдромы

G46 Сосудистые мозговые синдромы при цереброваскулярных болезнях (I60- I67)

I60 Субарахноидальное кровоизлияние

I61 Внутримозговое кровоизлияние

I63 Инфаркт мозга

I64 Инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт

- 165 Закупорка и стеноз прецеребральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга
- 166 Закупорка и стеноз церебральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга
- 167 Другие цереброваскулярные болезни
- 168* Поражения сосудов мозга при болезнях, классифицированных в других рубриках

4. Сокращения, используемые в протоколе:

- АГ – артериальная гипертензия;
- АД – артериальное давление;
- АКС – аорто-коронарный синдром;
- АЛТ - аланин-аминотрансаминаза;
- АСТ - аспартат-аминотрансаминаза;
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время;
- ДАД – диастолическое артериальное давление;
- ЕОК - Европейское Общество Кардиологов;
- ИБС - ишемическая болезнь сердца;
- ИМ - инфаркт миокарда;
- ИМТ - индекс массы тела;
- ИИ – ишемический инсульт;
- КАС – каротидная ангиопластика и стентирование;
- КТ – компьютерная томография;
- КТ – ангиография;
- КЭЭ – каротидная эндаретерэктомия;
- МРТ – магнитно-резонансная томография;
- МР – ангиография;
- МНО – международное нормализованное отношение;
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;
- ОАК – общий анализ крови;
- ОАМ – общий анализ мочи;
- ПОМ – поражение органов мишеней;
- СПОМ – субклиническое поражение органов мишеней;
- СД – сахарный диабет;
- САД – систолическое артериальное давление;
- ССЗ – сердечнососудистые заболевания;
- УЗДГ – ультразвуковая доплерография;
- ТГ – триглицериды;

ТИА – транзиторная ишемическая атака;

ФР – факторы риска;

ФП – фибрилляция предсердий;

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности;

ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности;

ЭКГ – электрокардиография;

5. Дата разработки протокола: 2014 год.

6. Категория пациентов: взрослые.

7. Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, невропатологи.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Примечание: в данном протоколе используются следующие классы рекомендаций и уровни доказательств

Классы рекомендаций

Класс I - польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказана и/или общепризнаны

Класс II - противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения

Класс II а – имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия

Класс II б – польза-эффективность менее убедительны

Класс III - имеющиеся данные или общее мнение свидетельствуют о том, что лечение бесполезно/неэффективно и, в некоторых случаях может быть вредным

Уровни доказательства эффективности

A – результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализа

B - результаты одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований

C – общее мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

8. Определение

Профилактика острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – это комплекс мероприятий направленных на поддержание и укрепление здоровья, и предотвращение этого заболевания. Все направления профилактической работы по снижению общей заболеваемости инсультом и уменьшение частоты летальных исходов заключаются в контроле факторов риска и их коррекции. По

данным ВОЗ, наибольший вклад в риск внезапной смерти вносят три основных фактора риска: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия (дислипидемия) и курение.[1-10].

9. Клиническая классификация [1-10].

- Первичная профилактика инсульта;
- Вторичная профилактика инсульта.

10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации* (плановая, экстренная):** не проводится.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1. Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- опрос или анкетирование пациента для выявления факторов риска ССЗ;
- антропометрия (измерение роста, веса, окружности талии), расчет индекса массы тела;
- измерение артериального давления.

11.2. Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ОАК;
- биохимический анализ крови: (общий белок, креатинин, мочевины, общий билирубин, АЛТ, АСТ, липиды, сахара крови);
- ОАМ;
- ЭКГ;
- УЗДГ.

11.3. Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: не проводится.

11.4. Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне: не проводится.

11.5. Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне: не проводятся.

11.6. Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: не проводятся.

12. Диагностические критерии*:**

- **Не поддающиеся изменениям ФР:**
- возраст (> 45 лет);
- пол (выше у мужчин);

- наследственная отягощенность.
- Поддающиеся изменениям ФР:
- диета с избыточным потреблением соли, углеводов и жиров;
- наличие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем);
- гиподинамия;
- ожирение;
- АГ;
- наличие в анамнезе СД;
- наличие гиперхолестеринемии;
- наличие в анамнезе заболевания сердечнососудистой системы;
- мерцательная аритмия;
- бессимптомный стеноз сонных артерий;
- серповидноклеточная анемия;
- гормональная терапия в постменопаузальный период;
- прием оральных контрацептивов.

Классификация группы риска ОНМК [2]:

- **Низкий риск (риск 1)** - АГ 1 степени, нет факторов риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных заболеваний. Риск развития ССЗ и осложнений в ближайшие 10 лет составляет 15%;
- **Средний риск (риск 2)** - АГ 2-3 степени, нет факторов риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных заболеваний. 1-3 ст. АГ, есть 1 или более факторов риска, нет поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных заболеваний. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет составляет 15-20%;
- **Высокий риск (риск 3)** - АГ 1-3 степени, есть поражение органов-мишеней и др. факторы риска, нет ассоциированных заболеваний. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет - более 20%;
- **Очень высокий риск (риск 4)** - АГ 1-3 степени, есть факторы риска, СПОМ, ассоциированные заболевания. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет превышает 30%.

К очень высокому риску ОНМК относятся: наличие множественных факторов риска, СПОМ, СД и АКС (таблица 1).

Таблица 1. Критерии очень высокого риска [1,2,5]

Критерии высокого риска

- САД >180 мм.рт.ст. и/или ДАД > 110 мм.рт.ст.
- САД >160 мм.рт.ст. при низком ДАД (<70 мм.рт.ст.)
- СД
- >3 факторов риска
- ИОМ:
 - ГЛЖ по данным ЭКГ или ЭхоКГ
 - ультразвуковые признаки утолщения стенки сонной артерии или атеросклеротическая бляшка,
 - увеличение жесткости стенки артерии,
 - умеренное повышение сывороточного креатинина,
- Микроальбуминурия или протеинурия
- АКС

12.1 Жалобы и анамнез:

Жалобы:

- отсутствие жалоб либо периодические головные боли;
- головокружение;
- снижение памяти и внимания;
- шум в ушах и голове;
- нарушение сна.

В анамнезе: сердечнососудистые заболевания, перенесенный инсульт (инфаркт мозга или кровоизлияние в мозг), ТИА.

12.2 Физикальное обследование:

- данные неврологического статуса без патологии (при отсутствии в анамнезе ОНМК, ТИА);
- неврологический статус (при наличии в анамнезе ОНМК, ТИА): гемипарезы, нарушение речи и т.д. (см. клинический протокол «Последствия инфаркта мозга».

12.3 Лабораторные исследования:

- повышение или снижение уровня сахара в крови;
- гиперлипидемия;
- умеренное повышение сывороточного креатинина;
- микроальбуминурия или протеинурия.

12.4 Инструментальные исследования: не проводится

12.5 Показания для консультации узких специалистов:

- консультация кардиолога (нарушение сердечного ритма, высокое АД, боли в области сердца);
- консультация терапевта при наличии заболеваний терапевтического профиля;
- консультация офтальмолога (нарушение остроты и полей зрения);
- консультация эндокринолога (при наличии заболеваний со стороны эндокринной системы);
- консультация нефролога (при наличии сопутствующих заболеваний мочеполовой системы);
- консультация акушера-гинеколога (у женщин при наличии беременности или генитальной патологии);
- консультация кардиохирурга при наличии нарушения ритма (мерцательная и пароксизмальная и др. виды аритмий);
- консультация ангиохирурга при наличии стеноза краниальных артерий;
- консультация аритмолога с целью уточнения дальнейшей тактики ведения (имплантация искусственного водителя ритма).

12.6 Дифференциальный диагноз: не проводится

13. Цели профилактики ОНМК:

Целью первичной профилактики является снижение риска развития ОНМК среди здорового населения.

Целью вторичной профилактики ОНМК является комплекс мероприятий направленных на предотвращение развития инсульта и других сердечнососудистых заболеваний у пациентов, которые уже перенесли ишемический инсульт или ТИА.

14. Тактика лечения*:**

14.1. Немедикаментозное лечение:

Модификация образа жизни и коррекция поведенческих факторов:

- снижение потребления алкогольных напитков: не более 30 грамм алкоголя в сутки;
- увеличение физической нагрузки – регулярная аэробная (динамическая) физическая нагрузка по 30-40 минут не менее 4 раз в неделю;
- снижение потребления поваренной соли до 5 г/сутки;
- изменение режима питания с увеличением потребления растительной пищи, увеличением в рационе калия, кальция (содержатся в овощах, фруктах, зерновых) и магния (содержится в молочных продуктах), а также уменьшением потребления животных жиров;
- отказ от курения;

- нормализация массы тела (ИМТ <25 кг/м²).

14.2 Медикаментозное лечение:

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения);

Антигипертензивная терапия (смотрите клинический протокол «Артериальная гипертония»);

Антиагреганты (с целью улучшения реологических свойств крови):

- ацетилсалициловая кислота от 75мг до 300 мг;
- дипиридамол 75–225 мг;
- клопидогрель в дозе 75 мг в сутки (с учетом побочных действий при длительной терапии, а также для пациентов-носителей аллелей CYP2C19*2 и CYP2C19*3, у которых обнаружен генетически обусловленный пониженный уровень метаболизма клопидогреля необходимо применение других антиагрегантов) [22,23].

Гиполипидемическая терапия:

- аторвастатин 10 мг, 20 мг.

Оральные антикоагулянты:

- антагонист витамина-К (МНО 2,0 – 3,0).

Гипогликемическая терапия (смотрите клинический протокол «Сахарный диабет»).

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне: не проводится.

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи: не проводится.

14.3. Другие виды лечения: не проводятся.

14.3.2 Другие виды, оказываемые на стационарном уровне:

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи:

14.4. Хирургическое вмешательство:

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях: не проводится.

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

- реконструктивные операции на артериях головы и шеи;
- эндоваскулярные операции у пациентов со стенозами сонных артерий (стентирование сонных артерий).

- при фибрилляции предсердий.
- операция КЭЭ рекомендована пациентам со стенозами сонных артерий 70 – 99 % (уровень доказательности А) и должна выполняться только в центрах с показателем периоперационных осложнений (любой инсульт и смерть) менее 6 % (уровень доказательности А);
- рекомендован прием антитромбоцитарные препараты как до, так и после операции КЭЭ (уровень доказательности А);
- КАС рекомендована для некоторых пациентов (уровень доказательности А) с тяжелым «симптомным» стенозом сонных артерий: при наличии противопоказаний для КЭЭ, при стенозах в хирургически недоступном месте, рестенозе после КЭЭ, стенозах после лучевой терапии (уровень доказательности D);
- пациенты должны получать комбинацию клопидогреля и аспирина непосредственно после стентирования и далее как минимум в течение 1 месяца (уровень доказательности D).

14.5. Профилактические мероприятия [1-18]

Первичная профилактика:

Модификация образа жизни и коррекция поведенческих факторов:

- здоровый образ жизни, заключающийся в отказе от курения, низком или нормальном индексе массы тела, умеренном употреблении алкоголя, регулярных физических упражнениях и сбалансированной диете, ассоциирован со снижением риска развития ишемического инсульта.

Антигипертензивная терапия:

- необходимо регулярно контролировать АД; у лиц с артериальной гипертензией необходима модификация образа жизни и фармакологическая терапия (уровень доказательности А);
- уровень систолического АД должен быть ниже 140 мм рт.ст., а диастолического — не выше 90 мм рт.ст., (класс I, уровень доказательности А);
- У пациентов с артериальной гипертензией при наличии сахарного диабета или почечной болезни уровень АД должен быть ниже 130/80 мм рт.ст. (класс I, уровень доказательности А).

Антиагрегантная терапия:

- женщинам в возрасте 45 лет и старше, не имеющих риска внутричерепных кровоизлияний и заболеваний желудочно-кишечного тракта, рекомендуется назначение малых доз аспирина, хотя эффект очень низкий (класс I, уровень А);
- рекомендуется назначение малых доз аспирина мужчинам для первичной профилактики инфаркта миокарда, однако риск развития ИИ у них не снижается (класс I, уровень А);

- У лиц с самым высоким риском (более 20 %) АСК наиболее эффективна, поскольку у них наибольший абсолютный риск, хотя также и более высокий риск кровотечений [27].
- другие антитромбоцитарные препараты, кроме аспирина, не рекомендуются для первичной профилактики ИИ (класс IV, GCP);
- назначение аспирина может быть рекомендовано пациентам с неклапанной МА моложе 65 лет, не имеющим сосудистых факторов риска (класс I, уровень A).

Вторичная профилактика:

Антигипертензивная терапия:

- рекомендуется регулярный контроль уровня АД; рекомендуется снижение уровня АД после острейшего периода инсульта, включая пациентов с нормальным уровнем АД (уровень доказательности A).

Гипогликемическая терапия:

- необходимо регулярно контролировать уровень глюкозы крови. Коррекцию уровня глюкозы крови рекомендовано осуществлять изменением образа жизни.

Антитромботическая терапия:

- рекомендуется назначение комбинации ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола, или клопидогреля; (уровень доказательности A);
- комбинация клопидогреля и ацетилсалициловой кислоты не рекомендована для пациентов после недавно перенесенного инсульта, за исключением специальных показаний (например, нестабильная стенокардия, или не-Q-образующий инфаркт миокарда, или недавнее стентирование) с продолжительностью терапии до 9 месяцев (уровень доказательности A);
- при наличии противопоказаний к терапии оральными антикоагулянтами рекомендована терапия низкими дозами аспирина в сочетании с дипиридамолом (класс IV, GCP).

Терапия оральными антикоагулянтами:

- антагонист витамина-К (МНО 2,0 – 3,0) или препараты нового поколения рекомендованы больным после перенесенного ишемического инсульта, связанного с мерцательной аритмией (уровень доказательности A);
- антикоагулянтная терапия при ФП начинается не ранее, чем через две недели после ишемического инсульта;
- при обширном ишемическом инсульте (инфаркт мозга) антикоагулянтную терапию начинают в более отсроченном периоде в связи с риском геморрагической трансформации очага (риск наиболее высокий в первые 5 дней, тем не менее сохраняется до 2-3 недель и более);

- при ТИА на фоне фибрилляции предсердий антикоагулянтная терапия начинается как только позволяет клиническая ситуация;
- прием оральных антикоагулянтов не рекомендован больным, подверженным частым падениям, с низкой приверженностью терапии, неконтролируемой эпилепсией, желудочно-кишечными кровотечениями (класс III, уровень C);
- пожилой возраст не является противопоказанием для терапии оральными антикоагулянтами (класс I, уровень A);
- пациенты с кардиоэмболическим инсультом, не связанным с МА, должны получать оральные антикоагулянты (МНО 2,0-3,0) при высоком риске повторного инсульта (класс III, уровень C);
- антикоагулянтная терапия не рекомендована для пациентов после некардиоэмболического инсульта, за исключением некоторых ситуаций, таких как атеросклероз аорты, фузиформная аневризма основной артерии, диссекция артерий шеи или открытое овальное окно в сочетании с доказанным тромбозом глубоких вен голени или с аневризмой межпредсердной перегородки (уровень доказательности D).

Гиполипидемическая терапия:

- рекомендуется терапия статинами у пациентов с некардиоэмболическим инсультом (уровень доказательности A).

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

- предотвращение ОНМК у лиц из группы риска.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16.Список разработчиков

- 1) Мазурчак Михаил Дмитриевич – КГП на ПХВ «Областной медицинский центр» Управление здравоохранения Карагандинской области, главный внештатный невропатолог МЗ РК, заведующий неврологическим отделением, врач – невропатолог высшей категории
- 2) Каменова Салтанат Уалихановна – доктор медицинских наук, профессор РГП на ПХВ «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», заведующая кафедрой интернатуры и резидентуры по неврологии
- 3) Клипицкая Нина Константиновна – РГП на ПХВ «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», доцент кафедры интернатуры и резидентуры по неврологии
- 4) Худайбергенова Махира Сейдуалиевна – АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии» врач клинический фармаколог

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензенты:

Абдрахманова Майра Галымжановна – доктор медицинских наук, профессор РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», заведующая кафедрой нервных болезней

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/ лечения с более высоким уровнем доказательности.

20.Список использованной литературы:

- 1) American Heart Association . Heart disease and stroke statistics—2004 update. American heart association; Dallas (TX): 2003
- 2) ESH-ElIC Guidelines Committee. 2009 guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2009.
- 3) Guide to Clinical Preventive Services 2007.- P. Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality. Available at: https://www.oxhpc.com/secure/materials/member/adult_preventive.pdf. Accessed June 3, 2009.
- 4) Primary Prevention of Ischemic Stroke. F. AHA/ASA Guideline, Stroke 2006 . 37:1583-1633.
- 5) Compendium of ESC Guidelines 2007. The Management of Arterial Hypertension.
- 6) L.M.Dickerson, P.J.Carek, R.G.Quattlebaum. Prevention of Recurrent Ischemic Stroke, J American Family Physician, 2007,76,3.
- 7) The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008 // Cerebrovasc. Dis. - 2008; 25: 457–507.
- 8) H.S. Kirshner. Prevention of secondary stroke and transient ischaemic attack with antiplatelet therapy: the role of the primary care physician role. Int J Clin Pract. 2007,67,10,1739-1748
- 9) Sacco RL. The 2006 William Feinberg Lecture: shifting the paradigm from stroke to global vascular risk estimation. Stroke. 2007;38(6):1980–7. [PubMed]
- 10) Bousser M.G. Antithrombotic agents in the prevention of ischemic stroke // Cerebrovasc. Dis. — 2009; 27 (Suppl. 3): 12–19.
- 11) Lee S., Kim H., Bae H. et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for Prevention of Recurrent Ischemic Lesion in Acute Atherothrombotic Stroke: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial // Stroke. 2014. Vol. 45. ATP. 334.
- 12) Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и ACCX, 2012 г. Вып. 2.

- 13) Rashid R., LeonardiBee J., Bath Ph. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review // *Stroke*. — 2003; 34: 2741–2749.
- 14) Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;287:1003–10. [PubMed]
- 15) PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindoprilbased blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet*. — 2001; 358: 1033–1041.
- 16) The SPARCL Investigators. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // *N. Engl. J. Med.* — 2006; 355: 549–559.
- 17) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560–72. [PubMed]
- 18) Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 1997;277:739–45. [PubMed]
- 19) SHEP Cooperative Research Group Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265:3255–64. [PubMed]
- 20) Storey R.F. New developments in antiplatelet therapy // *Eur. Heart J. Supplements*. — 2008. — Vol. 10. — D30-D37.
- 21) Husted S. New developments in oral antiplatelet therapy // *Eur. Heart J. Supplements*. — 2007. — Vol. 9. — D20-D26.
- 22) Antithrombotic Trialists Collaboration Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ*. — 2002. — 324. — 71-86.
- 23) Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D. et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to Clopidogrel // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — DOI: 10.1056/NEJMoa0809171. Available at: <http://www.nejm.org>
- 24) Bhatt D.L., Fox K.A.A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — 354. — 1706-17.

- 25) Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative metaanalysis of individual participant data from randomised trials // Lancet.-2009.-373.- P. 1849-1860
- 26) Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9489):895–906. [PubMed]
- 27) The ONTARGET Investigators Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358:1547–59. [PubMed]
- 28) Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Hyvet Study Group Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med. 2008;358(18):1887–98. [PubMed]
- 29) Larry B, Goldstein LB, Adams R, et al. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group. Cardiovascular Nursing Council. Clinical Cardiology Council. Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council. the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline Stroke. 2006;37:1583–633. [PubMed]
- 30) Knoops K.T., de Groot L.C., Kromhout D. et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10 year mortality in elderly European men and women: the HALE project // JAMA.-2004.-292.-P. 1433-1439

Утверждено
на Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
протокол № 10
от «4» июля 2014 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ МОЗГА

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Хроническая ишемия мозга

2. Код протокола:

3. Код(ы) МКБ-10:

- I 67. Другие цереброваскулярные болезни
- I 67.2 Церебральный атеросклероз
- I 67.3 Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (болезнь Бинсвангера)
- I 67.5 Болезнь Мойя-мойя
- I 67.8 Ишемия мозга (хроническая)
- I 67.9 Цереброваскулярная болезнь неуточненная

4. Сокращения, используемые в протоколе:

- АГ – артериальная гипертония
- АД – артериальное давление
- АВА – артериовенозная аневризма
- АВМ – артериовенозная мальформация
- АЛаТ – аланинаминотрансфераза
- АСаТ – аспаратаминотрансфераза
- БА – бронхиальная астма
- ВОП – врач общей практики
- ГБО – гипербарическая оксигенация
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ДС – дуплексное сканирование
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- КТ – компьютерная томография
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- МДП – маниакально-депрессивный психоз
- МНО – международное нормализованное отношение
- МРТ – магнитная резонансная томография
- МРА – магнитная резонансная ангиография
- НПНКМ – начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга
- ОГЭ – острая гипертоническая энцефалопатия
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ПНМК – преходящие нарушения мозгового кровообращения
- ПСТ – противосудорожная терапия
- ПТИ – протромбиновый индекс
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- ПМСП – первичная медико-санитарная помощь
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов

САК – субарахноидальное кровоизлияние

СКВ – системная красная волчанка

ССС – сердечнососудистая система

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ХИМ – хроническая ишемия мозга

ЧМН – черепно-мозговые нервы

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

ЭМГ - электромиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

5. Дата разработки протокола: 2014 год.

6. Категория пациентов: взрослые.

7. Пользователи протокола: невропатолог, терапевт, врач общей практики (семейный врач), врач скорой и неотложной медицинской помощи, психотерапевт, логопед, физиотерапевт, врач по лечебной физкультуре и спорту, психолог, социальный работник с высшим образованием, социальный работник со средним образованием, фельдшер.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

8. Определение:

Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) — медленно прогрессирующая дисфункция головного мозга, возникающая вследствие диффузного и/или мелкоочагового повреждения мозговой ткани в условиях длительно существующей недостаточности церебрального кровоснабжения [1-5]

В понятие «хроническая ишемия головного мозга» входят: «дисциркуляторная энцефалопатия», «хроническая ишемическая болезнь мозга», «сосудистая энцефалопатия», «цереброваскулярная недостаточность», «атеросклеротическая энцефалопатия». Из вышеперечисленных названий наиболее часто в современной медицине встречается термин «дисциркуляторная энцефалопатия» [1-5]

9. Клиническая классификация.

Классификация ХИМ (Гусев Е.И., Скворцова В.И. (2012 г.):

По основному клиническому синдрому:

- с диффузной цереброваскулярной недостаточностью;

- с преимущественной патологией сосудов каротидной или вертебрально-базиллярной систем;
- с вегето-сосудистыми пароксизмами;
- с преимущественными психическими расстройствами.

По стадиям:

- начальные проявления;
- субкомпенсация;
- декомпенсация.

По патогенезу (В. И. Скворцова, 2000):

- снижение мозгового кровотока;
- нарастание глутаматной эксайтотоксичности;
- накопление кальция и лактат ацидоз;
- активацию внутриклеточных ферментов;
- активацию местного и системного протеолиза;
- возникновение и прогрессирование антиоксидантного стресса;
- экспрессию генов раннего реагирования с развитием депрессии пластических белковых и снижением энергетических процессов;
- отдаленные последствия ишемии (локальная воспалительная реакция, микроциркуляторные нарушения, повреждения ГЭБ).

10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации (плановая, экстренная):

Экстренная госпитализация:

- при нарастании синдромов недостаточности каротидной или вертебрально-базиллярной системы;
- наличие вегето-сосудистых пароксизмов;
- наличие пароксизмальных расстройств сознания.

Плановая госпитализация:

- необходимость проведения лечебно-профилактических мероприятий профилактики осложнений мозгового инсульта в условиях круглосуточного наблюдения в виду тяжести состояния пациента.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- общий анализ крови;

- общий анализ мочи;
- биохимические анализы (АЛТ, АСТ, мочеви́на, креатинин, билирубин, общий белок, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, глюкоза);
- коагулограмма (МНО, ПТИ, определение свертываемости крови, гематокрит);
- УЗДГ экстра/ интракраниальных сосудов головы и шеи.

11.2 Дополнительные диагностические мероприятия, проводимые на амбулаторном уровне:

- рентгенография органов грудной клетки (2 проекции);
- ФЭГДС;
- видеомониторинг ЭЭГ (при пароксизмальном расстройстве сознания);
- МРТ головного мозга с оценкой перфузии;
- МРТ-трактография.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимические анализы (АЛТ, АСТ, мочеви́на, креатинин, билирубин, общий белок, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, глюкоза);
- коагулограмма: протромбиновое время с последующим расчетом ПТИ и МНО в плазме крови, определение времени свертывания крови, гематокрит;
- определение гликолизированной глюкозы.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- реакция Вассермана в сыворотке крови;
- рентгенография органов грудной клетки (2 проекции);
- биохимические анализы (АЛТ, АСТ, мочеви́на, креатинин, билирубин, общий белок, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, глюкоза);
- коагулограмма (протромбиновое время с последующим расчетом ПТИ и МНО в плазме крови, определение времени свертывания крови, гематокрит);
- ЭКГ.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- УЗИ диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек), исключить соматические и объёмные образования;
- Рентгенография органов грудной клетки (2 проекции);

- ЭЭГ;
- УЗДГ сосудов головного мозга и брахиоцефального ствола.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

- ЭКГ.

12. Диагностические критерии:

Клиническая картина ХИМ характеризуется сочетанием нарушений:

- когнитивные расстройства (нарушение способности к запоминанию, удержанию новой информации, снижение темпа и качества умственной деятельности, нарушение гнозиса, речи, праксиса);
- эмоциональные расстройства: преобладание депрессии, утрата интереса к происходящему, сужение круга интересов;
- вестибулярно-атактический синдром;
- акинетико-ригидный синдром;
- псевдобульбарный синдром;
- пирамидный синдром;
- глазодвигательные расстройства;
- сенсорные нарушения (зрительные, слуховые и пр.).

12.1. Жалобы и анамнез:

Жалобы: головные боли, несистемное головокружение, шум в голове, ухудшение памяти, снижение умственной работоспособности, нарушение речи, походки, слабость в конечностях, кратковременная потеря сознания (Дроп-атаки), клонико-тонические судороги, атаксии, деменции.

Анамнез: инфаркт миокарда, ИБС, стенокардии, АГ (с поражением почек, сердца, сетчатки, мозга), атеросклероз периферических артерий конечностей, сахарный диабет, инфекционно-аллергические заболевания, интоксикации.

12.2. Физикальное обследование:

- двигательные нарушения (гемипарезы, монопарезы, тетрапарезы, асимметрия рефлексов, наличие кистевых и стопных патологических рефлексов, симптомов орального автоматизма, защитных симптомов);
- когнитивные расстройства;
- нарушение поведения (агрессия, замедленная реакция, пугливость, эмоциональная нестабильность, дезорганизация);
- гемианестезия;
- нарушение речи (афазия, дизартрия);
- зрительные расстройства (гемианопсия, анизокория, диплопия);
- нарушения мозжечковых и вестибулярных функций (статика, координация, головокружение, тремор);

- нарушения бульбарных функций (дисфагия, дисфония, дизартрия);
- поражение глазодвигательных ЧМН;
- пароксизмальное нарушение сознания (потеря сознания, следы прикуса на языке);
- нарушение мочеиспускания и дефекации;
- пароксизмальные состояния (при недостаточности кровообращения в бассейне вертебробазилярной системы).

12.3. Лабораторные исследования:

- общий анализ крови: повышенное СОЭ и лейкоцитоз;
- протромбиновый индекс – повышение значений показателя;
- гематокрит (гематокритное число) – снижение или повышение значений показателя;
- определение содержания в крови глюкозы: гипо/гипергликемия;
- определение мочевины, креатинина, электролитов (натрия, калия, кальция) - выявление нарушений электролитного баланса, связанных с применением дегидратирующей терапии.

12.4 Инструментальные исследования:

- **КТ головного мозга:** выявление очаговых изменений в веществе мозга
- **MPT головного мозга в режиме T1, T2, Flair:** наличие «немых» инфарктов, поражение перивентрикулярной и глубинное белое вещество (лейкоареоз);
- **УЗДГ сосудов головного мозга и брахиоцефального ствола (экстра и интракраниальные сосуды головы и шеи):** выявление стеноза внутричерепных артерий, спазма мозговых сосудов, САК;
- **ЭЭГ:** при впервые возникшем эпилептическом приступе, особенно при парциальных припадках, при подозрении на синдром Тодда, для выявления бессудорожного эпилептического приступа, который проявляется внезапной спутанностью сознания;
- **Исследование глазного дна:** определение застойных проявлений, или отека зрительного нерва, или изменений сосудов на глазном дне;
- **Периметрия:** выявление гемианопсии;
- **ЭКГ:** выявление патологии ССС;
- **Холтеровское мониторирование ЭКГ:** выявление эмболии, бессимптомного приступа мерцательной аритмии;
- **Рентгенография органов грудной клетки (2 проекции):** изменение конфигурации сердца при клапанных пороках, расширение границ сердца при наличии гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии, наличие легочных осложнений (застойная, аспирационная пневмония, тромбоэмболия и др.).

12.5. Показания для консультации узких специалистов:

- консультация терапевта при наличии сопутствующей соматической патологии;

- консультация офтальмолога: с целью выявления гемиянопсии, амавроза, страбизма, нарушения аккомодации, зрачковых реакций; изменения, характерные для опухоли головного мозга, гематомы, хронической венозной энцефалопатии;
- консультация кардиолога: при наличии АГ, ИБС (внезапный холодный липкий пот, резкое падение АД), нарушения ритма (мерцательная и пароксизмальная и др. виды аритмий), выявлении изменений на ЭКГ или холтеровском мониторинговании ЭКГ;
- консультация эндокринолога: при наличии признаков сахарного и несахарного диабета, заболеваний щитовидной железы;
- консультация логопеда: наличие афазии, дизартрии;
- консультация психотерапевта: с целью психокоррекции;
- консультация психиатра: при выраженной деменции, маниакально-депрессивного психоза.
- консультация нейрохирурга: наличие гематомы, стеноза сосудов головы и шеи, АВА, АВМ, опухоли или метастазов головного мозга;
- консультация сосудистого хирурга: наличие выраженного стеноза сосудов головного мозга и шеи, решение вопроса дальнейшего оперативного лечения;
- консультация кардиохирурга: наличие кардиологической патологии, нуждающаяся оперативного вмешательства;
- консультация сурдолога: при наличии слуховых нарушений, шума, свиста в ушах и голове.

12.6. Дифференциальный диагноз:

Признаки заболевания	Инсульт	Опухоль головного мозга	Черепно-мозговая травма (субдуральная гематома)
Неврологическая симптоматика	Варьирует в зависимости от возраста и локализации инсульта, одним из наиболее частых клинических признаков служит гемиплегия, афазия, атаксия	Очаговые изменения головного мозга, признаки повышения внутричерепного давления, общемозговые проявления.	В остром периоде: нарушение сознания, рвота, ретроградная амнезия
Начало	Внезапное начало, часто при пробуждении, реже постепенное.	Постепенное	Острое

КТ головного мозга	Сразу после инсульта выявляет внутримозговое кровоизлияние, ишемический очаг - спустя 1-3 суток	Опухоль мозга, перифокальный отек, смещение срединных структур, сдавление желудочков или обструктивная гидроцефалия	Контузионные очаги мозга. В острой стадии предпочтительнее КТ
МРТ головного мозга	Инфаркт на ранних стадиях, ишемические очаги в стволе, мозжечке и височной доле, не доступные для КТ, венозный тромбоз небольшие инфаркты, в том числе и лакунарные, АВМ	Опухоль, перифокальный отек, смещение срединных структур, сдавление желудочков, гидроцефалия	В подострой стадии - геморрагические и негеморрагические контузионные очаги, петехиальные кровоизлияния. В хронической стадии обнаруживаются зоны энцефаломалации на T2-изображениях по увеличению интенсивности сигнала из-за повышенного содержания воды в ткани, легче диагностируются внемозговые скопления жидкости, в том числе хронические субдуральные гематомы.

13. Цели лечения:

- замедлить прогрессирование болезни;
- улучшить качество жизни;
- при наличии эпилептических припадков подбор адекватной противосудорожной терапии (ПСТ).

14. Тактика лечения:

- нормализация АД, липидов, холестерина и уровня глюкозы крови;
- применение препаратов вазоактивного, нейропротективного и нейротрофического действия.

14.1. Немедикаментозное лечение:

1) Режим

- Полупостельный (палатный).

2) Диета: стол № 10 (ограничение соли, жидкости).

14.2. Медикаментозное лечение:

Ноотропные препараты:

- фенотропил – по 100 - 200 мг 1-2 раза/сутки (до 15 часов дня);
- пирацетам – 20% раствора в ампулах в/в или в/м по 5 мл в сутки, с последующим переводом на таблетированный прием по 0,6-0,8 г/сутки длительно;
- комплекс пептидов, полученных из головного мозга в/в 5-10 мл в ампулах.

Антиагреганты:

- ацетилсалициловая кислота (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) – 75-150 мг/сутки под контролем ПТИ, коагулограммы.

Мембранопротекторы:

- цитиколин: 500 - 2000 мг/сутки в/в или в/м; далее 1000 мг/сутки – в пакетиках (уровень А);
- холина альфосцерат, 1-3 г/сутки; ступенчатое введение в первые 5-6 дней в/в, далее в/м; курс лечения определяется клиническим эффектом.

Нейропротекция:

- магния сульфат, 25% раствор 30 мл/сутки (уровень А);
- глицин, 20 мг/кг массы тела (в среднем 1-2 г/сутки) сублингвально в течение 7-14 дней

Антиоксиданты и антигипоксанты:

- инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота:
- 20 мл/сутки внутривенно капельно медленно (60 капель в минуту) в течение 10 дней, затем таблетки внутрь по 300 мг - 2 таблетки 2 раза в день в течение 25 дней (уровень в);
- этилметилгидроксипиридина сукцинат, инфузионно по 100 мг/сутки с последующим переводом на таблетированный прием препарата в дозе 120-250 мг/сутки (уровень В);
- токоферола ацетат (витамин Е): 1-2 мл в/м 1 раз/сутки в течение 7-10 дней, затем по 1 драже 2 раза/сутки в течение 2 месяцев.

Вазоактивные препараты:

- винпоцетин инфузионно – 2-4 мл/сутки в/в – 7-10 дней с переводом на пероральный прием по 5-10 мг/сутки в течение месяца;
- ницерголин – 2-4 мг в/м или в/в 2 раза/сутки, а затем таблетки по 10 мг 3 раза/сутки в течение месяца;
- бенциклана фумарат – в дозе 100 мг/сутки в/в с переходом на таблетированный прием в дозе 100 мг 2 раза в сутки на протяжении 2-3 месяцев, максимальная суточная доза 400 мг (уровень В).

Препараты, улучшающие микроциркуляцию:

- пентоксифиллин в суточной дозе 400-800 мг 2-3 раза/сутки (уровень В).

Миорелаксанты:

- баклосан, перорально 5-20 мг/сутки длительно (в зависимости от мышечного тонуса);
- толперизона гидрохлорид, 50-150 мг 2 раза в сутки длительно (под контролем АД).

Препараты для купирования болевого синдрома:

При ноцицептивных болях:

- нестероидные противовоспалительные препараты (мелоксикам 7,5-15 мг в/м или перорально, лорноксекам 4-8 мг при болях в/м или перорально; кетопрофен 100-300 мг в/в, в/м или перорально);

При нейропатических болях:

- прегабалин 150 - 600мг/сутки;
- габапентин 300-900 мг/сутки.

Гиполипидемическая терапия:

- аторвастатин 10-20 мг/сутки - длительно; максимальная суточная доза - 80 мг.

Гипотензивные препараты:

Коррекция АД проводится согласно клиническому протоколу «Артериальная гипертония».

Противоэпилептическая терапия:

Купирование эпилептического припадка или эпилептического статуса проводится согласно клиническому протоколу «Эпилепсия. Эпилептический статус».

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

1.Основные медикаменты

Нейропротективная терапия:

- магния сульфат, 25% - 10,0 мл ампула;
- кортексин –10 мг/сутки в/м в течение 10 дней, флаконы;
- комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи 5-10 мл в/в, в ампулах.

Мембранопротекторы:

- цитиколины, 500-2000 мг/сутки в/в или в/м; далее 1000 мг/сутки – в пакетиках;
- холина альфосцерат – 400 мг 2-3 раза/сутки.

Антиагреганты:

- ацетилсалициловая кислота – 75-150 мг/сутки, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (под контролем ПТИ, коагулограммы);

Ноотропные препараты:

- фенотропил - по 100 - 200 мг 1-2 раза/сутки (до 15 часов дня), таблетки по 100 мг
- пирацетам – по 10 мл/сутки – ампулы (5 мл), таблетки 0,4 г 3 раза в день, ампулы по 5 мл или таблетки по 400 мг, 800 мг, 1200 мг.

Антиоксиданты и антигипоксанты:

- инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота – 1-2 г/сутки в/в – ампулы 5,0 мл; 600 мг/сутки – таблетки. Ампулы по 5,0 мл, таблетки по 200 мг;
- этилметилгидроксипиридина сукцинат - 100 мг/сутки в/в, в дозе 120-250 мг/сутки – таблетки. Ампулы по 100 мг, 2 мл.

Вазоактивные средства:

- винпоцетин – 5-10 мг в таблетках 3 раза в день/сутки; Таблетки 5,10 мг, ампулы по 2 мл.;
- ницерголин – по 10 мг в таблетках 3 раза в день в сутки, таблетки; ампулы 5 мг, таблетки по 5, 10 мг.;
- бенциклана фумарат – в/в медленно 50-100 мг/сутки, ампулы; по 100 мг 2 раза/сут в течение 2-3 месяцев, таблетки. Ампулы по 2 мл, таблетки по 100 мг.

Препараты для купирования болевого синдрома:

При наличии ноцицептивной боли: нестероидные противовоспалительные препараты:

- мелоксикам – по 7,5-15 мг в/м или таблетки; таблетки по 7,5 и 15 мг, ампулы по 1-2 мл.
- лорноксикам - 4-8 мг - в/м, ампулы; при приеме внутрь - по 4 мг 2-3 раза/сут – таблетки; таблетки по 4, 8 мг, ампулы по 4 мг.
- кетопрофен 100-300 мг в/в, в/м или по 1 таблетке 2 раза/сутки – таблетки, капсулы. Таблетки и ампулы по 100 мг.

Миорелаксанты:

- баклофен – таблетки по 5 мг - 5-20 мг в сутки;
- толперизон – по 100 мг/сутки – ампулы, таблетки по 50 мг - 50-150 мг/сутки.

2. Дополнительные медикаменты:

Оральные непрямые антикоагулянты (антивитамины К):

- варфарин, перорально 2,5-5 мг в сутки под контролем МНО. Таблетки по 2,5 мг

Препараты, улучшающие микроциркуляцию:

- пентоксифиллин – таблетки по - 400 мг – 800 мг в сутки; Таблетки 100 мг, 4000 мг, ампулы 100 мг.

- нимодипин – по 30 мг таблетки 2-3 раза в сутки (уровень В). Таблетки по 30 мг.

Препараты для купирования болевого синдрома (нейропатической боли):

- прегабалин – начинают с дозы 150 мг до 600 мг/сутки, капсулы; Таблетки по 150 мг.
- габапентин – в дозировке 300-900 мг в сутки, капсулы по 100, 300, 400 мг. Таблетки по 300 мг.

Антиоксиданты:

- токоферола ацетат (витамин Е) – 1-2 мл/сутки 5%, 10%, 30% р-р в/м – ампулы; 1-2 драже 2-3 раза/сутки в течение 1-2 месяца – капсулы, драже. Ампулы по 20 мл 5% и 10% раствора в масле.

Гиполипидемическая терапия:

- аторвастатин 10-20 мг/сутки – длительно (2-3 месяца); максимальная суточная доза - 80 мг (таблетки). Таблетки по 5-10 мг.

Гипотензивные препараты:

Коррекция АД проводится согласно клиническому протоколу «Артериальная гипертония».

Противоэпилептическая терапия:

Купирование эпилептического припадка или эпилептического статуса проводится согласно клиническому протоколу «Эпилепсия. Эпилептический статус».

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

1. Основные медикаменты:

Нейропротективная терапия:

- магния сульфат, раствор 25% 10,0 мл; ампулы;
- комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи в/в 5-10 мл, ампулы.
- кортексин – в/м 10 мг/сутки в течение 10 дней, флаконы.

Мембранопротекторы:

- цитиколины: 500-2000 мг/сутки в/в или в/м; далее 1000 мг/сутки в пакетиках (уровень А);
- холина альфосцерат – 400 мг 2-3 раза/сутки, таблетки.

Ноотропные препараты:

- фенотропил – таблетки по 100 мг.
- пирацетам – по 5 мл ампулы.

Антиоксиданты и антигипоксанты:

- инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота – ампулы 5,0-10 мл; 200 мг таблетки.
- этилметилгидроксипиридина сукцинат - ампулы по 2 мл, 5 мл, таблетки по 125 мг.

Вазоактивные средства:

- винпоцетин – 2 мл ампулы;
- ницерголин – по 2 мл ампулы;
- бенциклана фумарат – Ампулы по 2 мл , таблетки по 100 мг.

Антигипоксанты:

- Комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи 10-30 мг/сутки инфузионно; ампулы.

Препараты для купирования болевого синдрома

При наличии ноцицептивной боли: нестероидные противовоспалительные препараты:

- мелоксикам - по 7,5-15 мг в таблетки;
- лорноксекам - 4-8 мг таблетки; флакон 8 мг
- кетопрофен таблетки и ампулы по 100 мг..
- При нейропатической боли:
- прегабалин –150 мг, капсулы;
- габапентин – капсулы по 100, 300, 400 мг.

Миорелаксанты:

- Баклофен – Таблетки 10, 25 мг;
- Толперизон – таблетки по 50 мг.

2. Дополнительные медикаменты:

Антиагреганты:

- Ацетилсалициловая кислота (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) – 75-150 мг;

Антиоксиданты:

- Токоферола ацетат (витамин Е) – Ампулы по 20 мл 5% и 10% раствора в масле.

Гиполипидемическая терапия:

- Аторвастатин таблетки по 5-10 мг.

Гипотензивные препараты.

Коррекция АД проводится согласно клиническому протоколу «Артериальная гипертония».

Противоэпилептическая терапия.

Купирование эпилептического припадка или эпилептического статуса проводится согласно клиническому протоколу «Эпилепсия. Эпилептический статус».

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи:

- Лечение артериальной гипертензии (смотрите клинический протокол «Артериальная гипертония»).
- Эпилептические припадки (смотрите клинический протокол «Эпилепсия», «Эпилептический статус»).

14.3. Другие виды лечения.

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне:

1) Физиопроцедуры:

- электрофорез;
- электростимуляция мышц;
- теплотечение (озокеритолечение; «соляная» камера);
- физиопунктура;
- кислородный коктейль;
- массаж;

2) ЛФК:

- эрготерапия;
- гидрокинезотерапия;
- механотерапия;
- занятия по системе Монтессори;
- занятия на аналитических тренажерах с программой БОС (тренинг по параметрам ЭМГ И ЭЭГ);
- постурография (роботизированная);
- проприоцептивная коррекция;

3) ГБО;

4) «Школа инсульта» - обучение родственников, пациентов;

5) Занятия с логопедом;

6) Занятия с психологом;

7) Занятия с психотерапевтом (психокоррекционная работа).

Применение специальной системы упражнений для восстановления нарушенных двигательных функций и формирование компенсаторного стереотипа. Постоянная стимуляция двигательной и умственной деятельности.

14.3.2 Другие виды, оказываемые на стационарном уровне:

- Физиопроцедуры;
- ЛФК;
- ГБО.

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи:

14.4. Хирургическое вмешательство

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях:

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

- реконструктивные операции на артериях головы и шеи и эндоваскулярное стентирование сонных артерий

14.5. Профилактические мероприятия:

- Профилактика заболеваний в соответствии со здоровым образом жизни;
- Лечить АГ, сахарный диабет, атеросклероз по соответствующим протоколам;
- Профилактика инсульта проводится в соответствии с клиническим протоколом «Профилактика нарушений мозгового кровообращения»;
- Санитарная просветительная работа, направленная на образовательные, агитационные и пропагандистские мероприятия, формирующие здоровый образ жизни:

14.6. Дальнейшее ведение:

Диспансерные мероприятия с указанием частоты посещения узких специалистов:

пациенты с клиническим диагнозом «Хроническая ишемия мозга» подлежат осмотру ВОП/терапевтом 2 раза в год:

- коррекция АД;
- контроль показателей – глюкозы крови, холестерина, липидов.
- обучение в «Школе инсульта» пациента и его родных, близких

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

- Отсутствие когнитивных расстройств (оценка по шкалам – MMSE, шкала ишемии Хачинского);
- Повышение эмоционального и психического статуса (оценка по шкале-опроснику Ч.С. Спилберга, Ю.Л. Ханина).
- Восстановление/улучшение двигательных функций (оценка по индексу Бартел).

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Нургужаев Еркын Смагулович – доктор медицинских наук, профессор РГП на ПХВ «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д.Асфендиярова» заведующий кафедрой нервных болезней
- 2) Избасарова Акмарал Шаймерденовна – РГП на ПХВ «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д.Асфендиярова» доцент кафедры нервных болезней
- 3) Раимкулов Бекмурат Наметович – доктор медицинских наук, профессор РГП на ПХВ «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д.Асфендиярова» профессор кафедры нервных болезней

17. Конфликт интересов:

В отношении препарата «Актовегин» дано обоснование с доказательной базой в библиотеке Кокхрейновского сообщества, где имеется 16 клинических исследований, посвященные применению этого препарата с представленной клинической эффективностью.

18. Рецензент:

Тулеусаринов Ахметбек Мусабаланович – доктор медицинских наук, профессор кафедры традиционной медицины АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования»

19. Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/ лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

- 1) Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга //Журн. Невропатолог и психиатр.1985.№9.с.1281-1288.
- 2) The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee: European stroke initiative recommendations for stroke management – update 2003. Cerebrovascular Disease 2003;16:311-337.
- 3) Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. Первичная профилактика инсульта. М., 2006.
- 4) Maiti R, Agrawal N, Dash D, Pandey B.Effect of Pentoxifylline on inflammatory burden, oxidative stress and platelet aggregability in hypertensive type 2 diabetes mellitus patients. Vascul Pharmacol 2007; 47 (2-3):118-24.
- 5) Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Бойко А.Н. и др. Общие принципы проведения фармакоэкономических исследований в неврологии: Методические рекомендации. М., 2003. 56 с.

- 6) Руководство по неврологии по Адамсу и Виктору. Морис Виктор, Аллан Х. Ропер – М: 2006. – 680 с. (С. 370-401).
- 7) Шток В.Н. Фармакотерапия в неврологии: Практическое руководство. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: 2006. – 480 с.
- 8) Лекарственные средства в неврологической клинике: Руководство для врачей/ Е.И.Гусев, А.С.Никифоров, А.Б.Гехт. – М: 2006. – 416 с. Доказательная медицина. Справочник/ Под редакцией С.Е.Башинского. Москва, 2003.
- 9) О.С.Левин Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии. Справочник, Москва, 6-е издание. МЕД пресс-информ. 2012. 151 с.
- 10) Шмидт Е.В. Сосудистые заболевания нервной системы. – Москва. – 2000. – С. 88-190.
- 11) Adams H., Hachinski V., Norris J. Ischemic Cerebrovascular Disease // Oxford University press. – 2001. – P. 575.
- 12) Akopov S., Whitman G.T. Hemodynamic Studies in Early Ischemic Stroke Serial Transcranial Doppler and Magnetic Resonance Angiography Evaluation //Stroke. 2002;33:1274–1279.
- 13) Flemming K.D., Brown R.D. Jr. Cerebral infarction and transient ischemic attacks. Efficient evaluation is essential to beneficial intervention // Postgrad. Med. – 2000. – Vol. 107, №6. – P. 55–62.
- 14) Guidelines for the Early Management of Adults with Ischemic Stroke // Stroke. – 2007. – Vol. 38. – P. 1655.
- 15) Инсульт. Принципы лечения, диагностики и профилактики / Под ред. Верещагина Н.В., Пирадова М.А., Суслиной З.А. — М.: Интермедика, 2002.- 189 с.
- 16) П.В.Волошин, В.И.Тайцлин. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга / 3-е изд., доп. — М.: МЕДпресс_информ, 2005. — 688 с.
- 17) Stefano Ricci, Maria Grazia Celani, Teresa Anna Cantisani et al. Piracetam for acute ischaemic stroke // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2006. — № 2.
- 18) Ziganshina LE, Abakumova T, Kuchaeva A Cerebrolysin for acute ischaemic stroke // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2010. — № 4
- 19) Muir KW, Lees KR Excitatory amino acid antagonists for acute stroke // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2003. — № 3.
- 20) Gandolfo C, Sandercock PAG, Conti M Lubeluzole for acute ischaemic stroke // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2010. — № 9.
- 21) Horn J, Limburg M Calcium antagonists for acute ischemic stroke // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2010. — № 9.
- 22) Asplund K Haemodilution for acute ischaemic stroke // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2002. — № 4.

- 23) Bath PMW, Bath-Hextall FJ Pentoxifylline, propentofylline and pentifylline for acute ischaemic stroke // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2004. — № 3.
- 24) Bennett MH, Wasiak J, Schnabel A et al. Hyperbaric oxygen therapy for acute ischaemic stroke // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2010. — № 9.
- 25) Болезни нервной системы. Руководство для врачей //Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана, М., 2011, Т.1, Т.2.
- 26) О.С.Левин Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии. Справочник, Москва, 6-е издание. МЕДпресс-информ. 2012. 151 с.
- 27) «Неврология» Автор: Гусев Е.И., Скворцова В.И. (2012 г.).

Утверждено
на Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
протокол № 1
от «21» января 2014 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ТРОМБОЛИЗИС ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Тромболизис при ишемическом инсульте.

2. Код протокола:

3. Коды МКБ-10:

I63.0 Инфаркт мозга, вызванный тромбозом прецеребральных артерий

I63.00 Инфаркт мозга, вызванный тромбозом прецеребральных артерий с гипертензией

I63.1 Инфаркт мозга, вызванный эмболией прецеребральных артерий

I63.10 Инфаркт мозга, вызванный эмболией прецеребральных артерий с гипертензией

I63.2 Инфаркт мозга, вызванный неуточненной закупоркой или стенозом прецеребральных артерий

I63.20 Инфаркт мозга, вызванный неуточненной закупоркой или стенозом прецеребральных артерий

I63.3 Инфаркт мозга, вызванный тромбозом мозговых артерий

I63.30 Инфаркт мозга, вызванный тромбозом мозговых артерий с гипертензией

I63.4 Инфаркт мозга, вызванный эмболией мозговых артерий

I63.40 Инфаркт мозга, вызванный эмболией мозговых артерий с гипертензией

163.5 Инфаркт мозга, вызванный неуточненной закупоркой или стенозом мозговых артерий

163.50 Инфаркт мозга, вызванный неуточненной закупоркой или стенозом

163.6 Инфаркт мозга, вызванный тромбозом вен мозга, непиогенный

163.60 Инфаркт мозга, вызванный тромбозом вен мозга, непиогенный с гипертензией

163.8 Другой инфаркт мозга

163.80 Другой инфаркт мозга с гипертензией

163.9 Инфаркт мозга неуточненный

163.90 Инфаркт мозга неуточненный с гипертензией

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АД - артериальное давление;

АЧТВ – активированное частичное тромбиновое время;

БИТ – блок интенсивной терапии;

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;

ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения;

ИИ - ишемический инсульт;

ИВЛ - искусственная вентиляция легких;

ИБС - ишемическая болезнь сердца;

КТ - компьютерная томография;

КФК – креатинфосфокиназа;

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности;

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности;

ЛФК - лечебная физкультура;

МРТ - магнитно-резонансная томография;

МСКТА - мультиспиральная компьютерная ангиография;

МРА - магнитно резонансная ангиография;

МНО – международное нормализационное отношение;

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;

ОИМ - острый инфаркт миокарда;

ПМСП - первичная медико-санитарная помощь;

ТКДГ - транскраниальная доплерография;

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии;

ТИА - транзиторно-ишемическая атака;

ТЛТ - тромболитическая терапия;

УЗДГ - ультразвуковая доплерография;

УЗИ – ультразвуковое исследование;

ЦВД - центральное венозное давление;

ЦПД - церебральное перфузионное давление;

ЧСС - частота сердечных сокращений;

ЭКГ – электрокардиограмма;

ЭЭГ – электроэнцефалография;

NIHSS- National Institutes of Health Stroke Scale (Шкала Инсульта Национального Института Здоровья)

pO₂-парциальное давление кислорода;

p CO₂-парциальное давление углекислоты;

SaO₂-сатурация кислорода.

5. Дата разработки протокола: май 2013 г.

6. Категория пациентов: пациенты с ишемическим инсультом

7. Пользователи протокола: врачи-неврологи

II МЕТОДЫ ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение

Ишемический инсульт (ИИ) – это инфаркт мозга, который происходит вследствие прекращения поступления крови в мозг. ИИ развивается при закрытии просвета сосуда питающего мозг, что приводит к прекращению подачи крови в мозг, а с ней и кислорода и питательных веществ, необходимых для нормальной жизнедеятельности мозга[1-5] .

Растворение тромба в кровеносных сосудах носит название **тромболизис**.

9. Клиническая классификация

Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения, НИИ РАМН, 2000 (Патогенетические варианты TOAST):

- I Атеротромботический инсульт
- II Кардиоэмболический инсульт
- III Гемодинамический инсульт
- IV Лакунарный инсульт
- V Инсульт по типу гемореологической микроокклюзии

Неизвестной этиологии

По локализации

В соответствии с топической характеристикой очаговой неврологической симптоматики, по пораженному артериальному бассейну:

- внутренняя сонная артерия;
- позвоночные артерии и их ветви;

- основная артерия и ветви;
- средняя мозговая артерия;
- передняя мозговая артерия;
- задняя мозговая артерия.

По тяжести

- лёгкой степени тяжести — неврологическая симптоматика выражена незначительно, регрессирует в течение 3-х недель заболевания. Вариант малого инсульта
- средней степени тяжести — преобладание очаговой неврологической симптоматики над общемозговой, отсутствуют расстройства сознания
- тяжёлый инсульт — протекает с выраженными общемозговыми нарушениями, угнетением сознания, грубым очаговым неврологическим дефицитом, часто дислокационными симптомами.

10. Показания для госпитализации:

При подозрении на ТИА, ОНМК показана экстренная госпитализация пациента в кратчайшие сроки в инсультный центр.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

Основные:

- ОАК с гематокритом и тромбоцитами
- глюкоза крови,
- общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, бета – липопротеиды, триглицериды,
- электролиты крови (калий, натрий, кальций, хлориды),
- печеночные трансаминазы, общий, прямой билирубин,
- мочевины, креатинин,
- общий белок
- коагулограмма
- ОАМ
- ЭКГ
- КТ головного мозга (круглосуточно),
- МРТ головного мозга с использованием режима диффузионно-взвешенных изображений (круглосуточно)
- УЗИ методы (ТКДГ, дуплексное сканирование, триплексное сканирование интра- и экстрацеребральных артерий при наличии) при наличии (круглосуточно)

Дополнительные

- определение антинуклеарного фактора антител к кардиолипинам, фосфолипидам, волчаночный антикоагулянт, иммунологические исследования по показаниям
- КФК, тропониновый тест по показаниям,

- Д димер по показаниям,
- протеины С, S,
- белковые фракции по показаниям,
- анализ крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В, С,
- МСКТА или МРА для диагностики стенозирующих, окклюзирующих поражений интра- и экстрацеребральных артерий,
- Церебральная ангиография по показаниям,
- УЗИ сердца при подозрении на кардиальную эмболию и при наличии кардиальной патологии в анамнезе
- ЭЭГ по показаниям (судорожный синдром),
- Рентгенография органов грудной клетки по показаниям,
- Холтеровское суточное мониторирование ЭКГ по показаниям,
- Суточное мониторирование АД по показаниям,
- Осмотр глазного дна, периметрия,
- УЗИ органов брюшной полости по показаниям,
- УЗДГ сосудов почек по показаниям,
- УЗИ почек по показаниям,
- Люмбальная пункция [2-6].

12. Диагностические критерии:

12.1 Жалобы и анамнез:

- предшествующие ТИА или транзиторная монокулярная слепота.
- выявленные ранее стенокардия или симптомы ишемии нижних конечностей
- патология сердца (нарушения ритма сердца, чаще в виде мерцательной аритмии, наличие искусственных клапанов, ревматизм, инфекционный эндокардит, острый инфаркт миокарда, пролапс митрального клапана и др.)
- развитие во время сна, после приема горячей ванны, физического утомления, а также во время или после приступа мерцательной аритмии, на фоне ОИМ, коллапса, кровопотери
- постепенное развитие неврологической симптоматики, в ряде случаев ее мерцание
- возраст старше 50 лет
- превалирование очаговой неврологической симптоматики над общемозговой.
- головная боль, головокружение
- шаткость, неустойчивость при ходьбе
- асимметрия лица
- нарушение речи
- слабость в конечностях, онемение в конечностях

- судорожный припадок
- тошнота, рвота
- нарушения зрения
- повышение температуры тела
- боли в области сердца, сердцебиение
- нарушение дыхания

12.2 Физикальный осмотр:

Неврологический осмотр с оценкой неврологического статуса по шкале NIHSS (приложение 1), уровня сознания по шкале ком Глазго (приложение 2)

Очаговая неврологическая симптоматика

12.3 Лабораторные исследования:

Анализ ликвора – бесцветный, прозрачный ликвор (для исключения геморрагического инсульта)

Гиперлипидемия, гиперкоагуляция

12.4 Инструментальные исследования:

ЭКГ – наличие кардиоцеребрального или цереброкардиального синдромов, нарушения ритма;

КТ, МРТ головного мозга – наличие зоны инфаркта

УЗИ методы – окклюзия или стеноз экстра или интракраниальных сосудов головы.

Глазное дно: венозное полнокровие, патологическая извитость артериальных сосудов

12.5 Консультации специалистов по показаниям:

- Кардиолога
- Нейрохирурга
- Ангиохирурга
- Психиатра
- Окулиста

12.6 Дифференциальный диагноз с:

- Геморрагическим инсультом
- Новообразованиями головного мозга
- Рассеянным склерозом
- Токсической энцефалопатией
- Судорожными припадками
- Синкопальными состояниями

13. Цель лечения

- Контроль и обеспечение функционирования жизненно важных функций (дыхание, центральная гемодинамика, гомеостаз, водно-электролитный баланс, и т.д.)
- Реканализация окклюзированного сосуда и своевременная реперфузия ишемизированного участка мозга в период терапевтического окна
- Профилактика и лечение неврологических осложнений (судорожный синдром, кровоизлияние в зону инфаркта, синдром внутрочерепной гипертензии, дислокационные синдромы и вклинения, острая окклюзионная гидроцефалия)
- Профилактика висцеральных и системных осложнений (ДВС синдром, пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, пролежни, уроинфекции)
- Ранняя нейрореабилитация и адекватно организованный уход.
- Цель хирургического лечения: устранение внутрочерепной гипертензии, обеспечение реперфузии ишемизированного участка мозга [1,3-7].

14. Тактика лечения:

14.1 Немедикаментозное лечение:

- экстренная госпитализация в ближайший инсультный центр или в неврологические отделения в период терапевтического окна (3 часа от начала заболевания);
- лечение в блоке интенсивной терапии или ОАРИТ по показаниям;
- мониторинг жизненно-важных функций (уровень АД, ЧСС, сатурации кислородом);
- режим в первые сутки инсульта постельный с приподнятым на 30 гр. головным концом кровати. В последующем начинается поэтапная вертикализация;
- диета: в первые дни после инсульта рекомендуется готовить пищу в отварном протертом виде для облегчения ее потребления и усваивания. Необходимо уменьшить общее употребление жиров, употребление насыщенных жирных кислот, таких, как сливочное масло, животный жир, употребление продуктов, богатых холестерином, потребление соли до 3—5 г в сутки; необходимо увеличить употребление клетчатки и сложных углеводов, содержащихся в основном в овощах и фруктах. Пациентам рекомендуется исключить из рациона питания жирную жареную пищу, крепкие мясные бульоны, соленья. Необходимо отдавать предпочтение хлебу из муки грубого помола, хлебу с отрубями;
- восстановление проходимости дыхательных путей;
- ИВЛ по показаниям:
- Угнетение сознания ниже 8 баллов по шкале ком Глазго
- Тахипноэ 35-40 в 1 минуту, брадипноэ менее 12 в 1 минуту
- Снижение рО₂ менее 60 мм.рт.ст., а рСО₂ более 50 мм.рт.ст. в артериальной крови и жизненная емкость легких менее 12 мл/кг массы тела
- Нарастающий цианоз [1,3-7]

14.2 Медикаментозное лечение

Антигипертензивная терапия

-Уровень АД в острейшем периоде при ишемическом инсульте не принято снижать если он не превышает 220\110 мм.рт.ст. у пациента с фоновой АГ и 160\105 без АГ в анамнезе для сохранения достаточного уровня перфузии.

-При необходимости снижение давления осуществляют на 15-20% от исходных величин (на 5-10 мм.рт.ст. в первые 4 часа, а затем на 5-10 мм.рт.ст. каждые 4 часа) Для пациентов с острым инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, острой почечной недостаточностью, гипертонической энцефалопатией или диссекцией аорты более интенсивное снижение АД до целевых значений рекомендуют экспертами ВОЗ.

Недопустимы резкие колебания АД!

Антигипертензивные препараты: ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, периндоприл), антагонисты рецепторов АГ II (эпросартан, кандесартан), бета-адреноблокаторы (пропранолол, эсмолол), альфа-бета-адреноблокаторы (проксодолол, лабеталол), агонисты центральных альфа-адренорецепторов (клонидин), альфа 1-адреноблокаторы (урапидил), вазодилататоры (нитропруссид натрия)

При снижении АД: объемзамещающая терапия из расчета 30-35 мл\кг массы тела в сутки (препарат выбора физиологический раствор хлорида натрия), допамин, преднизолон 120 мг в/в, дексаметазон 16 мг. в/в [1,3-7].

Коррекция гиповолемии

Объем парентерально вводимой жидкости (из расчета 30-35 мл\кг, может варьировать от 15-35 мл\кг) с поддержанием гематокрита 30-33%. Рекомендуется физиологический раствор хлорида натрия для коррекции гиповолемии. Суточный баланс введенной и выведенной жидкости должен составлять 2500-2800 мл\1500-1800 мл, т.е. должен быть положительным.

В случае развития отека мозга, отека легких, сердечной недостаточности рекомендуется слегка отрицательный водный баланс.

Недопустима терапия гипоосмолярными растворами (например 5% глюкоза) при опасности повышения внутричерепного давления [1-7,12-15].

Коррекция уровня глюкозы При уровне глюкозы крови более 10 ммоль\л подкожные инъекции инсулина. Больные, страдающие сахарным диабетом, должны быть переведены на подкожные инъекции инсулина короткого действия, контроль глюкозы крови через 60 мин. после введения инсулина.

Внутривенное капельное введение инсулина осуществляют при уровне глюкозы плазмы более 13,9 ммоль\л.

При гипогликемии ниже 2,7 ммоль\л-инфузия 10-20% глюкозы или болюсно в\в 40% глюкоза 30,0 мл. Недопустимы резкие колебания уровня глюкозы[1,3-7]

Купирование судорожного синдрома (диазепам, кислота вальпроевая, карбамазепин, при рефрактерном эпилептическом статусе - тиопентал натрия, профол) [1,3-7]

Коррекция внутричерепной гипертензии

Поддержание центральной гемодинамики.

Адекватная оксигенация.

Применение гиперосмолярных растворов возможно при соблюдении следующих условий:

- дегидратация не предполагает гиповолемии

- введение осмодиуретиков противопоказано при осмолярности >320 ммоль/л, а также почечной и декомпенсированной сердечной недостаточности.

Рекомендуемые дозировки гиперосмолярных препаратов: маннитол болюсное введение в дозировке 0,5 -1,5 г/кг в течение 40-60 мин. не более 3-х суток, 10% глицерин 250 мл в/в капельно более 60 мин., раствор натрия хлорида 3 -10% 100-200 мл в/в капельно в течение 30-40 мин.

Рекомендовано назначение седативных средств с целью снижения потребностей мозга в кислороде с соответствующим снижением кровотока и кровенаполнения. Седативные средства должны обладать коротким действием, не должны вызывать серьезных гемодинамических расстройств. Нейропротекция методом управляемой краниocereбральной гипотермией.

При наличии признаков обструктивной гидроцефалии: 1-2 мг/кг фуросемида и 0,5-1,5 г/кг маннитола, при неэффективности консервативных мер хирургическое лечение - вентрикулярное дренирование.

Хирургическая декомпрессия (гемикраниэктомия) осуществляется в течении 24-48 часов после начала появления симптомов инсульта и рекомендуется у пациентов в возрасте до 60 лет с развившимся злокачественным инфарктом в бассейне средней мозговой артерии. Операция должна проводиться перед развитием признаков вклинения и до развития выраженного оглушения [1,3-7]

Назначение глюкокортикостероидов с целью снижения внутричерепного давления ввиду недоказанной эффективности, возможного усиления, пролонгирования кровотечения, а также риска развития пептических язв (стресс-язв) противопоказано [1,3-7]

Купирование головной боли (парацетамол, лорноксикам, кетопрофен, трамадол, тримеперидин) [1,3-7]

Купирование гипертермии парацетамол, физические методы охлаждения: обтирания кожных покровов 40°-50° этиловым спиртом, обертывание мокрыми простынями, клизмы с холодной водой, установка пузырярей со льдом над крупными сосудами, обдувание вентиляторами, в\в введение охлажденных инфузионных средств. Профилактическое назначение антибиотиков не показано [1,3-7]

Нейропротективная терапия: магния сульфат, актовегин, церебролизин, цитиколин, пирасетам, фенотропил, цитофлавин, мексидол, сермион, глицин.

Тромболитическая терапия

Тромболитическая терапия (ТЛТ)-единственный метод с высокой степенью доказательности, приводящий к реканализации.

Виды тромболитической терапии:

Медикаментозная ТЛТ

- Системный (внутривенный тромболитис)
- Внутриаартериальный (селективный тромболитис)
- Комбинированный (внутривенный+внутриаартериальный, внутриаартериальный+механический)

Механическая ТЛТ

- УЗ деструкция тромба
- Аспирация тромба (с использованием устройств Merci Retrieval System)

При наличии показаний, отсутствии противопоказаний и поступлении пациента в стационар в период «терапевтического окна» в экстренном порядке показана тромболитическая терапия ишемического инсульта.

Тромболитическая терапия (ТЛТ)-единственный метод с высокой степенью доказательности, приводящий к реканализации (класс 1, уровень А) [1,3-7].

Показания для внутривенной ТЛТ

1. Клинический диагноз ишемического инсульта
2. Возраст от 18 до 80 лет
3. Время не более 3 часов от начала заболевания

В качестве тромболитика при системном внутривенном тромболитисе используется рекомбинантный тканевой активатор фибриногена (rt-PA) (Альтеплаза, Активлизе,) в дозе 0,9 мг\кг массы тела пациента, 10% препарата вводят внутривенно болюсно, остальную дозу внутривенно капельно в течении 60 минут как можно раньше в пределах 3 часов после начала ишемического инсульта.

Внутриаартериальный (селективный) тромболитис. Внутриаартериальный тромболитис показан пациентам с окклюзией проксимальных сегментов интрацеребральных артерий. Применение внутриаартериального тромболитиса предполагает пребывание пациента в инсультном центре высокого уровня с круглосуточным доступом к церебральной ангиографии. Внутриаартериальный тромболитис является методом выбора у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом давностью до 6 часов, при инсульте в вертебро-базиллярном бассейне до 12 часов [1,3-7].

При внутриаартериальном тромболитисе выполняется локальная длительная инфузия тромболитиков (rt-PA или проурокиназа) максимально в течение 2 часов под

ангиографическим контролем: tPA внутриа­териально болюсно 1 мг с последую­щим введением через перфузор со скоростью 19 мг/ч, проурокиназа: внутриа­териально через перфузор 9 мг в течение 2 часов

Противопоказания для ТЛТ

1. Время появления первых симптомов больше 3 часов от начала заболевания при проведении внутривенного тромболитика и более 6 часов при внутриа­териальном тромболитике или не известно (например «ночной» инсульт).
2. АД систолическое более 185 мм.рт.ст., АД диастолическое более 105 мм.рт.ст.
3. КТ- и/или МРТ- признаки внутрочерепного кровоизлияния, опухоли мозга, артериовенозной мальформации, абсцесса мозга, аневризмы церебральных сосудов.
4. КТ- и/или МРТ-признаки обширного инфаркта мозга: очаг ишемии распростра­няется на территорию более бассейна средней мозговой артерии.
5. Бактериальный эндокардит.
6. Гипокоагуляция.

Прием не­прямых антикоагулянтов и МНО менее 1,5

В предшествующие 48 часов вводился гепарин и АЧТВ выше нормы

7. Предшествующие инсульт или тяжелая черепно-мозговая травма в течении 3 месяцев.
8. Неврологические симптомы за время наблюдения существенно регрессирова­ли, легкий инсульт (NIHSS менее 4 баллов).
9. Тяжелый инсульт (NIHSS более 24 баллов).
10. Легкие и изолированные неврологические симптомы (дизартрия, атаксия)
11. Проводится дифференциальная диагностика с субарахноидальным кровоиз­лиянием.
12. Геморрагические инсульты в анамнезе.
13. Инсульты любого генеза в анамнезе у больного сахарным диабетом.
14. Инфаркт миокарда в течении последних 3 месяцев.
15. Желудочно-кишечные кровотечения или кровотечения из мочеполовой систе­мы за последние 3 недели.
16. Большие операции или тяжелые травмы за последние 14 суток, малые опера­ции или инвазивные вмешательства в последние 10 дней.
17. Пункции трудно прижимаемых артерий за последние 7 суток.
18. Беременность, а также 10 дней после родов.
19. Количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$.
20. Глюкоза крови менее 2,7 ммоль/л или более 22 ммоль/л.
21. Геморрагические диатезы, включая почечную и печеночную недостаточность
22. Данные о кровотечении или острой травме (переломе) на момент осмотра.

23. Низкая степень самообслуживания до инсульта (по модифицированной шкале Рэнкина менее 4 баллов).

24. Судорожные приступы в дебюте заболевания, если нет уверенности, что приступ является клинической манифестацией ишемического инсульта с постиктальным резидуальным дефицитом в анамнезе.

Протокол ведения пациентов при ТЛТ

- Оценивать витальные функции (частоту пульса и дыхания, сатурацию крови кислородом, температуру тела) и неврологический статус с оценкой по шкале NIHSS каждые 15 минут в процессе введения альтеплазы, каждые 30 минут в следующие 6 часов и каждый час до истечения 24 часов после введения препарата.

- Контролировать АД каждые 15 минут в первые 2 часа, каждые 30 минут следующие 6 часов и каждый час до истечения 24 часов после введения препарата.

- Измерять АД каждые 3-5 минут при систолическом АД выше 180 мм.рт.ст. или диастолическом выше 105 мм.рт.ст. и назначить антигипертензивные препараты для поддержания его ниже этих пределов.

- Контролировать и корректировать уровень глюкозы на рекомендуемом уровне.

- Воздержаться от использования назогастральных зондов, мочевых, внутрисосудистых катетеров в первые сутки после ТЛТ (при необходимости установка их до ТЛТ).

- При наружных кровотечениях применять давящие повязки.

- Следить за признаками появления крови в моче, кале, рвотных массах.

- Если у пациента повысилось АД, появилась сильная головная боль, тошнота или рвота, прекратить введение альтеплазы и срочно провести повторную КТ мозга.

- Пациент должен соблюдать постельный режим и воздержаться от еды в течение 24 часов.

- Повторные нейровизуализационные исследования (КТ или МРТ головного мозга) необходимо провести через 24 часа или ранее при ухудшении состояния пациента.

- Из-за высокого риска геморрагических осложнений следует избегать назначения антиагрегантов и антикоагулянтов первые 24 часа! после проведения ТЛТ.

- Перед назначением антикоагулянтов и антиагрегантов у пациентов после ТЛТ необходимо проведение КТ/МРТ головного мозга для исключения геморрагических осложнений.

Антикоагулянтная терапия в остром периоде ишемического инсульта используется в случаях доказанной кардиогенной эмболии (кардиоэмболический подтип ишемического инсульта) [1,3-7].

Прямые антикоагулянты: гепарин 5000 ед. в\в струйно, затем в дозе 800-1000 ед.в час в\в капельно 2-5 дней или 10000 ед в сутки подкожно 4 раза вместе со свежемороженой плазмой 100 мл-1-2 раза в день. АЧТВ не должно увеличиваться более чем в 2-2,5 раза. Контроль АЧТВ и тромбоцитов крови ежедневно.

Низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия, надропарин кальция), показаны для профилактики ТЭЛА и тромбоэмболии глубоких вен нижних конечностей при любом инсульте при невозможности ранней двигательной активации больного, в первую очередь у больных с высоким риском кардиогенных эмболий.

Антиагрегантная терапия острого периода ишемического инсульта: ацетилсалициловая кислота в первые 48 часов ишемического инсульта в дозе 325 мг (если не проводится тромболитическая терапия) [1,3-7].

Вазоактивные препараты: пентоксифиллин, винпоцетин (кавинтон), ницерголин, сермион [1,3-7].

14.3 Другие виды лечения. Нейрореабилитация и мероприятия по уходу. Реабилитация проводится поэтапно начиная с первых суток госпитализации, без перерывов, систематично, этапно, комплексно по мультидисциплинарному принципу [1,3-12].

Основные методы реабилитации: организация правильного ухода, своевременная профилактика пневмонии, пролежней, уроинфекций, тромбозов глубоких вен голени и тромбоэмболии легочной артерии, пептических язв, своевременная оценка и коррекция функции глотания, при необходимости зондовое питание, адекватная нутритивная поддержка, корригирующие позы (лечение положением), своевременная вертикализация при отсутствии противопоказаний, дыхательная гимнастика, массаж, лечебная физкультура, логопедические занятия, эрготерапия, обучение навыкам ходьбы и самообслуживания, физиолечение и иглорефлексотерапия, психологическая помощь [1,3-12].

14.4 Профилактические мероприятия

– Профилактика ишемического инсульта и устранение факторов риска с учетом этиологического фактора возникновения предыдущих инсультов и консультацией профильных специалистов.

– Мероприятия по вторичной профилактике инсульта начинают сразу же после стабилизации состояния больного в условиях отделения ранней нейрореабилитации по результатам проведенных обследований и консультаций.

– Основные направления вторичной профилактики:

– коррекция поведенческих факторов риска (отказ от вредных привычек, снижение массы тела при ожирении, правильное питание, интенсификация физических нагрузок и др.)

– адекватная базисная гипотензивная терапия с достижением целевых значений АД рекомендуемых экспертами ВОЗ;

- гипоплипидемическая терапия при атеротромботических инсультах (аторвастатин, симвастатин);
- антиагрегантная терапия (препараты ацетилсалициловой кислоты, клопидогрель);
- антикоагулянтная терапия при кардиоэмболических инсультах (непрямые антикоагулянты по согласованию с кардиологом);
- лечение сахарного диабета;
- реконструктивные операции на магистральных сосудах головы (каротидная эндартерэктомия, стентирование сонных артерий, экстраинтракраниальный микроанастомоз) по показаниям ангиохирурга и нейрохирурга [13-19].

14.5 Хирургическое лечение

В случае злокачественных инфарктов в бассейне средней мозговой артерии (более 50%) с плохим коллатеральным кровотоком необходимо рассматривать вопрос о ранней гемикраниэктомии (Класс I, уровень C) [4,5].

При мозжечковых инсультах показана декомпрессия задней черепной ямки.

Показания к гемикраниэктомии:

- Менее 5 часов от развития инсульта; область пониженной плотности-более 50% бассейна средней мозговой артерии
- Менее 48 часов от развития инсульта; область пониженной плотности-весь бассейн средней мозговой артерии
- Смещение срединных структур головного мозга более 7,5 мм.
- Смещение срединных структур головного мозга более 4 мм, сопровождающиеся сонливостью
- Возраст менее 60 лет
- При уровне сознания не глубже сомноленции
- Объем инфаркта 145 см [4,5].

Ранние нейроангиохирургические вмешательства на стенозированных (окклюзированных) сосудах головного мозга возможны при условиях:

- до 24 часов после ОНМК при минимальном неврологическом дефиците (ТИА, малый инсульт) и наличии критического стеноза/острой окклюзии-попытка тромбэндартерэктомии.
- спустя 2 недели после ОНМК при минимальном неврологическом дефиците с тенденцией к регрессу при наличии стеноза (субокклюзии)-каротидная эндартерэктомия.

В «холодном» периоде заверщенного инсульта (более 1 месяца после ОНМК) и при остальных клинических формах хронической церебральной ишемии показаниями к проведению хирургических вмешательств являются:

1. Стеноз сонных артерий более 70% вне зависимости от наличия очаговой неврологической симптоматики.
2. Стеноз сонных артерий более 50% при наличии очаговой неврологической симптоматики.
3. Гемодинамически значимые патологические деформации.
4. Оклюзии сонных артерий при субкомпенсации мозгового кровотока в бассейне окклюзированной артерии .
5. Гемодинамически значимые стенозы первого сегмента позвоночных артерий при наличии клинической симптоматики.
6. Гемодинамически значимые стенозы или окклюзии подключичных артерий при развитии синдрома подключично-позвоночного обкрадывания [4,5].

15.6 Дальнейшее ведение.

Пациент перенесший ишемический инсульт подлежит продолженной реабилитации в течение первого года после перенесенного ОНМК в условиях реабилитационных и неврологических отделений, кабинетов восстановительного лечения поликлиник, в реабилитационных санаториях и амбулаторно.

В резидуальном периоде (спустя 1 год и более) продолжается поддерживающая реабилитация в амбулаторных условиях, в реабилитационных центрах, в условиях дневного стационара.

На амбулаторном этапе под наблюдением специалистов ПМСП (неврологи, кардиологи, терапевты, врачи общей практики, эндокринологи, сосудистые хирурги и др.) продолжают мероприятия по вторичной профилактике в соответствии с программой индивидуальной вторичной профилактики, разработанной в условиях инсультного центра.

15. Индикаторы эффективности лечения:

У пациента перенесшего ишемический инсульт критериями эффективности являются:

- Полная стабилизация жизненно-важных функций (дыхание, центральная гемодинамика, оксигенация, водно-электролитный баланс, углеводный обмен).
- Отсутствие неврологических осложнений (отек головного мозга, судорожный синдром, острая окклюзионная гидроцефалия, кровоизлияние в зону инфаркта, дислокация), подтвержденное данными нейровизуализации (КТ, МРТ).
- Отсутствие соматических осложнений (пневмония, ТЭЛА, тромбозы болевых вен нижних конечностей, пролежни, язвы, инфекции мочевыводящих путей и др.)
- Нормализация лабораторных показателей (общий анализ крови, мочи, коагулограмма).

- Нормализация биохимических показателей: уровня холестерина ЛПНП, глюкозы крови с достижением целевых значений.
- Нормализация уровня АД с достижением целевых значений к 5-7 дню перенесенного ОНМК.
- Минимизация неврологического дефицита
- Восстановление повседневной независимости и по возможности трудоспособности.
- Восстановление кровотока стенозированного (окклюзированного) сосуда, подтвержденное результатами ангиографических исследований (церебральная ангиография, МСКТА, МРА) и ультразвуковыми методами (УЗДГ экстракраниальных сосудов, ТКДГ).

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков:

Жусупова А.С. -д.м.н., профессор, зав. кафедрой невропатологии с курсом психиатрии и наркологии АО «Медицинский университет Астана»

Сыздыкова Б.Р.-к.м.н., зам. главного врача по медицинской части ГКП на ПХВ «Городская больница №2», г. Астана

Альжанова Д.С.- к.м.н., доцент кафедры невропатологии с курсом психиатрии и наркологии АО «Медицинский университет Астана»

Джумахаева А.С.-к.м.н., зав. отделением неврологии ГКП на ПХВ «Городская больница №2», г. Астана

Нурманова Ш.А.-к.м.н., доцент кафедры невропатологии с курсом психиатрии и наркологии АО «Медицинский университет Астана»

17. Рецензенты:

Мазурчак М.Д. – Главный внештатный невролог Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

18. Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола производится не реже, чем 1 раз в 5 лет, либо при поступлении новых данных по диагностике и лечению соответствующего заболевания, состояния или синдрома.

19. Список использованной литературы:

1. Хеннерици М.Дж., Богуславски Ж., Сакко Р.Л. Инсульт. – Москва: Медпресс-информ, 2008. – 223 с.
2. Методы клинической нейровизуализации. Учебно-методическое пособие//М.М. Ибатуллин, Т.А. Бондарева.-Казань: КГМУ, 2008-31 с.

3. Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками . Исполнительный комитет Европейской инсультной организации (ESO) и Авторский комитет ESO, 2008.
4. Хасанова Д.Р., Данилов В.И, и др. Инсульт Современные подходы диагностики , лечения и профилактики.–Казань: Алматы, 2010.– 87 с.
5. Острый инсульт. Под редакцией чл.-кор. РАМН В.И. Скворцовой. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009.-240 с.
6. Хайбуллин Т.Н. «Рациональная терапия и профилактика мозгового инсульта».-учебное пособие.-Семей.-2011.-193 с.
7. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных // Ч.П. Варлоу, М.С. Деннис, Ж. ван Гейн и др. Пер. с англ. СПб. 1998 - 629 с.
8. Виленский Б.С. Современная тактика борьбы с инсультом.-СПб. «Фолиант», 2005.-288с.
9. Давид О., Валерий Ф., Роберт Д. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям, 1999. - БИНОМ – 671 с.
10. Болезни нервной системы. Руководство для врачей // Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана, М., 2001, Т.1.
11. Инсульт. Нормативные документы. Под редакцией П.А. Воробьева.М.:Ньюдиамед, 2010.-480с.
12. Епифанов В.А. Реабилитация больных, перенесших инсульт. М.: МЕД-пресс-информ, 2006. – 256 с.
13. Гехт А.Б. Ишемический инсульт: вторичная профилактика и основные направления фармакотерапии в восстановительном периоде // Cohsilium medikum, Т.3.- N 5.- С.227-232.
14. The INDIANA (Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention trials). Project collaborators. Effects of antihypertensive treatment in patients having already suffered a stroke// Stroke.- 1997.- Vol. 28.- P. 2557-2562.
15. Albers G.W., Amarenco P., Easton J.D., Sacco R.L., Teal P. Antithrombotics// Chest.-2001.-Vol.119.-P.300-320.
16. Gorelick P.B. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis// Stroke.-2002.-Vol. 33.-P.862-875.
17. ASA scientific statement//Guidelines for the management of patients with ischemic stroke// Stroke.-2005.-Vol. 36.-P.916-923.
18. European Stroke Initiative recommendations for stroke management: update 2003// Cerebrovasc. Dis.-2003.-Vol. 16-P.311-337.
19. Sacco R.L., Adams R., Albers G.W. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack// Stroke.-2006.-Vol. 37.-P.577-617.

Шкала NIHSS

Критерии оценки пациента	Количество баллов по шкале шкала NIHSS
	0 - в сознании, активно реагирует. 1 - сомноленция, но можно разбудить при минимальном раздражении, выполняет команды, отвечает на вопросы. 2 - сопор, требуется повторная стимуляция для поддержания активности или заторможен и требуется сильная и болезненная стимуляция для произведения нестереотипных движений. 3 - кома, реагирует только рефлекторными действиями или не реагирует на раздражители.
Исследование уровня бодрствования - ответы на вопросы. Больного просят ответить на вопросы: «Какой сейчас месяц?», «Сколько Вам лет?» (если проведение исследования не возможно по причине интубации и др. - ставиться 1 балл)	0 - Правильные ответы на оба вопроса. 1 - Правильный ответ на один вопрос. 2,- Не ответил на оба вопроса.
Исследование уровня бодрствования - выполнение команд Пациента просят совершить два действие - закрыть и открыть веки, сжать не парализованную руку или совершить движения стопой	0 - правильно выполнены обе команды. 1 - правильно выполнена одна команда. 2 - ни одна команда не выполнена правильно.
Движения глазами яблоками Пациента просят проследить за горизонтальным движением неврологического молоточка.	0 - норма. 1 - частичный паралич зрения. 2 - тоническое отведение глаз или полный паралич зрения, не преодолеваемый вызыванием окулоцефалических рефлексов.
Исследование полей зрения Просим пациента сказать сколько он видит пальцев, при этом пациент должен следить за движением пальцев	0 - норма. 1 - частичная гемианопсия. 2 - полная гемианопсия.
Определение функционального состояния лицевого нерва просим пациента показать зубы, совершить движения бровями, зажмуриться	0 - норма. 1 - минимальный паралич (асимметрия). 2 - частичный паралич - полный или почти полный паралич нижней группы мышц. 3 - полный паралич (отсутствие движений в верхней и нижней группах мышц).

<p>Оценка двигательной функции верхних конечностей</p> <p>Пациента просят поднять и опустить руки на 45 градусов в положении лежа или на 90 градусов в положении сидя. В случае, если пациент не понимает команды - врач самостоятельно помещает руку в нужное положение. Данным тестом определяется мышечная сила. Баллы фиксируются для каждой руки отдельно</p>	<p>0 - конечности удерживаются в течение 10 сек.</p> <p>1 - конечности удерживаются менее 10 сек.</p> <p>2 - конечности не поднимаются или не сохраняют заданное положение, но производят некоторое сопротивление силе тяжести.</p> <p>3 - конечности падают без сопротивления силе тяжести.</p> <p>4- нет активных движений.</p> <p>5 - невозможно проверить (конечность ампутирована, искусственный сустав)</p>
<p>Оценка двигательной функции нижних конечностей</p> <p>Поднимают паретичную ногу в положении лежа на 30 градусов продолжительностью - 5 секунд.</p> <p>Баллы фиксируются для каждой ноги отдельно</p>	<p>0 - ноги удерживаются в течение 5 сек.</p> <p>1 - конечности удерживаются менее 5 сек.</p> <p>2- конечности не поднимаются или не сохраняют поднятое положение, но производят некоторое сопротивление силе тяжести.</p> <p>3 - конечности падают без сопротивления силе тяжести.</p> <p>4- нет активных движений.</p> <p>5 - невозможно проверить (конечность ампутирована, искусственный сустав).</p>
<p>Оценка координации движений</p> <p>Данный тест выявляет атаксию, оценивая функцию мозжечка.</p> <p>Проводятся пальце-носовая проба и пяточно-коленная проба. Оценка нарушения координации производится с двух сторон.</p>	<p>0 - Атаксии нет.</p> <p>1 - Атаксия в одной конечности.</p> <p>2 - Атаксия в двух конечностях.</p> <p>UN - исследовать невозможно (указывается причина)</p>
<p>Проверка чувствительности</p> <p>исследуют пациента с помощью иголки, валика для проверки чувствительности</p>	<p>0 - норма.</p> <p>1 - легкие или средние нарушения чувствительности.</p> <p>2 - значительное или полное нарушение чувствительности</p>
<p>Выявление расстройства речи</p> <p>Пациента просят прочитать надписи на карточках для определения уровня нарушения речи</p>	<p>0 = Норма.</p> <p>1 = Легкая или умеренная дизартрия; некоторые звуки смазаны, понимание слов вызывает затруднения.</p> <p>2 = Тяжелая дизартрия; речь больного затруднена, или определяется мутизм.</p> <p>UN = исследовать невозможно (указать причину).</p>

Выявления нарушения восприятия - гемиигнорирование или неглет	<p>0 - Норма.</p> <p>1 - Выявлены признаки гемиигнорирования одного вида раздражителей (зрительных, сенсорных, слуховых).</p> <p>2 - Выявлены признаки гемиигнорирования более чем одного вида раздражителей; не узнает свою руку или воспринимает лишь половину пространства.</p>
---	--

Приложение 2

Шкала Комы Глазго

Тест-симптом	Количество баллов
1. Открывание глаз Произвольное, спонтанное На обращенную речь, в ответ на словесную инструкцию На болевой стимул Отсутствует	4 3 2 1
2. Двигательная реакция целенаправленная в ответ на словесные инструкции, выполняет команды целенаправлена на болевой раздражитель нецеленаправлена на болевой раздражитель тоническое сгибание на болевой раздражитель тоническое разгибание на болевой раздражитель отсутствует реакция в ответ на боль	6 5 4 3 2 1
3. Речь Ориентированная полная Спутанная, дезориентированная речь Непонятные, бессвязные слова Нечленораздельные звуки Отсутствует	5 4 3 2

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИПОРТАЛЬНАЯ КАРДОМИОПАТИЯ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1. **Название протокола:** Перипортальная кардиомиопатия

2. **Код протокола:**

3. **Код(ы) МКБ-10:**

142.8 Другие кардиомиопатии

090.3 Кардиомиопатия в послеродовом периоде

4. Сокращения, используемые в протоколе:

LVAD	Left Ventricular Assist Device
NYHA	New York Heart Association
АГ	артериальная гипертензия
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	активированное частичное тромбластиновое время
БРА	блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВАКП	внутриаортальная контрпульсация
ДКМП	дилатационная кардиомиопатия
ИАПФ	ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
КАГ	коронарная ангиография
КДО	конечно-диастолический объем
КДРЛЖ	конечно-диастолический размер левого желудочка
КМП	кардиомиопатия
КФК	креатинфосфокиназа
МВ КФК	МВ фракция креатинфосфокиназы

МНО	международное нормализованное отношение
МРТ	магнитно-резонансная томография
НМГ	низкомолекулярный гепарин
НФГ	нефракционированный гепарин
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ППКМП	перипортальная кардиомиопатия
РЧА	радиочастотная абляция
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СН	сердечная недостаточность
САД	систолическое артериальное давление
СРТ	сердечная ресинхронизационная терапия
ТТГ	тиреотропный гормон
ТЭО	тромбоэмболические осложнения
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФП	фибрилляция предсердий
ФВ	фракция выброса
ЧП ЭхоКГ	чреспищеводная эхокардиография
ЧПЭФИ	чреспищеводное электрофизиологическое исследование
ЭКГ	Электрокардиография
ЭХОКГ	Эхокардиография
ЭКМО	Экстракорпоральная мембранная оксигенация

5. Дата разработки протокола: 2014 год.

6. Категория пациентов: беременные женщины и женщины в течение 5 месяцев после родов

7. Пользователи протокола: кардиологи, терапевты, врачи общей практики, акушер-гинекологи, анестезиологи – реаниматологи, врачи скорой помощи.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение [1,10]:

Перипортальная кардиомиопатия (ППКМП) - это форма ДКМП, для которой характерно развитие признаков сердечной недостаточности в течение последнего месяца беременности или первых 5 месяцев после родов, в отсутствие каких-либо других причин сердечной недостаточности.

9. Классификация [1,10]:

Выраженность симптомов у больных с ППКМП классифицируется по NYHA следующим образом:

- класс I - нет симптомов при обычной физической активности;
- класс II - небольшое ограничение физической активности. Превышение обычной физической активности вызывает утомление, сердцебиение, одышку;
- класс III - выраженное ограничение физической активности. Небольшая физическая активность вызывает утомление, сердцебиение, одышку;
- класс IV- неспособность выполнять какую-либо нагрузку без дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности имеют место в покое.

10. Показания для госпитализации:

Плановая госпитализация показана при первом появлении симптомов и признаков сердечной недостаточности (особенно без видимой причины) у беременной в последний месяц беременности или у родившей в течение 5 месяцев после родов для уточнения диагноза и проведения дифференциальной диагностики.

Экстренная госпитализация показана при:

- наличии признаков впервые возникшей декомпенсации сердечной деятельности (ортопноэ, гипотония, отек легких, гепатомегалия и периферические отеки);
- впервые возникших нарушениях ритма и проводимости, сопровождающихся нестабильной гемодинамикой;
- тромбоэмболических осложнениях;
- изменениях психического статуса, обусловленных наличием перипортальной кардиомиопатии.

11. Перечень основных и дополнительных исследований

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

1. Общий анализ крови (6 параметров);
2. Общий анализ мочи;
3. Биохимический анализ крови (билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза сыворотки крови, мочевины, креатинин, калий, кальций, магний, альбумин, глюкоза натощак);
4. Гормоны щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4);
5. Иммунологические исследования (тропонины, натрийуретический пептид В-типа и N-терминальный pro-B-тип натрийуретического пептида);
6. Коагулограмма крови;
7. ЭКГ стандартная;
8. Рентгенография органов грудной клетки;
9. Трансторакальная ЭХОКГ с доплерографией.

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- общеклинические лабораторные исследования (суточная протеинурия (при дифференциальном диагнозе с преэклампсией);
- коагулология (МНО при назначении варфарина, Д-димеры (при дифференциальной диагностике с ТЭЛА);
- иммунологические исследования (прокальцитонин (при дифференциальной диагностике с сепсисом);
- Тест 6-минутной ходьбы;
- холтеровское мониторирование ЭКГ 24 часа (при нарушениях ритма сердца);
- чрезпищеводная ЭХО кардиография (для верификации тромбов в полостях сердца, в ушке левого предсердия);
- стресс-эхокардиография с добутамином (для контроля восстановления функции сердца и определения миокардиального резерва);
- МРТ сердца с контрастированием (для более точного определения изменений камер сердца и функции сократимости, дифференциальной диагностики с миокардитом, ИБС);
- УЗИ щитовидной железы (для дифференциального диагноза со специфической эндокринной кардиомиопатией);
- Ультразвуковая диагностика органов брюшной полости комплексная для выявления застойных явлений, асцита (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки);
- ФГДС при наличии факторов риска гастропатий перед назначением антикоагулянтной терапии, при необходимости исследование на *Helicobacter pylori* (пептическая язва в анамнезе, анамнез желудочно-кишечного кровотечения; двойная атитромбоцитарная терапия (аспирин+клопидогрел), сочетание антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии (аспирин+гепарин, аспирин+варфарин и др.); более чем один из указанных факторов риска: возраст ≥ 60 лет, применение ГКС и НПВС, диспепсия или симптомы ГЭРБ);
- КТ органов грудной клетки с контрастированием (для дифференциального диагноза с легочной эмболией).

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

- общий анализ крови (6 параметров);
- общий анализ мочи;
- анализ крови на микрореакцию;
- электрокардиография стандартная;
- эхокардиография трансторакальная.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

1. Общий анализ крови(6 параметров)
2. Общий анализ мочи.
3. Биохимический анализ крови (билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза сыворотки крови, мочеви́на, креатинин, калий, кальций, магний, альбумин, глюкоза натощак).
4. Гормоны щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4)
5. Иммунологические исследования (тропонины, натрийуретический пептидВ-типа и N-терминальный рго-В-тип натрийуретического пептида)
6. Коагулограмма крови
7. ЭКГ стандартная
8. Рентгенография органов грудной клетки;
9. Трансторакальная ЭХОКГ с доплерографией.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

1. Общеклинические лабораторные исследования (суточная протеинурия (при дифференциальном диагнозе с преэклампсией)
2. Коагулология (МНО при назначении варфарина, АЧТВ при назначении нефракционированного гепарина, Д-димеры (при дифференциальной диагностике с ТЭЛА)
3. Иммунологические исследования (прокальцитонин (при дифференциальной диагностике с сепсисом)
4. Тест 6-минутной ходьбы
5. Холтеровское мониторирование ЭКГ 24 часа (при нарушениях ритма сердца).
6. Чрезпищеводная ЭХО кардиография (для верификации тромбов в полостях сердца, в ушке левого предсердия).
7. Стресс-эхокардиография с добутамином (для контроля восстановления функции сердца и определения миокардиального резерва)
8. МРТ сердца с контрастированием (для более точного определения изменений камер сердца и функции сократимости, дифференциальной диагностики с миокардитом, ИБС).
9. УЗИ щитовидной железы (для дифференциального диагноза со специфической эндокринной кардиомиопатией)
10. Ультразвуковая диагностика органов брюшной полости комплексная для выявления застойных явлений, асцита (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки)
11. ФГДС при наличии факторов риска гастропатий перед назначением антикоагулянтной терапии, при необходимости исследование на *Helicobacter pylori* (пептическая язва в анамнезе, анамнез желудочно-кишечного кровотечения; двойная антитромбоцитарная терапия (аспирин+клопидогрел), сочетание антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии (аспирин+гепарин, аспирин+варфарин и др.);

более чем один из указанных факторов риска: возраст ≥ 60 лет, применение ГКС и НПВС, диспепсия или симптомы ГЭРБ).

12. КТ органов грудной клетки с контрастированием (для дифференциального диагноза с легочной эмболией)

13. Коронарная ангиография с использованием двух катетеров (дифференциальная диагностика с инфарктом миокарда)

14. Селективная пульмоноангиография (для дифференциального диагноза с легочной эмболией)

15. Эндомиокардиальная биопсия (по показаниям для верификации миокардита)

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

Основные:

Электрокардиография.

Дополнительные:

Пульсоксиметрия

12. Диагностические критерии ППКМП [1,2,4-7,9,10]

12.1 Жалобы и анамнез: одышка (инспираторная, экспираторная, смешанная), кашель (сухой, с мокротой), кровохарканье, боли в грудной клетке (кардиалгии, торакоалгии, ангинозные и др.), слабость, утомляемость (в покое или при нагрузке), снижение толерантности к нагрузке, сердцебиение, перебои, внезапная прибавка в вес, снижение диуреза, тяжесть в правом подреберье, отеки на нижних конечностях.

При выяснении анамнеза важно обращать внимание на предрасполагающие факторы ППКМП:

- Повторные роды
- Многоплодие
- Курение
- СД
- Гипертензия
- Преэклампсия
- Недоедание, дефицит селена (заболевания желудочно-кишечного тракта, парентеральное питание, селенодефицитные регионы)
- Возраст > 30 лет или подростковый возраст
- Длительное использование β -агонистов (сальбутамол, сальметерол, формотерол и др.)

12.2 Физикальное обследование:

Тахипноэ, ортопноэ, хрипы в легких, сердцебиение, перебои, дополнительный 3 тон и 4 тон желудочкового галопа, расширение шейных вен, гепатомегалия, периферические отеки, акцент 2 тона над легочной артерией, систолический шум

митральной и/или трикуспидальной регургитации, асцит и периферические отеки, возможны снижение АД, симптомы венозных (ТЭЛА) и артериальных (ОНМК, почечные, мезентериальные, селезеночная и др.) тромбоэмболических осложнений, клиники ОКС из-за снижения перфузии коронарных артерий.

12.3 Лабораторное исследование:

- Увеличение тропонина в острой фазе ППКМП.
- Повышение содержания в плазме крови тропонина-Т обладает неблагоприятной прогностической значимостью.
- Повышение уровня натрийуретического пептида В-типа.

12.4 Инструментальные исследования:

ЭКГ:

- синусовая тахикардия;
- фибрилляция предсердий;
- желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия;
- появление полной блокады левой ножки пучка Гиса при ППКМП следует рассматривать в качестве первого и, возможно, единственного признака дебюта заболевания;
- неспецифические изменения сегмента ST и зубца T;
- снижение вольтажа желудочкового комплекса или, наоборот, признаки гипертрофии ЛЖ;
- патологические зубцы Q;
- удлинение интервалов PQ и QRS.

Нормальная ЭКГ-картина не исключает наличие этого заболевания.

Рентгенография органов грудной клетки: кардиомегалия, рентгенкартина плеврального выпота, клиника отека легких.

Эхокардиография: выявляется увеличение всех камер сердца, выраженное снижение систолической функции ЛЖ и относительная недостаточность атриовентрикулярных клапанов. Иногда отмечается незначительный/умеренный перикардальный выпот, тромбоз желудочков сердца. ЭХОКГ должна повторяться перед выпиской больной, через 6 недель, через 6 месяцев и ежегодно для оценки эффективности лечения.

Магнитно-резонансная томография: обладает более точными в сравнении с ЭХОКГ возможностями в измерении объемов камер сердца, оценки его функции (включая глобальную и региональную сократимость миокарда), а также в визуализации внутрисполостных тромбов. Если возможно, МРТ сердца необходимо повторить через 6 месяцев и 1 год для получения более точной оценки изменений в сердечной функции.

Диагноз устанавливается по совокупности критериев, т.е. должны быть в наличии все признаки:

- сердечная недостаточность, развивающаяся на последнем месяце беременности или в течение 5 месяцев после родов;

- не выявляется другая причина сердечной недостаточности ;
- не установлена болезнь сердца до последнего месяца беременности ;
- фракция выброса менее 45%, или сочетание в М-режиме при ЭХОКГ фракционного укорочения менее, чем 30% и КДРЛЖ более, чем 2,7 см/м2.

12.5. Показания для консультации специалистов:

- акушер-гинеколог, неонатолог – при наличии беременности.
- анестезиолог, реаниматолог– наличие жизнеугрожаемых состояний
- эндокринолог – диагностика и лечение патологии щитовидной железы, нарушение гликемического профиля;
- невропатолог – при наличии симптомов поражения головного мозга (острые нарушения мозгового кровообращения, преходящие нарушения мозгового кровообращения и др.);
- аритмолог, врач интервенционной кардиологии – имплантация кардиовертера-дефибриллятора, проведения КАГ в ходе дифференциальной диагностики ППКМП, определение показаний к РЧА; окклюзии ушка левого предсердия
- кардиохирург – для определения показаний и установки устройств механической поддержки левого желудочка (AssistDevice), внутриаортального контрпульсатора, экстракорпоральной мембранной оксигенации, проведения эмболэктомии при легочной эмболизации, определения показаний и для проведения трансплантации сердца

12.6. Дифференциальный диагноз.

На рис. 1 представлен алгоритм **исключения ППКМП** у женщин с одышкой к концу беременности и в раннем послеродовом периоде [1].



Рис.1. Алгоритм диагностики ПКМП при наличии одышки к концу беременности и в раннем послеродовом периоде.

В таблице 1 приведены дифференциально-диагностические отличия ППКМП от других КМП и заболеваний, имеющих сходную клиническую картину.

Дифференциальная диагностика ППКМП

Заболевание	Отличительные признаки	Диагностические исследования
Предшествующая идиопатическая дилатационная КМП (ИД-КМП), маскируемая беременностью	ППКМП наиболее часто развивается в послеродовом периоде, тогда как (ИДКМП), маскируемая беременностью, развивается во втором триместре беременности ИДКМП обычно развивается при беременности со значительно большим расширением сердца, чем ППКМП	Анамнез, ЭКГ, мозговой натрий уретический пептид, ЭХОКГ
Предшествующая семейная ДКМП, маскируемая беременностью	ППКМП наиболее часто развивается в послеродовом периоде, тогда как семейная ДКМП, маскируемая беременностью, развивается во втором триместре беременности. Семейная история ДКМП. Семейная ДКМП обычно развивается при беременности со значительно большим расширением сердца, чем ППКМП.	Анамнез, ЭКГ, мозговой натрийуретический пептид, ЭХОКГ, генетическое тестирование, семейный скрининг
КМП при ВИЧ	КМП при ВИЧ развивается часто без дилатации желудочков..	Тест на ВИЧ
Предшествующие болезни клапанов сердца, маскируемые беременностью	Ревматическая болезнь клапанов сердца часто маскируется беременностью. ППКМП наиболее часто развивается в послеродовом периоде, тогда как болезни клапанов сердца обычно развиваются во втором триместре беременности .	Анамнез, объективные данные, ЭКГ, ЭХОКГ
АГ	Исключить предшествующую выраженную АГ у тех, у кого она проявляется до родов	
Предшествующий не выявленный врожденный порок сердца	Предшествующий не выявленный врожденный порок сердца часто связан с легочной гипертензией ППКМП наиболее часто развивается в послеродовом периоде, тогда как врожденный порок сердца обычно развивается во втором триместре беременности	Анамнез, ЭКГ, ЭХОКГ
Инфаркт миокарда, связанный с беременностью	Анамнез (но может протекать атипично)	Анамнез, ЭКГ, сердечные ферменты, коронаро-ангиография, ЭХОКГ
Легочная эмболия	Анамнез	Анамнез, ЭКГ, Д-димер, обсудить ЭХОКГ, вентиляционно-перфузионное сканирование, компьютерная пульмоно-ангиография

13. Цели лечения:

- устранение и предупреждение симптомов сердечной недостаточности;
- восстановление функции сердца;
- улучшение прогноза;
- улучшение качества жизни пациента;
- снижение госпитализаций;
- увеличение продолжительности жизни.

При ведении больных с ППКМП необходим мультидисциплинарный подход с привлечением кардиолога, акушера, анестезиолога, реаниматолога и неонатолога для максимально ранней диагностики и применения эффективных скоординированных действий, направленных на уменьшение как материнской, так и фетальной смертности

14. Тактика лечения[1,2,4-7,9,10]:

Этапы лечения:

1. Лечение в предродовом периоде
2. Лечение в послеродовом периоде

Ведение больных с сердечной недостаточности, обусловленной ППКМП:

- начинается с ABC-мероприятий (А - airway - дыхательные пути, В – breathing-дыхание, С –circulation -кровообращение);
- оценка дыхательных путей для определения необходимости в быстром начале вентиляционной поддержки, эндотрахеальной интубации или возможность применения неинвазивной вентиляции;
- неинвазивная вентиляция должна использоваться с осторожностью из-за высокого риска аспирации. Дыхание поддерживается с помощью дополнительного кислорода, чтобы облегчить признаки и симптомы, связанные с гипоксемией, и непрерывно оценивается пульсоксиметрией. Насыщение артериальной крови кислородом должно поддерживаться на уровне $\geq 95\%$, с использованием, при необходимости, неинвазивной вентиляции с положительным давлением на выдохе 5–7.5 см водного столба. Измерять газы артериальной крови необходимо каждые 4-6 ч до тех пор, пока дыхание не стабилизируется;
- мониторинг гемодинамических показателей, в том числе ЭКГ с оценкой сегмента ST.
- АД должно непрерывно измеряться с помощью манжеты неинвазивного мониторинга давления, до тех пор, пока не будут установлены артериальные катетеры;
- венозный и артериальный доступ должны быть обеспечены с самого начала;
- независимо от использования инвазивного мониторинга гемодинамики после стабилизации клинического состояния женщины следует приложить все усилия для разработки перорального режима, который может поддерживать симптоматическое улучшение и уменьшать риск последующего ухудшения ее состояния;

- при сохранении нестабильной гемодинамики, ухудшении функции почек на фоне лечения, при сочетании признаков застоя и гипоперфузии, для уточнения показателей объема и давления наполнения сердца, возможна катетеризация легочной артерии для контроля показателей минутного объема сердца и давления наполнения;
- в родовом периоде необходимо обеспечить мониторинг сердечного ритма плода

14.1 Немедикаментозное лечение:

- ограничение приема жидкости до 2 л/сут.
- ограничение поваренной соли до 2-4 г/сут.
- строгий постельный режим не является необходимым, кроме случаев, когда больная плохопереносит физическую нагрузку, вследствиевыраженной СН, а также из-за высокого рискатромбоэмболических осложнений.
- при клиническом улучшении течения ППКМП рекомендуется выполнять контролируемые физические упражнения, а также ходьбу.

14.2 Медикаментозное лечение

Аспекты терапии ППКМП в зависимости от клинических проявлений:

1. Лечение хронической сердечной декомпенсации
2. Лечение и профилактика тромбоэмболических осложнений
3. Лечение и профилактика нарушений ритма и проводимости
4. Лечение острой сердечной недостаточности, обусловленной ППКМП:

Общие принципы назначения медикаментозной терапии

Инотропные средства- при наличии острой сердечной недостаточности используются инотропные средства не противопоказанные при беременности (добутамин, левосимендан, милринон). Они рассматриваются при состояниях с низким сердечным выбросом, проявляющихся симптомами гипоперфузии (озноб, холодная и влажная кожа, вазоконстрикция, ацидоз, ухудшение функциипочек, нарушение мозговой деятельности) и при признаках застоя, несмотря на применение вазодилататоров и/или диуретиков. При САД менее 90 мм рт.ст, добутамин может быть предпочтительнее, чем милринон. При применении инотропных средств их эффективность оценивается по динамике симптомов, связанных с низким сердечным выбросом и гипоперфузией (холодная липкая кожа, холодные верхние и нижние конечности, снижением диуреза и изменения психического статуса.При необходимости применения инотропные средства следует применять без задержки, применение может быть прекращено как только будет восстановлена адекватная органная перфузия.

Диуретики петлевые внутривенно следует использовать при объемной перегрузке. Начинать следует с первоначального болюсного внутривенного введения фуросемида в дозе 20–40 мг.

Вазодилатирующие препараты (нитроглицерин, гидралазин, нитропруссид). Нитропруссид должен использоваться с осторожностью у беременных женщин, из-за токсичности цианидов для плода. Нитраты внутривенно(нитроглицерин,начиная с 10-20 мг до 200 мг/мин) используются у пациентов с систолическим ар-

териальным давлением (САД) 110 мм рт.ст и с осторожностью у больных с САД 90 -110 мм рт.ст.

Ингибиторы ангиотензин- превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II применяются только в послеродовом периоде, во время беременности они могут вызвать врожденные дефекты плода, хотя являются основными методами лечения больных с сердечной недостаточностью. Тератогенные эффекты, в первом триместре и, особенно, во втором и третьем триместрах беременности, с фетопатией характеризуются гипотензией плода, олигогидрамнионом, анурией и канальцево-почечной дисплазией

Дигоксин и бета-блокаторы могут безопасно применяться при ППКМП. Бета-1-селективные препараты являются предпочтительными, поскольку блокада бета-2 рецепторов может теоретически иметь антикоагуляционный эффект.

Антикоагулянты. Показаниями к назначению антикоагулянтов при ППКМП является выявление тромбов в полостях сердца и снижение фракции выброса менее 35%. В предродовом периоде у беременной женщины с ППКМП следует применять гепарин или низкомолекулярный гепарин, а после родов - варфарин. Антикоагулянтную терапию следует продолжать до тех пор, пока функция левого желудочка не станет нормальной в соответствии с ЭХОКГ данными.

Антиаритмические препараты.

- бета-блокаторы - для снижения риска развития аритмии и внезапной смерти, а также улучшения отдаленного прогноза при отсутствии специфических противопоказаний. Преимущества назначения β -блокаторов для материнского здоровья обычно превышают возможный риск для ребенка, который характеризуется ограничением внутриутробного роста, низким весом новорожденного. Вместе с тем, применение β -блокаторов в сроки развития ППКМП является вполне безопасным и для плода.

- аденозин и флекаинид, должны применяться с осторожностью лишь в urgentных ситуациях, которые в основном переносятся больными хорошо, хотя и не гарантировано их безопасное влияние на плод. Следует избегать рутинного использования других противоаритмических лекарств при ППКМП из-за их высокого аритмогенного потенциала при ухудшении функции ЛЖ.

Бромкриптин. Назначение бромкриптина 2,5 мг дважды в день в течение 2 недель, затем по 2,5 мг ежедневно в течение 4 недель, способно в большей степени восстанавливать функцию сократимости миокарда в течение 6 месяцев в сравнении с больными на стандартной терапии [3].

Лечение больных с компенсированной ППКМП

1. Фармакотерапия больных с ППКМП в предродовом периоде

Бета-блокаторы

Карведилол (начальная доза 3.125 мг дважды в день, целевая доза 25 мг дважды в день)

Метопролол замедленного высвобождения (начальная доза 0.125 мг в день, целевая доза 0.25 мг в день)

Вазодилататоры

Гидралазин (начальная доза 10 мг 3 раза в день, целевая доза 40 мг 3 раза в день)

Дигоксин(начальная доза 0.125 мг в день, целевая доза 0.25 мг в день, мониторировать уровень в сыворотке)

Тиазидные диуретики(с осторожностью)

Гидрохлортиазид(12.5-50 мг в день)

Можно рассмотреть петлевые диуретики (с осторожностью)

Низкомолекулярный гепарин при ФВ<35%

Эноксапарин – НМГ, п/к 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 ч, п/к инъекции может предшествовать в/в струйное введение (болус) 30 мг препарата.

Надропарин – НМГ, в/в струйно (болус) 86 МЕ/кг, далее п/к 86 МЕ/кг каждые 12 ч

2. Фармакотерапия больных с ППКМП в послеродовом периоде

ИАПФ

Каптоприл (начальная доза 6.25-12.5 мг 3 раза в сутки, целевая доза 25-50 мг 3 раза в день)

Эналаприл (начальная доза 1.25-2.5 мг 2 раза в день, целевая доза 10 мг 2 раза в день)

Рамиприл (начальная доза 1.25-2.5 мг 2 раза в день, целевая доза 5мг 2 раза в день)

Лизиноприл (начальная доза 2.5-5 мг ежедневно, целевая доза 25-40 мг ежедневно)

БРА (при непереносимости ИАПФ)

Кандесартан (начальная доза 2 мг ежедневно, целевая доза 32 мг ежедневно)

Валсартан (начальная доза 40 мг дважды в день, целевая доза 160 мг дважды в день)

Возможно назначение нитратов или гидралазина, если женщина не переносит ИАПФ и БРА

Петлевые диуретики

Фуросемид внутривенно или перорально, доза должна рассматриваться на основе СКФ: СКФ>60 мл/минна 1.73 м²:

фуросемид 20-40 мг каждые 12-24

СКФ<60 мл/минна 1.73 м²:

фуросемид 20-80 мг каждые 12-24

Вазодилататоры

Гидралазин (начальная доза 37.5 мг 3 или 4 раза в день, целевая доза 40 мг 3 раза в день)

Изосорбидадинитрат (начальная доза 20 мг 3 раза в день, целевая доза 40 мг 3 раза в день)

Антагонисты альдостерона

Верошпирон (начальная доза 12.5 мг ежедневно, целевая доза 25-50 мг в день)

Эплеренон (начальная доза 12.5 мг ежедневно, целевая доза 25-50 мг ежедневно)

Бета-блокаторы

Карведилол (начальная доза 3.125 мг дважды в день, целевая доза 25 мг дважды в день)

Метопролол замедленного высвобождения (начальная доза 0.125 мг/день, целевая доза 0.25 мг/день)

Блокаторы пролактина

Бромкриптин 2.5 мг дважды в день 2 недели, затем 4 недели по 2.5 мг 1 раз в день
Варфарин при ФВ<35%

Начальная доза варфарина 2,5 мг в сутки, в течение первых 5-7 дней контроль МНО ежедневно или через день, после стабилизации МНО (2,0-3,0) контроль 2 раза в неделю, затем 1 раз в неделю, затем 1 раз в месяц. При необходимости дозу повышают на 1/4 или 1/2 таблетки в сутки. Полное антикоагулянтное действие варфарина проявляется на 3-5 сутки, в связи с чем его назначают на фоне лечения гепаринами. НФГ или НМГ применяют до тех пор, пока не будет достигнуто целевое МНО (2,0-3,0).

Ведение больных с декомпенсированной ППКМП

Дыхательные пути

Интубировать сразу же при синдроме дистресса для предупреждения осложнений, связанных с дыхательными путями позднее при лечении.

Дыхание

Обеспечить кислородотерапию.

Поддерживать непрерывную пульсоксиметрию мониторингом SaO₂.

Измерять газы артериальной крови каждые 4-6 ч до тех пор, пока дыхание не стабилизируется

Кровообращение

Начать мониторинг сердца и артериального давления.

Установить артериальный катетер для точного измерения артериального давления и взятия проб крови.

Обеспечить центральный венозный доступ для мониторинга центрального венозного давления

В дородовом периоде обеспечить мониторинг плода

Фармакотерапия острой сердечной недостаточности при ППКМП

Петлевые диуретики внутривенно (с осторожностью у женщин в предродовом периоде)

Фуросемид внутривенно или перорально, доза должна рассматриваться на основании СКФСКФ>60 мл/мин на 1.73 м²:

фуросемид 20-40 мг каждые 12-24

СКФ<60 мл/мин на 1.73 м²:

фуросемид 20-80 мг каждые 12-24

При выраженной объемной перегрузке обсудить инфузию фуросемида или изолированную ультрафильтрацию

Вазодилататоры

Нитроглицерин инфузионно 5-10 мг/мин, титровать по клиническому состоянию и АД Нитропруссид 0.1-5 мкг/кгв минуту, использовать с осторожностью у женщин в предродовом периоде

Положительные инотропные средства

Милрион 0.125-0.5 мкг/кг в минуту

Добутамин 2.5-10 мкг/кг в минуту

Избегать бета-блокаторов в острой фазе, так как могут снизить перфузию

Не фракционированный гепарин изолированно или совместно с варфарином

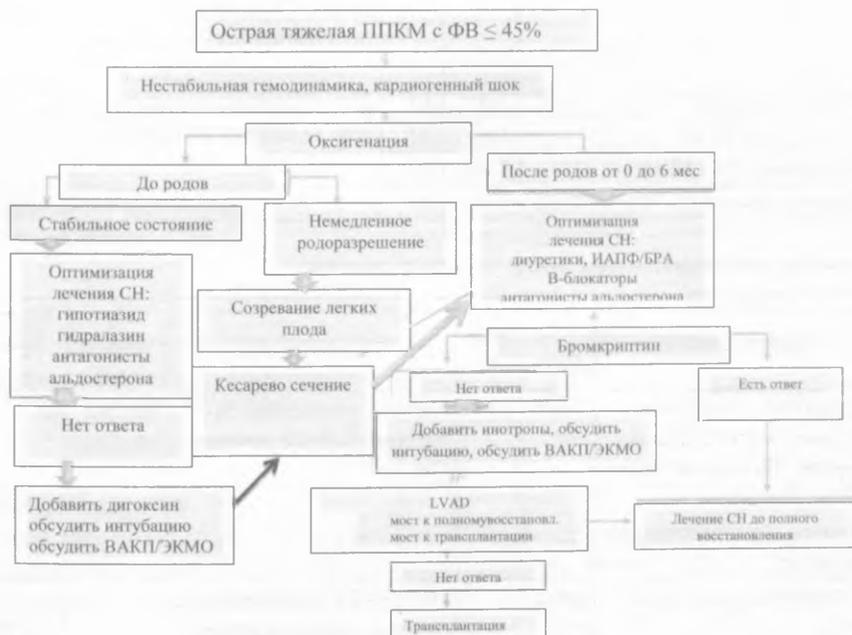
Мониторинг оксигенации с артериальными газами крови каждые 4-6 часов, пока состояние пациентки не стабилизируется

Обсудить эндомикардиальную биопсию, если не исключается вирусный миокардит, в таком случае рассмотреть иммуносупрессивную терапию (азатиоприн, кортикостероиды)

Следует приложить все усилия для разработки перорального режим применения лекарств, которое может поддерживать симптоматическое улучшение и уменьшать риск последующего ухудшения клинического состояния.

На рисунке 2 представлен алгоритм ведения беременной с тяжелым течением ПП-КМП.

Рисунок 2



Адаптировано из K.Sliwa и соавт.

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном этапе

Перечень основных лекарственных средств:

Наименование	Ед. изм.	Кол-во	Обоснование	Класс** Уро- вень**
Каптоприл 25 мг, 50 мг	Табл.	14	Кардиопротекция, патогенетическое лечение СН	IC
Эналаприл 5мг,10мг,20 мг	Табл.	14		
Лизиноприл 2,5 м, 5мг, 10 мг, 20 мг	Табл.	14		
Рамиприл 1,25 мг, 2,5 мг, 5 мг				
Карведилол 6,25 мг, 12,5 мг, 25 мг	Табл.	28	Кардиопротекция, патогенетическое лечение СН	IC
Метопрололсукцинат 25 мг, 50 мг, 100 мг	Табл.	30		
Спиринолактон 25 мг, 100 мг	Табл.	20	1.Кардиопротекция, патогенетическое лечение СН в дозе нейрогуморального модулятора (12.5-50 мг) 2.Как диуретик (100-300 мг) в дополнение к основным диуретикам (петлевые+ тиазидные) при рефрактерных симптомах задержки жидкости	IC
Фуросемид 40 мг	Амп.	10	Для устранения симптомов задержки жидкости	IC
Фуросемид 40 мг	Табл.	20		
Торасемид 5мг, 10 мг	Табл.	20		
Гидрохлоротиазид 50 мг, 100 мг	Табл.	20		

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Наименование	Ед. изм.	Кол-во	Обоснование	Су- точная доза	Класс Уро- вень
Блокаторы рецептора ангиотензинаII (Кандесартан, Валсартан 40мг, 80 мг, Лозартан (только в послеродовом периоде)	Табл.	14	Кардиопротекция, патогенетическое лечение СН	40-160 мг	IC
Нитроглицерин аэрозоль	флак.	1	ППКМП, осложненные острой левожелудочковой недостаточностью		

Дигоксин 0,25 мг	табл.	14	Пациентам с синусовым ритмом с ФВ ≤ 45%, которые не толерантны к ББ, на фоне приема основных препаратов ИАПФ/БРА), АА	0,25 мг	
Препараты калия (панангин, хлорид калия 4%-10 мл)	амп.	10	При гипокалиемии		
Калия-магния аспарагинат	флак	5	При гипокалиемии		
Амиодарон 150 мг (3 мл) в амп.	Амп.	10	Купирование нарушений ритма	150-900 мг	
Амиодарон 200 мг в табл.	Табл.	20	Лечение и профилактика нарушений ритма	100-600 мг	
Атропин 0,1%, амп.	амп	5	брадиаритмии		
Ацетилсалициловая кислота (500 мг). 75 мг, 100 мг, 150 мг	Табл.	5	Профилактика тромбозов при низком риске ТЭО	75-100	
Пероральные антикоагулянты (варфарин 2,5 мг)	таб.		Профилактика тромбозов при высоком риске ТЭО	2.5 и более	
ИПП (омепразол 20 мг, пантапризол 20 мг и др.)	Кап.	28	Гастропротекция при назначении антикоагулянтной или антиагрегантной терапии по показаниям	20 мг	
Бромокриптин 1,25-5 мг в сутки	таб	30	Восстановление функций сократимости миокарда	1,25-5	
Каберголин 0,25-1,0 -2 раза в неделю	таб		Восстановление функций сократимости миокарда	0,25-1,0 -2 раза в неделю	

14.2.2 Медикаментозное лечение оказываемое на стационарном уровне.

Перечень основных лекарственных средств

Наименование	Ед. изм.	Кол-во	Обоснование	Класс Уровень
Ингибиторы АПФ Каптоприл 25 мг, 50 мг Эналаприл 5мг, 10мг, 20 мг Лизиноприл 2,5 м, 5мг, 10 мг, 20 мг Рамиприл 1,25 мг, 2,5 мг, 5 мг	Табл. Табл. Табл.	14 14 14	Кардиопротекция, патогенетическое лечение СН	IC

Бета-адреноблокаторы Карведилол 6,25 мг, 12,5 мг, 25 мг Метопролол сукцинат 25 мг, 50 мг, 100 мг	Табл.	28	Кардиопротекция, патогенетическое лечение СН	IC
	Табл.	30		
Спиронолактон 25 мг, 100 мг	Табл.	20	1. Кардиопротекция, патогенетическое лечение СН в дозе нейрогуморального модулятора (12.5-50 мг)	IC
			2 Как диуретик (100-300 мг) в дополнение к основным диуретикам (петлевые+тиазидные) при рефрактерных симптомах задержки жидкости	
Фуросемид 40 мг	Амп.	10	Для устранения симптомов задержки жидкости	IC
Фуросемид 40 мг	Табл.	20	Для устранения симптомов задержки жидкости	
Торасемид 5мг, 10 мг	Табл.	20	Для устранения симптомов задержки жидкости	
Гидрохлоротиазид 50 мг, 100 мг	Табл.	20	Для устранения симптомов задержки жидкости	

Перечень дополнительных лекарственных средств

Наименование	Ед. изм.	Кол-во	Обоснование	Класс Уровень
Блокаторы рецептора ангиотензинаII (Кандесартан, Валсартан 40мг, 80 мг, Лосартан	Табл.	14	Кардиопротекция, патогенетическое лечение СН	IC
Добутамин 20 мл 250мг.	флак.	5	Гемодинамическая поддержка при ППКМП, осложненных ОСН	
Левосимендан 12,5 мг	флак.	4	Гемодинамическая поддержка при ППКМП, осложненной ОСН	
Норадреналин 0,2% 1,0 мл.	амп.	4	Гемодинамическая поддержка при ППКМП, осложненной ОСН	
Нитроглицерин 0,1% 10 мл.	флак.	4	ППКМП, осложненные острой левожелудочковой недостаточностью	

Нитроглицерин аэрозоль	флак.	1	ППКМП, осложненные острой левожелудочковой недостаточностью
Гидралазин 1,0 мл 0,01; 0,025	Амп. Таб.		Рефрактерная СН
Нитропруссид 0,05	Амп.		Рефрактерная СН
Милринон 0,1%-10,0	Амп.		Рефрактерная СН
Дигоксин 1,0 мл	амп.	3	При ППКМП, осложненных ОСН только в минимальных дозах – при обязательном мониторинге ритма.
Дигоксин 0,25 мг	табл.	14	Могут рассматриваться у пациентов с синусовым ритмом с ФВ $\leq 45\%$, которые нетолерантны к ББ, на фоне приема основных препаратов ИАПФ/БРА), АА
Препараты калия (панангин, хлорид калия 4%-10 мл)	амп.	10	При гипокалиемии
Калия-магния аспарагинат	флак	5	При гипокалиемии
Амиодарон 150 мг (3 мл) в амп.	Амп.	10	Купирование нарушений ритма
Амиодарон 200 мг в табл.	Табл.	20	Лечение и профилактика нарушений ритма
Атропин 0,1%, амп.	амп	5	Брадиаритмии
Ацетилсалициловая кислота (500 мг). 75 мг, 100 мг, 150 мг	Табл.	5	Профилактика тромбозов при низком риске ТЭО
Прямые антикоагулянты (нефракционированный гепарин-, низкомолекулярные гепарины-надропарин, эноксапарин- по 16 шприцов)	Амп.	1	Профилактика тромбозов при высоком риске ТЭО
Фондапаринукс 2,5 мг	Амп.	14	Профилактика тромбозов при высоком риске ТЭО
Пероральные антикоагулянты (варфарин 2,5 мг)	таб.		Профилактика тромбозов при высоком риске ТЭО
ИПП (омепразол 20 мг, пантапрозол 20 мг и др.)	Кап.	28	Гастропротекция при назначении антикоагулянтной или антиагрегантной терапии по показаниям
Бромокриптин 1,25-5 мг в сутки	таб	30	Восстановление функции сократимости миокарда
Каберголин 0,25-1,0 -2 раза в неделю	таб		Восстановление функции сократимости миокарда

14.2.3 Медикаментозное лечение оказываемое на этапе скорой неотложной помощи

Наименование	Ед. изм.	Кол-во	Обоснование	Класс Уровень
Ингибиторы АПФ Каптоприл 25 мг, 50 мг Эналаприл	Табл. ампулы	14	Симптомы ОЛЖН	IC
Добутамин 20 мл 250мг.	флак.	5	Гемодинамическая поддержка при ППКМП, осложненных ОСН	
Норадреналин 0,2% 1,0 мл.	амп.	4	Гемодинамическая поддержка при ППКМП, осложненной ОСН	
Нитроглицерин 0,1% 10 мл.	флак.	4	ППКМП, осложненные острой левожелудочковой недостаточностью	
Нитроглицерин аэрозоль	флак.	1	ППКМП, осложненные острой левожелудочковой недостаточностью	
Дигоксин 1,0 мл	амп.	3	При ППКМП, осложненных ОСН только в минимальных дозах , при обязательном мониторинге ритма.	
Амиодарон 150 мг (3 мл) в амп.	Амп.	10	Купирование нарушений ритма	
Атропин 0,1%, амп.	амп	5	Брадиаритмии	
Фуросемид 40 мг	Амп.	10	Для устранения симптомов задержки жидкости	

14.3. Другие методы лечения ППКМП: не применяются

14.4 Хирургическое вмешательство:

Если нет клинического улучшения от медикаментозной терапии:

- Обсудить проведение сердечной МРТ
- Произвести эндомикардиальную биопсию для определения вирусного миокардита (если ранее не проводилась)
- Мероприятия по механической поддержке левого желудочка:
- Внутриаортальная баллонная контрпульсация
- Устройство для поддержки левого желудочка (LVAD)
- Экстракорпоральная мембранная оксигенация
- Сердечная трансплантация

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях: отсутствует

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

1. Внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАКП) – при неэффективности медикаментозной терапии.
2. Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) - при рефрактерной сердечной недостаточности, не купируемой отеке легких с гипоксемией, в качестве моста к установке устройств поддержки левого желудочка у больных с рефрактерным кардиогенным шоком, несмотря на использование внутриаортального устройства и полной инотропной поддержки;
3. Желудочковые устройства для поддержки работы сердца (LVAD по показаниям (см. протокол по ХСН). Имплантация желудочкового assist устройства (LVAD) может быть рассмотрена перед включением пациента для трансплантации сердца, и должна рассматриваться как спасительная мера в ситуации, угрожающей жизни («мост к трансплантации»). Однако, тромбофилические осложнения, связанные с их использованием, остаются высокими, особенно при ППКМП, в связи с тем, что ППКМП является протромботическим состоянием. Размер устройства также остается сдерживающим фактором, так как не все типы устройств можно имплантировать женщинам с небольшой площадью поверхности тела. После клинического улучшения состояния больной и восстановления функции сердца, возможна попытка отключения от устройства.
4. Сердечная ресинхронизационная терапия и имплантация кардиовертера-дефибриллятора (СРТ и КВД) по показаниям (см. протокол по ХСН). Пациентам с симптоматической желудочковой аритмией должна быть рассмотрена имплантация кардиовертера/ дефибриллятора. Следует рассмотреть необходимость имплантации КВД с СРТ при ХСН III-IVФКНУНА и ширине комплекса $QRS \geq 120$ мс, если спустя 6 месяцев после манифестации ППКМП, несмотря на адекватную медикаментозную терапию, у пациентки сохраняется тяжелая дисфункция ЛЖ (ФВ менее 35%).
5. Трансплантация сердца. Если пациентка зависит от инотропных средств или внутриаортальной контрпульсации, несмотря на оптимальную медицинскую терапию, или имплантацию механических устройств поддержки сердечной деятельности, должна рассматриваться сердечная трансплантация.

Сроки и методы родоразрешения у больных с ППКМП

1. Женщины, страдающие ППКМП, требуют совместного наблюдения акушера –гинеколога и кардиолога. Назначая лекарственную терапию, необходимо учитывать ее неблагоприятное действие на плод. Для динамической оценки развития и жизнедеятельности плода показано проведение ультразвукового исследования.
2. До тех пор, пока состояние и плода стабильно, потребности в раннем родоразрешении нет.

3. Необходимость экстренного родоразрешения вне зависимости от срока гестации может возникнуть у гемодинамически нестабильных больных с тяжелой СН или же при ухудшении состояния плода.
4. Для каждой беременной, страдающей ППКМП, группа специалистов (в которую входят кардиолог, акушер, анестезиолог-реаниматолог, неонатолог и врач интенсивной терапии) должна совместно выработать план родоразрешения, учитывающий пожелания, как матери, так и отца будущего ребенка.
5. Если ее функциональный статус сердечно –сосудистой системы хорошо контролируется, а у плода отсутствует видимая патология, рекомендовано самостоятельное родоразрешение через естественные родовые пути.
6. Женщинам, находящимся в тяжелом состоянии и требующим применения инотропных средств или механической поддержки, показано кесарево сечение.
7. Кесарево сечение рекомендуется с комбинированной спинальной и эпидуральной анестезией. Предпочтительна эпидуральная анестезия.
8. Осуществлять родоразрешение необходимо осуществлять в учреждении, сотрудники которого имеют большой опыт наблюдения за беременными с различной сердечно-сосудистой патологией.
9. Рекомендованы:
длительный инвазивный мониторинг гемодинамики и катетеризация мочевого пузыря;
профилактика объемной перегрузки и отека легких, которые могут возникать в следствие внутривенных инфузий.
10. В антенатальный период следует продолжать прием медикаментов, однако введение гепарина после начала схваток следует прекратить.

Грудное вскармливание

В связи с существующим мнением об отрицательной роли фрагментов пролактина в развитии ППКМП грудное вскармливание женщинам с подозрением на эту патологию не рекомендовано.

При сохранении грудного вскармливания кормящим матерям можно назначить лишь некоторые ИАПФ (см выше), безопасность которых доказана.

14.5. Профилактические мероприятия.

14.5.1. Первичная профилактика направлена на;

- устранение рисков развития ППКМП, о которых говорится в соответствующем разделе данного протоколе

14.5.2. Вторичная профилактика направлена на:

- Оптимальное медикаментозное лечение острой сердечной недостаточности; при ее неэффективности - своевременное применение методов поддержки сер-

дечной деятельности: ВАКП, ЭКМО, LVAD, а при их неэффективности – сердечной трансплантации

- Оптимизацию терапии жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, при необходимости с применением СРТ и имплантации кардиовертера-дефибриллятора
- Своевременную профилактику и лечение тромбоэмболических осложнений
- Устранение признаков ХСН и полное восстановление функции сократимости
- Семейное консультирование и контрацепцию для предупреждения повторной беременности

Семейное консультирование, повторная беременность, контрацепция

Женщины, страдающие ППКМП, нуждаются в тщательном консультировании по вопросам контрацепции, поскольку, повторная беременность повышает риск обострения заболевания, причем прерывание беременности не способствует предупреждению его развития.

Необходимо рекомендовать внутриматочные средства (спирали, а также средства, высвобождающие прогестерон), которые используют для длительной контрацепции и не повышают риск тромбоэмболических осложнений.

От применения комбинированных гормональных контрацептивов, состоящих из эстрогенов и прогестинов, следует отказаться.

Могут быть рассмотрены те или иные варианты стерилизации: вазэктомия, перевязка труб или установка внутритрубных стентов.

Даже при полном клиническом восстановлении, не исключается, что при повторной беременности не вновь не разовьются признаки ППКМП.

Необходим динамический контроль функции сердца с применением стресс-ЭХОКГ с добутамином для прогнозирования риска повторной ППКМП:

- **Риск повторной ППКМП низкий:** если ФЛЖ восстанавливается полностью, ответ при стресс-ЭХО с добутамином не нарушен.
- Последующая беременность не противопоказана, но пациенты должны быть уведомлены о том, что все-таки риск сохраняется.
- **Риск повторной ППКМП средний:** если ФЛЖ восстанавливается не полностью, инотропный ответ ЛЖ на добутамин нарушен. Беременность противопоказана.
- **Риск повторной ППКМП высокий:** если ФЛЖ не восстанавливается вообще.
- Беременность противопоказана.

14.6. Дальнейшее ведение

1. Выжившие больные с ППКМП должны продолжать принимать ИАПФ, бета-блокаторы и бромкриптин до стойкого восстановления сердечной функции.
2. Посещение кардиолога с контрольной ЭКГ и оценкой приверженности к лечению через 2 недели, 1.5 месяца, 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев и через 1 год.

3. После выписки из стационара: повторная стресс-ЭХОКГ через каждые 3 месяца в течение года.
4. Контроль МНО у лиц, принимающих варфарин (с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$)
5. При стойкой стабилизации и восстановлении функции ЛЖ в течение первого года, рекомендуется дальнейшее наблюдение у кардиолога 2 раза в год для консультирования относительно повторных беременностей.

15. Индикаторы эффективности лечения

1. Стойкое восстановление функции ЛЖ.
2. Отсутствие признаков сердечной декомпенсации или их минимизация.
3. Уменьшение госпитализаций из-за сердечной декомпенсации
4. Отсутствие тромбоэмболических осложнений.
5. Отсутствие осложнений в виде кровотечений на фоне приема непрямых антикоагулянтов.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

16. Список разработчиков:

Айдаргалиева Н.Е. - зав. кафедрой интернатуры и резидентуры по терапии №2 КазНМУ им. Асфендиярова,

Жусупова Г.К., - зав. кафедрой внутренних болезней №2 факультета непрерывного профессионального развития и дополнительного образования АО «Медицинский университет Астана».

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует

18. Рецензенты: главный внештатный кардиолог МЗ РК д.м.н., профессор Абсеитова С.Р.

19. Указание условий пересмотра протокола: Данный протокол подлежит пересмотру каждые три года, а также при появлении новых доказанных данных по диагностике и лечению.

20. Список литературы;

1. SllwaK, Hilfiker-KleinerD, PetrieMC, MebazaaA, PieskeB, BuchmannE, Regitz-agrosekV, SchaufelbergerM, TavazziL, vanVeldhuisenDJ, WatkinsH,ShahAJ, SeferovicPM, ElkayamU, PankuweitS, PappZ, MouquetF, McMurrayJJV. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2010;12:767-778.

2. Frederic Mouquet, MeriemMostefa Kara, Nicolas Lamblin et al. Unexpected and rapid recovery of left ventricular function in patients with peripartum cardiomyopathy:

- impact of cardiac resynchronization therapy. *European Journal of Heart Failure* (2012) 14, 526–529
3. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, McMurray J, Yamac H, Labidi S, Struman I, Hilfiker-Kleiner D. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 2010;121:1465–1473
4. Regitz-Zagrosek V, BlomstromLundqvist C, Borghi C et al for the Task Force on the Management of Cardiovascular Disease during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). 2011. ESC Guidelines on the management of cardiovascular disease during pregnancy. *EurHeart J* 32(24): 3147-97
5. Blauwet LA, Cooper LT. 2011. Diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy. *Heart* 97:1970-1981.
6. Katie M. Twomley and Gretchen L. Wells . Peripartum Cardiomyopathy: A Current Review. *Journal of Pregnancy*. Volume 2010 (2010), Article ID 149127, 5 pages
7. EURObservational Research Programme: a worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM) in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on PPCM. Karen Sliwa1, Denise Hilfiker-Kleiner, AlexandreMebazaa et al. *European Journal of Heart Failure* (2014) 16, 583–591
8. D.A Palanzo, L.D Baer, A.El-Banayosy et al. Successful treatment of peripartum cardiomyopathy with extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion* 2009; 24: 75-79
9. A. Haghikia • E. Podewski • E. Libhaber • S. Labidi • D. Fischer • P. Roentgen • D. Tsikas • J. Jordan • R. Lichtinghagen • C. S. von Kaisenberg • I. Struman • N. Bovy • K. Sliwa • J. Bauersachs • Denise Hilfiker-Kleiner. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *BasicResCardiol* (2013) 108:366
10. Leah Johnson-Coyle, Louise Jensen and Alan Sobey. Peripartum Cardiomyopathy: Review and Practice Guidelines. *Am J CritCare* 2012;21:89-98

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ОПЕРАТИВНОГО И ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ И ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ ПРОВЕДЕНИЯ КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Общие принципы и требования к качеству проведения коронароангиографии.

2. Код протокола

3. Код(ы) МКБ-10

I05-I09 Хронические ревматические болезни сердца

I20-I25 Ишемическая болезнь сердца

I30-I52 Другие болезни сердца

Q20-Q28 Врожденные аномалии (пороки развития) системы кровообращения

4. Сокращения, используемые в протоколе:

КАГ - коронароангиография

LM – left main - ствол левой коронарной артерии

LAD – left anterior descending – левая передняя нисходящая артерия

RCA – right coronary artery – правая коронарная артерия

CFX – circumflex – огибающая артерия

OM – obtuse marginal – ветвь тупого края

PDA – posterior descending artery – задняя нисходящая артерия

PLB – posterolateral – заднебоковая артерия

Diagonal – диагональная артерия

Intermediate – срединная артерия

AP – antero-posterior – передне-задняя проекция

LAO – left anterior oblique – левая передняя проекция

RAO – right anterior oblique – правая передняя проекция

Cranial – наклон к голове

Caudal – наклон к ногам

5. Дата разработки протокола: 2013 год

6. Категория пациентов: взрослые, дети при аномалии развития коронарных сосудов.

7. Пользователи протокола:

Врач интервенционный кардиолог с опытом проведения диагностических КАГ в количестве не менее 1000 в качестве второго оператора.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение

Коронарография - метод рентгенографической визуализации коронарных сосудов после введения рентгеноконтрастного вещества. Задача коронарографии — определить анатомическое строение коронарных артерий и степень обструкции их просвета. Метод коронарографии по-прежнему остается стандартным при диагностике анатомической ИБС, так как ни один из существующих методов не позволяет точно определить степень обструкции коронарного просвета. Однако, поскольку этот метод позволяет получить только информацию о нарушениях, которые сужают просвет, он не дает возможности точно диагностировать этиологию поражения или обнаружить необструктивный атеросклероз. Несмотря на указанные и другие недостатки, коронарография — единственный из существующих методов, который позволяет определить детали анатомического строения всего коронарного русла и является стандартом по сравнению с остальными методами. Этот метод связан с небольшим риском и является относительно дорогостоящим. Поэтому врач должен принимать обоснованное решение о его применении, учитывая предполагаемую клиническую пользу по сравнению с риском и затратами на эту процедуру.

9. Клиническая классификация

10. Цель проведения процедуры/вмешательства:

Информация, получаемая в ходе этой процедуры, позволяет идентифицировать локализацию, длину, диаметр и конфигурацию коронарных артерий; наличие и степень обструкции(й) коронарного просвета; определить характер поражения (в том числе наличие атеромы, тромба, расслоения, спазма или миокардиального мостика) и оценить кровоток. Кроме того, таким образом можно установить наличие и количество коллатеральных сосудов.

Коронарография применяется главным образом в трех клинических ситуациях: во-первых, чтобы установить наличие и степень распространения обструктивной ишемической болезни сердца (ИБС), если диагноз неточен и ИБС нельзя с достаточной уверенностью исключить по результатам неинвазивных исследований; во-вторых, при оценке осуществимости и адекватности разных методов лечения, таких, как реваскуляризация посредством чрескожного или хирургического вмешательства; и, наконец, как метод исследования для оценки результатов лечения, прогрессирования или регрессирования коронарного атеросклероза.

11. Показания и противопоказания к процедуре/ вмешательству:

Абсолютных противопоказаний для применения коронарографии нет. Несмотря на то, что эти противопоказания широко используются, имеется мало данных об опасности выполнения этой процедуры при наличии указанных проблем.

Относительные противопоказания к коронарографии

- Острая почечная недостаточность
- Хроническая почечная недостаточность
- Активное желудочно-кишечное кровотечение
- Лихорадка неясного генеза, возможно инфекционная
- Нелеченный активный инфекционный процесс
- Острый инсульт
- Тяжелая форма анемии
- Злокачественная некорректируемая артериальная гипертензия
- Тяжелый симптоматический электролитный дисбаланс
- Отсутствие контакта с пациентом в связи с физиологическим состоянием или тяжелым системным заболеванием
- Тяжелая сопутствующая патология, при которой коронарография может осложнить течение заболевания
- Отказ пациента от необходимого дальнейшего лечения (трансклюминальная баллонная ангиопластика, аортокоронарное шунтирование, протезирование клапана)
- Дигиталисная интоксикация
- Задokumentированная анафилактическая реакция на контрастное вещество
- Тяжелые заболевания периферических сосудов, затрудняющие доступ
- Декомпенсированная застойная сердечная недостаточность или отек легких
- Тяжелая коагулопатия
- Эндокардит аортального клапана

12. Перечень основных диагностических мероприятий.

- общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов
- группа крови и резус-фактор
- коагулограмма
- биохимический анализ крови: глюкоза, креатинин, электролиты крови
- электрокардиограмма
- эхокардиография
- результаты велоэргометрии, тредмил-теста (для стабильных больных)
- письменное согласие пациента на проведение процедуры (при остром инфаркте миокарда и кардиогенном шоке необязательно)

Перечень дополнительных диагностических мероприятий.

- анализ крови на ВИЧ
- анализ крови на гепатит В, С

- гастроскопия (у экстренных пациентов необязательно)
- обзорная рентгенография органов грудной клетки
- общий анализ мочи

13. Требования к проведению процедуры/вмешательства.

Выполнять КАГ следует на ангиографических установках со скоростью записи не менее 12,5-15 кадров в сек. Размер фокусного поля (увеличение) при выполнении должен быть не более 20-21см в идеале 16-18см (шаг увеличения зависит от установки). Выполнение КАГ при меньшем увеличении (фокусное поле более 23см) нежелательно, т.к. в этом случае предел разрешения меньше, будут затруднительны визуализация и точная оценка состояния сосудистого русла, а использование аппаратного увеличения искажает реальную картину. Необходимым является достижение «тугого» контрастирования каждого сегмента коронарных артерий – равномерного заполнения контрастным веществом без смывов или потоков неконтрастированной крови. Необходимо контрастирование каждого смежного сегмента артерий на протяжении не менее 2-х сердечных циклов систола-диастола, меньшая продолжительность контрастирования не позволит точно определить выраженность сужений в разные фазы цикла, большая может привести к избыточному контрастированию и развитию связанных с ним ишемии или нарушению ритма. При тахикардии (ЧСС более 90 в мин) допустимо выполнять введение контраста на протяжении 4-5 смежных циклов, однако в любом случае проводить следующую съемку следует после полной эвакуации контрастного вещества из артериального и венозного бассейнов коронарного кровоснабжения. При брадикардии (ЧСС менее 60 в мин) необходимо дожидаться эвакуации контраста в течение нескольких секунд. При выполнении КАГ необходимым является получение информации о каждом сегменте коронарного русла. Поскольку КАГ должна предоставлять детальную информацию о каждом сегменте венечного русла, нужна визуализация каждого участка артерии как минимум в 2-х взаимно перпендикулярных ортогональных проекциях с исключением наложения боковых ветвей с особым вниманием на область бифуркации и устьевые отделы крупных боковых ветвей. Число проекций должно быть оптимальным – малое число может затруднить анализ коронарограммы, большое – привести к ишемии или нарушению ритма, провоцировать развитие контраст индуцированной нефропатии. При критическом сужении ствола особое внимание должно уделяться состоянию бифуркации (для выбора метода бифуркационного стентирования) и шунтабельности дистального русла (для определения возможности выполнения АКШ). С целью снижения риска осложнений в этой ситуации достаточно 3-4 проекций системы LCA. С другой стороны у пациента с невыраженными сужениями, но имеющими признаки ишемии миокарда по результатам неинвазивного обследования, либо клапанные пороки, требующие хирургической коррекции, необходимо выполнение большего числа проекций (8-10 с целью более точной детальной оценки коронарного русла).. Продолжительность съемки должна быть достаточной для визуализации

всех сегментов коронарного русла. При слабой выраженности коллатерального кровоснабжения окклюзированные сегменты в бассейне съемки либо в бассейне другой артерии заполняются замедленно. Ранее прекращение съемки может привести к недостаточной визуализации окклюзированной артерии в связи с чем рекомендуется первую съемку LCA и RCA выполнять на несколько секунд дольше для визуализации возможного коллатерального кровообращения. При отсутствии признаков коллатерального кровообращения съемка завершается после завершения контрастирования артериального русла. Однако, если после съемки LCA в бассейне RCA выявлена окклюзия без внутрисистемного контрастирования, следует повторить КАГ LCA с целью визуализации перетоков. Даже при наличии RCA целесообразно выполнить как минимум 2 проекции для точного определения возможности осуществления реканализации, при условии достаточной визуализации коллатерального контрастирования постокклюзионных сегментов.

Стандартные проекции при проведении коронарографического исследования.

LCA

AP или 5-10° RAO	LM
30-45° LAO и 20-30° cranial	LAD-CFX бифуркация
30-40° RAO и 20-30° caudal	CFX+OM
5-30° RAO и 20-45° cranial	LAD+diagonals
50-60° LAO и 10-20 caudal	LAD-CFX бифуркация, CFX, marginals
Lateral (дополнительно)	Анастомоз МКШ на LAD

RCA

30-45 LAO и 15-20° cranial	Проксимальный и средний сегменты, PDA
30-45° RAO	Проксимальный и средний сегменты, PDA
Lateral (дополнительно)	

Стандартные проекции для венозных графтов:

1. RCA графт – LAO cranial, RAO, AP cranial
2. LAD графт (или внутренняя маммарная артерия) – боковая, RAO cranial, LAO cranial, AP
3. CFX графт (и КОМ) – LAO caudal, RAO caudal

Оптимальные проекции для визуализации определенных сегментов коронарных артерий

Сегмент	Проекция
LM	AP
	LAO cranial
	LAO caudal
Проксимальный сегмент LAD	LAO cranial
	RAO caudal

Средний сегмент LAD	LAO cranial RAO cranial Lateral
Дистальный сегмент LAD	AP RAO cranial Lateral
Diagonal	RAO cranial
Проксимальный сегмент CFX	RAO cranial RAO caudal LAO caudal
Intermediate	RAO caudal LAO caudal
OM	RAO caudal LAO caudal RAO cranial (distal marginals)
Проксимальный сегмент RCA	LAO Lateral
Средний сегмент RCA	LAO cranial Lateral RAO
Дистальный сегмент RCA	LAO cranial Lateral
PLB	LAO cranial RAO cranial

**Возможные осложнения при катетеризации полостей сердца
и ангиографии (число пациентов — 59792)**

Осложнения	%
Летальность	0,11
Инфаркт миокарда	0,05
Цереброваскулярные осложнения	0,07
Нарушения ритма	0,38
Сосудистые осложнения	0,43
Реакция на введение контрастного Вещества	0 37
Гемодинамические осложнения	0,26
Перфорации полостей сердца	0,03
Другие осложнения	0,28
Общее количество основных осложнений	1,70

Оформление протокола КАГ.

Протокол.

В протоколе должны быть отражены следующие данные:

1. Дата проведения КАГ, время начала и окончания
2. Паспортные данные пациента, возраст, номер истории, отделения, номер исследования, эффективная доза рентген-исследования
3. Протокол исследования в котором подробно отражается ход проведения процедуры: доступ, анестезия, особенности выполнения селективной КАГ LCA с указанием модификации и диаметра диагностического катетера, особенности выполнения КАГ RCA, также с указанием модификации и диаметра диагностического катетера, ангиография других бассейнов, если она проводилась, левая вен-трикулография, шунтография. Наличие или отсутствие осложнений, вид и объем использованного контрастного вещества. При наличии отдельного анестезиологического протокола в нем также отражается ход проведения процедуры, вводимые лекарственные препараты, наличие или отсутствие осложнений.
4. Собственно описательная часть. Здесь проводится детальный посегментный анализ коронарного русла. LCA и RCA с указанием особенностей отхождения или строения, с детальной характеристикой состояния артериальных сегментов: кальциноз, контуры, наличие сужений просвета с указания степени стенозирования, морфологические характеристики стенозов, признаки нестабильности бляшки, краевые и внутрисветовые дефекты наполнения, выраженность дистального кровотока в соответствии классификации TIMI, наличие или отсутствие коллатералей и пр. Могут приводиться количественные показатели стенозов, диаметр артерии, протяженность стенозов и др. Обязательно следует указать тип кровоснабжения миокарда. Тут же приводятся данные левой вен-трикулографии и ангиографии других сосудистых бассейнов. В заключении о состоянии коронарного русла могут приводиться рекомендации по дальнейшему ведению пациентов.
5. Состав операционной бригады.

14. Индикаторы эффективности процедуры:

- обоснованность выполнения процедуры: наличие показаний классов I и IIa
- отсутствие осложнений

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

15. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

Темиркулов М.А. – врач интервенционный кардиолог I категории АО ННКЦ г Астана

Гончаров А.Ю. – врач интервенционный кардиолог АО ННКЦ г.Астана

16. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует

17. Рецензент: Арипов М А - заведующий отделением интервенционной кардиологии ННКЦ д.м.н.

18. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола производится не реже, чем 1 раз в 3 года, либо при поступлении новых данных по проведению коронароангиографии.

19. Список использованной литературы

1. The Cardiac Catheterization. Morton J.Kern/ 2011. 5th edition.
2. Рекомендации по выполнению коронарографии у пациентов с подтвержденной или вероятной ИБС (асимптоматичных или с проявлениями в виде стенокардии) по материалам ACC/АНА Guidelines for Coronary Angiography: Executive Summary and Recommendations – A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Taskon Practice – 1999.
3. «Руководство по рентгенэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов» под редакцией Л.А.Бокерия., Б.Г.Алекяна. Том 3. Москва. НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН 2008 г.

Утверждено
на Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
протокол № 10
от «04» июля 2014 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1. Название: Легочная гипертензия

2. Код протокола:

3. Код по МКБ-10:

I27.0 - Первичная легочная гипертензия

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АЛАГ ассоциированная легочная артериальная гипертензия

АНА антинуклеарные антитела

АЭР антагонисты эндотелиновых рецепторов

ВИЧ вирус иммунодефицита человека

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПС	врожденные пороки сердца
ДЛА	давление в легочной артерии
ДЗЛК	давление заклинивания в легочных капиллярах
ДМПП	дефект межпредсердной перегородки
ДМЖП	дефект межжелудочковой перегородки
ДПП	давление в правом предсердии
Д-ЭхоКГ	доплер-эхокардиография
ЗСТ	заболевания соединительной ткани
ИЛАГ	идиопатическая легочная артериальная гипертензия
КТ	компьютерная томография
КАГ	коронароангиография
ЛАГ	легочная артериальная гипертензия
ЛА	легочная артерия
ЛГ	легочная гипертензия
ДЗЛК	давление заклинивания в легочных капиллярах
ЛСС	легочное сосудистое сопротивление
СДЛА	среднее давление в легочной артерии
СДПЖ	систолическое давление в правом желудочке
ФДЭ-5	ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХТЭЛГ	хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ЧП-ЭхоКГ	чреспищеводная эхокардиография
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭхоКГ	эхокардиография
BNP	мозговой натриуретический пептид
ЕОК	Европейское общество кардиологов
НУНА	Нью-Йоркская Ассоциация сердца
МНО	международное нормализованное отношение
TAPSE	систолическая амплитуда движения кольца трикуспидального клапана
V/Q	вентиляционно-перфузионный индекс

5. Дата разработки протокола: 2014 год

6. Категория пациентов: пациенты (взрослые, дети), страдающие легочной артериальной гипертензией.

7. Пользователи протокола: кардиологи (взрослые, детские, в том числе интервенционные), кардиохирурги, врачи общей практики, педиатры, терапевты, ревматологи, онкологи (химиотерапия, маммология), фтизиатры, пульмонологи, инфекционисты.

В данном протоколе используются следующие классы рекомендаций и уровни доказательств (Приложение 1). [1]

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение:

Легочная гипертензия - гемодинамическое и патофизиологическое состояние, определенное увеличением среднего легочного артериального давления (СДЛА) >25 мм рт.ст. в состоянии покоя, по оценке катетеризации правого сердца. [1].

9. Классификация [2]:

Патофизиологическая классификация [1]:

1. Прекапиллярная: среднее давление в ЛА ≥ 25 мм.рт.ст., ДЗЛК ≤ 15 мм.рт.ст., СО в норме/снижено.

Клинические группы:

- ЛАГ;
- ЛГ заболеваний легких;
- ХТЭЛГ;
- ЛГ с мультифакториальным этиологическим фактором.

2. Посткапиллярная: СДЛА ≥ 25 мм.рт.ст., ДЗЛК > 15 мм.рт.ст., СО в норме/снижено.

Клинические группы:

- ЛГ при заболеваниях левых отделов сердца.

Клиническая классификация [6]:

1. Легочная артериальная гипертензия:

1.1 ИЛАГ

1.2 Наследственная:

1.2.1 BNPR2

1.2.2 ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3

1.2.3 Неизвестная

1.3 Индуцированная лекарствами и токсинами

1.4 Ассоциированная с:

1.4.1 Заболеваниями соединительной ткани

1.4.2 ВИЧ-инфекцией

1.4.3 Портальной гипертензией

1.4.4 ВПС

1.4.5 Шистосомозом

1.5 Персистирующая легочная артериальная гипертензия новорожденных

2. Легочная гипертензия вследствие заболеваний левых отделов сердца:

2.1 Систолическая дисфункция

2.2 Диастолическая дисфункция

2.3 Клапанная болезнь сердца

2.4 Врожденные/приобретенные обструкции выходного тракта левого желудочка.

3. Легочная гипертензия вследствие заболеваний легких и /или гипоксемии:

3.1 ХОБЛ

3.2 Интерстициальные болезни легких

3.3 Прочие заболевания легких со смешанным рестриктивным и обструктивным компонентом

3.4 Расстройства дыхания во время сна

3.5 Альвеолярная гиповентиляция

3.6 Хроническое воздействие высокогорья

3.7 Пороки развития легких

4. ХТЭЛГ

5. Легочная гипертензия с неясными и/или многофакторными механизмами:

5.1 Гематологические нарушения: хроническая гемолитическая анемия, миело-пролиферативные расстройства, спленэктомия.

5.2 Системные заболевания: саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз

5.3 Нарушения обмена веществ: болезнь накопления гликогена, болезнь Гоше, нарушения обмена веществ, связанные с заболеваниями щитовидной железы

5.4 Другое: обструкция опухолью, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, сегментарная легочная гипертензия.

Модифицированная функциональная классификация ЛГ (NYHA). **Согласована ВОЗ [6]:**

Таблица 1

Класс	Описание
Класс I	Пациенты с ЛГ, но без ограничений физической активности. Стандартная нагрузка не вызывает одышку, усталость, боли в груди, синкопы.
Класс II	Пациенты с ЛГ, с незначительным ограничением физической активности. Чувствуют себя комфортно в покое. Стандартная нагрузка вызывает незначительную одышку, усталость, боли в груди, синкопы.
Класс III	Пациенты с ЛГ, со значимым ограничением физической активности. Чувствуют себя комфортно в покое. Нагрузка, менее стандартной вызывает одышку, усталость, боли в груди, синкопы.

Класс IV	Пациенты с ЛГ, неспособные выдерживать всякую физическую активность без симптомов. У данных пациентов признаки сердечной недостаточности по правожелудочковому типу. В покое могут наблюдаться одышка и/или усталость. Дискомфорт возникает при малейшей физической нагрузке.
----------	---

10. Показания для госпитализации:

Диагноз легочной гипертензии устанавливается только в стационарных условиях.

Экстренная госпитализация (до 2 часов):

Клиника легочного гипертензионного криза: резко нарастающая одышка, выраженный цианоз, похолодание конечностей, гипотония, синкопы, боль в грудной клетке, головокружение).

Плановая госпитализация:

1. Проведение катетеризации правых отделов сердца для подтверждения диагноза, степени тяжести и подбора медикаментозной терапии (I C);
2. Проведение катетеризации правых отделов сердца для подтверждения эффективности консервативного лечения ЛГ и регистрирования основных показателей оценки течения заболевания (IIa C);
3. Проведение вазореактивных тестов при ИЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом анорексигенов для выборки пациентов, чувствительных к терапии блокаторами кальциевых каналов (I C);
4. Интервенционные методики лечения ЛАГ, ассоциированной с ВПС (ДМПП, ДМЖП, ОАП);
5. Интервенционные/кардиохирургические методики лечения ЛГ – атриосептостомия (I C).

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

Обоснование использования основных и дополнительных диагностических методов представлено в таблицах (Приложения 2,3)

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне для динамического контроля:

1. Общий анализ крови 6 параметров (1 раз в полугодие)
2. ЭКГ (1 раз в квартал)
- 3 ЭхоКГ(каждые 3-6 месяцев)
4. Рентгенография органов грудной клетки в 2х проекциях (прямая, левая боковая) (1 раз в год и по клиническим показаниям)

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне для динамического контроля:

1. МРТ органов грудной клетки и средостения
2. Дуплексное сканирование периферических сосудов конечностей
3. Анализ крови на уровень рго – BNP (каждые 3-6 месяцев)

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

1. Общий анализ крови 6 параметров
2. Микрореакция преципитации с кардиолипидным антигеном
3. ИФА на ВИЧ, гепатит В, С.
4. ЭКГ
5. ЭхоКГ
6. Рентгенография органов грудной клетки в 2х проекциях (прямая, левая боковая).

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

1. Общий анализ крови 6 параметров
2. Анализ крови на уровень рго – BNP
3. ЭКГ
4. ЭхоКГ
5. Рентгенография органов грудной клетки прямая и боковая проекции с контрастированием пищевода
6. Шестиминутный тест ходьбы
7. Катетеризация правых отделов сердца с ангиопульмонографией
8. Спирография
9. КТ ангиопульмонография

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

1. Общий анализ мочи
2. Электролиты крови
3. Определение СРБ в сыворотке крови
4. Общий белок и фракции
5. Мочевина крови
6. Креатинин крови и скорость клубочковой фильтрации
7. Определение АСТ, АЛТ, билирубин (общий, прямой)
8. Определение международного нормализованного отношения протромбинового комплекса в плазме
9. Коагулограмма
10. Анализ крови на Д-димер
11. Иммунограмма
12. Онкомаркеры в крови
13. ПЦР на туберкулез из крови
14. Антинуклеарные антитела
15. Ревматоидный фактор
16. Гормоны щитовидной железы

17. Прокальцитониновый тест
18. Анализ мокроты на микобактерии туберкулеза методом бактериоскопии
19. ЧП ЭхоКГ
20. УЗИ органов брюшной полости
21. УЗИ щитовидной железы
22. Вентиляционно – перфузионная сцинтиграфия

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

1. ЭКГ
2. Пульсоксиметрия

12. Диагностические критерии:

12.1 жалобы:

- утомляемость
- слабость
- ангинозные боли в грудной клетке
- синкопальные состояния
- наличие в анамнезе:
 - тромбоз глубоких вен
 - ВИЧ - инфицирование
 - заболевания печени
 - заболевания левых отделов сердца
 - заболевания легких
 - наследственные заболевания
 - прием препаратов и токсинов [1] (таблица 2)

Таблица 2

Уровень риска препаратов и токсинов, способных вызвать ЛГ

Определенный -Аминорекс -Фенфлурамин -Дексфенфлурамин -Токсическое рапсовое масло -Бенфлуорекс	Возможный -Кокаин -Фенилпропаноламин -Зверобой -Химиотерапевтические препараты -Селективный ингибитор обратного захвата серотонина -Перголид
Вероятный -Амфетамины -Л – триптофан -Метамфетамины	Маловероятный -Пероральные контрацептивы -Эстрогены -Курение

12.2 Физикальное обследование:

- периферический цианоз
- жесткое дыхание при аускультации легких
- усиление сердечных тонов по левой парастеральной линии
- усиление легочного компонента II тона
- пансистолический шум трикуспидальной регургитации
- диастолический шум недостаточности легочных клапанов
- правожелудочковый III тон.
- органический шум врожденных пороков сердца

12.2.1 Физическая толерантность (Таблица 1)

Объективная оценка толерантности к физической нагрузке у больных с ЛГ является важным способом установления тяжести болезни и эффективности лечения. При ЛГ используется тест с 6-минутной ходьбой (6МТ) с оценкой параметров газообмена.

12.3 Лабораторные исследования

- Определение показателя BNP с целью подтверждения диагноза сердечной недостаточности (прежде всего дисфункции левого желудочка), уточнения причин остро возникшей одышки, оценки состояния больных с сердечной недостаточностью и контроля лечения. Нормативные показатели: BNP 100—400 пг/мл, NT-proBNP 400—2000 пг/мл.
- Общеклинические лабораторные обследования проводятся с целью выявления первичной причины развития ЛГ (Приложения 2,3).

12.4 Инструментальные исследования

12.4.1 Эхокардиография

Эхокардиография является важным исследованием при диагностике ЛГ, так как помимо ориентировочного диагноза, позволяет зафиксировать первичные нарушения, вызвавшие ЛГ (ВПС с шунтированием, нарушение работы левых отделов сердца, возможные кардиальные осложнения).

Критерии установления диагноза доплер-эхокардиографическим методом (Таблица 3)

Таблица 3

Допплер-эхокардиографический диагноз ЛГ [1]

ЭхоКГ признаки:	ЛГ нет	ЛГ возможная		ЛГ вероятная
Скорость трикуспидальной регургитации	≤2,8м/с	≤2,8м/с	2,9 – 3,4м/с	>3,4м/с
СДЛА	≤36мм.рт.ст.	≤36мм.рт.ст.	37-50мм.рт.ст.	>50мм.рт.ст.

Дополнительные ЭхоКГ признаки ЛГ**	нет	есть	Нет/есть	Нет / есть
Класс рекомендаций	I	IIa	IIa	I
Уровень доказательности	B	C	C	B

Примечание:

1.нагрузочные пробы доплер эхокардиографии не рекомендованы для скрининга ЛГ (класс рекомендаций III, уровень доказательности C).

2. признаки ЛГ: дилатация правых отделов сердца, клапана и ствола легочной артерии, аномальное движение и функция межжелудочковой перегородки, увеличение толщины стенок

правого желудочка, увеличение скорости регургитации на клапане легочной артерии, укорочение времени акцелерации выброса из ПЖ в ЛА.

1. СДПЖ = $4v2 + ДПП$

2. ДПП – рассчитывается по параметрам нижней полой вены или величине расширения яремной вены

12.4.2 Катетеризация правых отделов сердца и вазореактивные тесты.

Катетеризация правых отделов сердца с тонометрией и проведением вазореактивного теста является обязательным исследованием для установления диагноза ЛАГ. Для диагностики заболевания левых отделов сердца необходимо проведение КАГ. Минимальный объем параметров, которые необходимо зафиксировать при катетеризации правых отделов сердца:

- Давление в легочной артерии (систолическое, диастолическое и среднее);
- Давление в правом предсердии, в правом желудочке;
- Сердечный выброс;
- Сатурация кислорода в нижней и верхней полой вене, легочной артерии, правых отделах сердца и в системном кровотоке;
- ЛСС;
- ДЗЛК;
- Наличие / отсутствие патологических шунтов
- Реакция на вазореактивный тест

Результат теста на вазореактивность считается положительным, если СДЛА снижается > 10 мм рт. ст. и / или достигает абсолютной величины < 40 мм рт. ст. при условии неизменной величины сердечного выброса (больные с положительной острой реакцией).

Использование препаратов для проведения вазореактивного теста проводится в соответствии с Таблицей 4

Таблица 4

Использование препаратов для проведения
вазореактивного теста

Препарат	Метод введения	Период полувыведения ($T_{1/2}$)	Общая доза	Начальная доза	Длительность введения
Эпопростенол	внутри- венный	3мин	2-12 нг / кг ⁻¹ /мин ⁻¹	2 нг / кг ⁻¹ /мин ⁻¹	10 мин
Аденозин	внутри- венный	5-10с	50-350 мкг / кг ⁻¹ /мин ⁻¹	50 мкг / кг ⁻¹ /мин ⁻¹	2 мин
Оксид азота	ингаля- ционный	15-30с	10-20 мл/ мин		5 мин
Илопрост	ингаля- ционный	3мин	2,5-5мкг/кг	2,5мкг	2 мин

12.4.3 Рентгенография органов грудной клетки

Рентгенография органов грудной клетки позволяет достаточно надежно исключить связанные с ЛГ среднетяжелые и тяжелые заболевания легких и легочную венозную гипертензию, обусловленную патологией левых отделов сердца. При этом нормальная рентгенограмма органов грудной клетки не исключает легкую посткапиллярную легочную гипертензию на фоне заболеваний левых отделов сердца.

У больных с ЛГ в момент постановки диагноза имеются изменения на рентгенограмме органов грудной клетки:

- расширение легочной артерии, которая при контрастировании «теряет» периферические ветви.
- увеличение правых предсердия и желудочка,

12.4.4 Вентиляционно-перфузионное (V/Q) сканирование легких

является дополнительным методом диагностики:

- При ЛГ V/Q сканирование может быть полностью нормальным.
- Соотношение V/Q будет изменено при наличии маленьких периферических несегментарных дефектов перфузии, которые нормально вентилируются.
- При ХТЭЛГ дефекты перфузии обычно располагаются на долевого и сегментарном уровне, что отражается сегментарными дефектами перфузии при ее графическом изображении. Поскольку эти участки вентилируются нормально, то дефекты перфузии не совпадают с дефектами вентиляции.
- У больных с паренхиматозными заболеваниями легких дефекты перфузии совпадают с вентиляционными дефектами.

12.5 Показания для консультации узких специалистов:

- Кардиолог (взрослый, детский, в том числе интервенционный): исключение заболеваний левых отделов сердца, врожденных пороков сердца, определение тактики лечения правожелудочковой недостаточности, состояния периферической сосудистой системы, определение степени вовлечения сердечно – сосудистой системы в патологический процесс
- Ревматолог: с целью дифференциального диагноза системного заболевания соединительной ткани
- Пульмонолог: с целью диагностики первичного поражения легких
- Кардиохирург: с целью диагностики первичного заболевания (ВПС, обструкции оттока ЛЖ).
- Фтизиатр: при наличии симптомов, подозрительных в отношении туберкулеза.
- Онколог: при наличии симптомов, подозрительных в отношении онкозаболеваний.
- Нефролог: при наличии симптомов, подозрительных в отношении заболеваний почек.
- Инфекционист: при наличии при наличии симптомов, подозрительных в отношении шистозомоза
- Генетик : при подозрении на наследственную ЛАГ.

12.6 Дифференциальный диагноз:

Таблица 5

Дифференциальный диагноз	Диагностические процедуры	Диагностические критерии
Наследственная ЛАГ	Кариотипирование с цитогенетическим исследованием	BNPR2; ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
ЛАГ, индуцированная лекарственными и токсинами	Анамнез, анализ крови на токсины.	Выявление приема препаратов из списка (таблица 2)
ЛАГ, ассоциированная с ВПС	ЭхоКГ, катетеризация ПОС	Диагностика ВПС с лево-правым шунтированием крови.
ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ	Иммунологические исследования	Диагностика ВИЧ
ЛАГ, ассоциированная с СЗСТ	СРБ, АСЛО, РФ, АНА, АФЛА.	Диагностика системного заболевания соединительной ткани.
ЛАГ, ассоциированная с портальной гипертензией	Биохимический анализ крови с определением печеночных ферментов, билирубина с фракциями. УЗИ органов брюшной полости, ФЭГДС.	Диагностика портальной гипертензии.

ЛГ, связанная с заболеваниями левого сердца	ЭКГ, ЭхоКГ, КАГ, АКГ.	Диагностика систолической/ диастолической дисфункции левого желудочка, клапанных пороков левого сердца, врожденных/приобретенных обструкций левого желудочка.
ЛГ, связанная с заболеваниями легких.	Рентгенография органов грудной клетки, дыхательные тесты, спирография	Диагностика ХОБЛ, интерстициальных болезней легких, прочих заболеваний легких со смешанным рестриктивным и обструктивным компонентом, расстройств дыхания во время сна, альвеолярной гиповентиляции, хронического воздействия высокогорья, пороков развития легких
ХТЭЛГ	Вентиляционно – перфузионная сцинтиграфия, ангиопульмонография, ЭхоКГ.	Диагностика дефектов перфузии и вентиляции легких, обнаружение ХТЭЛГ.

13. Цели лечения:

1. Контроль за течением основного заболевания
2. Профилактика осложнений

14. Тактика лечения.

14.1 немедикаментозное лечение

Диета – стол № 10. Режим- 1,2

14.2 медикаментозное лечение

Перечень основных и дополнительных препаратов для лечения ЛАГ представлена в таблице 6. Вероятность использования основных препаратов базируется на полученных результатах исследования (вазореактивный тест), индивидуальной чувствительности.

Таблица 6.

Медикаментозная терапия

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование	Ед.изм. (таблетки, ампулы, капсула)	Разовая доза лекарственных препаратов	Кратность применения (кол-во раз в день)
1	2	3	5	6
Основные				
Блокаторы кальциевых каналов				
	Амлодипин	Таб.	0.05-0.2мг/кг (взр. 2,5-10 мг)	1
	Нифедипин	Капс.	0,25-0,5мг/кг (взр 10-20мг)	3
	Нифедипин	Таб.	0,5-1мг/кг (взр 20-40мг)	2
	Дилтиазем	Таб.	90мг (взр)	3

ФДЭ-5				
	Силденафил	Таб.	1,5 – 2мг/кг (макс. 25мг)	2
АЭР				
	Бозентан	Таб.	1,5 – 2 мг/кг (терапевт. доза для взр. 62,5 - 125мг, для детей 31,25мг)	2
Простаноиды (антиагреганты)				
	Илопрост (ингаляционный)	амп.	2,5-5 мкг	4-6
Дополнительные				
Диуретики				
	Фуросемид	Таб.	1-3мг/кг	2
	Фуросемид	амп.	1-3мг/кг	2
	Верошпирон	Таб.	3мг/кг	2
Непрямые антикоагулянты				
	Варфарин	Таб.	Станд. Схема (МНО)	1
Ингибиторы АПФ				
	Каптоприл	Таб.	0,1мг/кг	3
	Эналаприл	Таб.	0,1мг/кг	2
Сердечные гликозиды				
	Дигоксин	Таб.	12,5 мг	1

Показания к проведению специфической терапии представлены в таблице 7

Таблица 7

Показания к проведению специфической терапии

Препараты ВОЗ ФК II		Класс рекомендаций – уровень доказательности		
		ВОЗ ФК III	ВОЗ ФК IV	
Блокаторы кальциевых каналов		I-C	I-C	-
АЭР	Бозентан	I-A	I-A	IIa-C
ФДЭ-5	Силденафил	I-A	I-A	IIa-C
Простаноиды	Илопрост (ингаляционный)	-	I-A	IIa-C
Начальная комбинированная терапия*		-	-	IIa-C
Согласованная комбинированная терапия**		IIa-C	IIa-B	IIa-B
Балонная атриосептостомия		-	I-C	I-C
Трансплантация легких		-	I-C	I-C

*Начальная комбинированная терапия включает специфическую и дополнительную терапию

**Согласованная комбинированная терапия, применяющаяся в случае отсутствия клинического эффекта, (IIa-B):

- антагонисты эндотелиновых рецепторов АЭР + ФДЭ-5 ингибиторы фосфодиэстеразы 5;

- антагонисты эндотелиновых рецепторов АЭР + простаноиды;
- ингибиторы фосфодиэстеразы 5 ФДЭ-5 + простаноиды

Показания к специфической терапии при отрицательном вазореактивном тесте представлены в таблице 8

Таблица 8

Показания к специфической терапии при отрицательном вазореактивном тесте

Класс рекомендаций, уровень доказательности	ВОЗ ФК II	ВОЗ ФК III	ВОЗ ФК IV
I-A	Бозентан, силденафил	Бозентан, силденафил, илопрост ингаляционный	Илопрост в/в
I-B	Силденафил	Силденафил, илопрост (инагаляционный)	

Показания к проведению дополнительной терапии представлены в таблице 9

Таблица 9

Показания к проведению дополнительной терапии

Группа препаратов	Показания	Класс рекомендаций, уровень доказательности
Диуретики	Признаки недостаточности ПЖ, отеками.	I-C
Кислородотерапия	При PO_2 в артериальной крови менее 8кПа (60мм.рт.ст.)	I-C
Оральные антикоагулянты	ИЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ из-за аноксигенов, АЛАГ	IIa-C
Дигоксин	При развитии предсердной тахикардии, с целью замедлить сердечный ритм	IIb-C

Рекомендации по терапии для ЛГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца с лево-правым шунтированием, представлены в таблице 10.

Таблица 10.

Терапия ЛГ, ассоциированной

с врожденными пороками сердца с лево-правым шунтированием

Группа пациентов	Препараты	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Синдром Эйзенбергера, ВОЗ ФК III	Бозентан	I	B
	Силденафил	IIa	C
	Илопрост	IIa	C

	Комбинированная терапия	IIb	C
	Блокаторы Са-каналов	IIa	C
Признаки сердечной недостаточности, тромбоза ЛА, при отсутствии кровохарканья.	Оральные антикоагулянты	IIa	C

14.2.1 медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне [4, 5]:

Перечень основных лекарственных средств:

- Силденафил
- Илопрост
- Бозентан
- Амлодипин
- Нифедипин
- Дилтиазем

Перечень дополнительных лекарственных средств:

- Фуросемид
- Верошпирон
- Каптоприл
- Эналаприл
- Варфарин
- игоксин

Лечение на амбулаторном уровне предусматривает продолжение подобранной в условиях стационара постоянной терапии. Назначение препаратов осуществляется согласно рекомендаций, представленных в таблице 6. Коррекция доз и схемы лечения проводится под контролем состояния больного и функциональных показателей.

14.2.2. Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне [6]:

Подбор медикаментозного лечения в стационарных условиях осуществляется согласно рекомендаций, представленных в таблицах 6-9.

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи при установленном диагнозе ЛГ:

- Илопрост ингаляционный (назначение препарата осуществляется согласно рекомендаций, представленных в таблице 6).
- Кислородотерапия под контролем сатурации кислорода ниже 8кПа (60мм.рт.ст.)

14.3 Другие виды лечения

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне: не предусмотрено

14.3.2 Другие виды, оказываемые на стационарном уровне: не предусмотрено

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи: не предусмотрено

14.4. Хирургическое вмешательство

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях: не предусмотрено

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях: в случае отсутствия клинического эффекта от комбинированной терапии рекомендована балонная атриосептостомия (I-C) и/или трансплантация легких (I-C).

14.5. Профилактические мероприятия:

– Профилактика развития легочной гипертензии и ее осложнений путем коррекции устранимых этиологических факторов.

– Профилактика прогрессирования ЛГ: проведение адекватной медикаментозной поддерживающей терапии.

14.6. Дальнейшее ведение

Сроки и частота обследования пациентов проводится согласно рекомендаций, представленных в таблице 11.

Таблица 11

Сроки и частота обследования пациентов с ЛГ [1]

	До начала терапии	Каждые 3-6мес	3-4 мес после начала / коррекции терапии	В случае клинического ухудшения
Клиническая оценка ВОЗ ФК	+	+	+	+
Тест 6минутной ходьбы	+	+	+	+
Кальдиопульмональный нагрузочный тест	+		+	+
BNP/NT-proBNP	+	+	+	+
ЭхоКГ	+	+	+	+
Катетеризация правых отделов сердца	+		+	+

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики.

Оценка эффективности лечения и определения объективного состояния пациента проводится с учетом прогностических критериев, представленных в таблицах 12 и 13.

Таблица 12.

Прогностические критерии лечения ЛГ

Прогностический критерий	Благоприятный прогноз	Неблагоприятный прогноз
Клинические признаки недостаточности ПЖ	Нет	Есть
Темп прогрессирования симптомов	Медленное	Быстрое
Синкопы	Нет	Есть
ВОЗ ФК	I, II	IV
Тест 6 минутной ходьбы	Более 500 м	Менее 300м
Уровень BNP/NT-proBNP в плазме	Нормальный или незначительно повышен	Значительно повышен
ЭхоКГ обследование	Отсутствует перикардиальный выпот, TAPSE* более 2,0см	Перикардиальный выпот, TAPSE менее 1,5см
Гемодинамика	ДПП менее 8мм.рт.ст., Сердечный индекс $\geq 2,5$ л/мин/м ²	ДПП более 15мм.рт.ст., Сердечный индекс $\leq 2,0$ л/мин/м ²

*TAPSE и перикардиальный выпот возможно измерить практически у всех пациентов, поэтому именно данные критерии представлены для прогнозирования ЛГ.

Таблица 13.

Определение объективного состояния пациента [1]

Состояние пациента	Определение
Стабильное и удовлетворительное	Пациент соответствует всем критериям благоприятного прогноза (см. таблицу 12)
Стабильное и неудовлетворительное	Пациент соответствует не всем критериям благоприятного прогноза (см. таблицу 12). Требуется дообследование и коррекция терапии.
Нестабильное и ухудшающееся	Пациент соответствует критериям неблагоприятного прогноза (см. таблицу 12)

Лечение оценивается как неэффективное в случае определения состояния пациентов с исходным ФК II – III как «стабильное и неудовлетворительное», а так же «нестабильное и ухудшающееся».

Для пациентов с исходным ФК IV, при отсутствии динамики до ФК III или выше, а так же определении состояния как «стабильное и неудовлетворительное», лечение оценивается как неэффективное.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

16. Список разработчиков:

Абзалиева С.А. – к.м.н., директор департамента клинической деятельности АГИУВ

Кулембаева А.Б. – к.м.н., заместитель главного врача ГКП на ПХВ БСНП г. Алматы

Гончаров А.Ю. – интервенционный кардиолог АО «ННКЦ»

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует

18. Рецензент: Абсеитова Сауле Райымбековна - доктор медицинских наук, Главный внештатный кардиолог Министерства здравоохранения Республики Казахстан

19. Указание условий пересмотра протокола: Данный протокол подлежит пересмотру каждые три года, а также при появлении новых доказанных данных по диагностике и лечению.

20. Список использованной литературы:

1. Galiè, N et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493–2537.
2. Revised Classification of Pulmonary HTN, Nice, France 2013.
3. Mukerjee D, et al. *Rheumatology* 2004; 43:461-6.
4. Robyn J Barst A review of pulmonary arterial hypertension: role of ambrisentan *Vasc Health Risk Manag.* 2007 February; 3 (1) : 11–22. PMID: PMC1994051;
5. Frumkin LR. The Pharmacological Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Pharmacol Rev* 2012;1 [Epub ahead of print].
6. Simonneau G et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): A Phase III long-term extension study (CHEST-2). 5th World Symposium of Pulmonary Hypertension (WSPH) 2013, Nice, France. Poster

Приложение 1.

Классы рекомендаций:

Класс I - польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказана и/или общепризнаны

Класс II - противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения

Класс IIa - имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия

Класс IIb – польза / эффективность менее убедительны

Класс III - имеющиеся данные или общее мнение свидетельствует о том, что лечение бесполезно/ неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

Уровни доказательства эффективности:

A – результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализа

B – результаты одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований

C – общее мнение экспертов и /или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров.

Таблица обоснования использования основных диагностических методов

Наименование услуги	Класс рекомендаций	Уровень доказательств	Обоснование
Общий анализ крови	I	B	Возможна диагностика первичной патологии (заболевания соединительной ткани, заболевания легких, инфекционные поражения и пр.)
Мозговой натриуретический пептид (BNP)	I	B	Подтверждение диагноза сердечной недостаточности (прежде всего дисфункции левого желудочка), уточнение причин остро возникшей одышки, оценка состояния больных с сердечной недостаточностью и контроль лечения
ЭКГ	I	B	Отклонение оси вправо (+150) qR комплекс в отв. V1, R:S отношение в отв. V6 <1 смещение сегм. ST и негативные зубцы T в отв. V1
ЭхоКГ	I	B	Признаки наличия ЛАГ и степени выраженности, диагностика ВПС, оценка функционального состояния сердца (правых отделов).
Рентгенография органов грудной клетки прямая и боковая проекции с контрастированием пищевода	I	B	Выпрямление нижней дуги – дилатация ПЖ Ослабление дуги ушка левого предсердия Выбухание дуги легочного ствола Расширение правой легочной артерии Скудное заполнение сосудов на периферии
Шестиминутный тест ходьбы	I	A	Функциональный класс ЛГ
Вентиляционно – перфузионная сцинти-графия	I	C	Выявление сегментарных дефектов перфузии, исключение ТЭЛА, установление диагноза ХТЭЛГ
Катетеризация правых отделов сердца с ангио-пульмонографией	I	C	Подтверждение диагноза ЛГ, степени поражения легочных сосудов, контроль проводимого лечения.
Спирография	I	C	Функциональное состояние легких и степень тяжести ЛАГ.
КТ ангио-пульмонография	I	C	Визуализация изменений структуры легочного кровотока. Выявление мозаичности легочной паренхимы – дефекты перфузии.

Таблица обоснования использования дополнительных диагностических методов

Наименование услуги	Класс	Уровень	Обоснование
Электролиты крови	I	C	Признаки первичных заболеваний
СРБ	I	B	Возможна диагностика первичной патологии (заболевания соединительной ткани, заболевания легких, инфекционные поражения и пр.)
Общий анализ мочи			Возможна диагностика первичной патологии (заболевания соединительной ткани, заболевания легких, инфекционные поражения и пр.)
Общий белок и фракции	I	C	Признаки первичных заболеваний
Мочевина крови	I	C	Признаки первичных заболеваний
Креатинин крови и скорость клубочковой фильтрации	I	C	Признаки первичных заболеваний или осложнений ЛГ
Определение АСТ, АЛТ, билирубин, общий, прямой	I	C	Признаки первичных заболеваний или осложнений ЛГ
МНО	I	C	Контроль приема непрямых антикоагулянтов (варфарин)
Коагулограмма	I	C	осложнения со стороны гемостаза, признаки системного воспалительного ответа в период медикаментозного лечения
Д-димер	I	C	Диагностика тромбоза легочной артерии
Иммунограмма	I	C	признаки иммунодефицита
Онкомаркеры в крови	I	C	Симптомы онкопатологии
ПЦР на туберкулез из крови	I	C	Симптомы туберкулеза
Антинуклеарные антитела	I	C	Признаки системного заболевания соединительной ткани
Ревматоидный фактор	I	C	Признаки системного заболевания соединительной ткани
Гормоны щитовидной железы	I	C	Симптомы поражения щитовидной железы

Прокальцитониновый тест	I	C	Диф. диагностика инфекционного и неинфекционного характера заболевания, ранняя диагностика сепсиса
Анализ мокроты на микобактерии туберкулеза	I	C	Симптомы туберкулеза
Анализ мочи на микобактерии туберкулеза	I	C	Симптомы туберкулеза
ЧП ЭхоКГ	I	C	Диагностика первичной / вторичной анатомической и функциональной патологии сердца, выявление осложнений.
УЗИ органов брюшной полости	I	C	Скрининг портальной гипертензии
УЗИ щитовидной железы	I	C	Этиологическая диагностика

Утверждено
на Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
протокол № 10
от «04» июля 2014 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫЙ И ПОДОСТРЫЙ ЭНДОКАРДИТ (ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ)

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название: Острый и подострый эндокардит (инфекционный эндокардит)

2. Код протокола:

3. Код по МКБ-10:

B37.6 Кандидозный эндокардит (I39.8)

I01.1 Острый ревматический эндокардит

I33 Острый и подострый эндокардит

I38 Эндокардит, клапан не уточнен

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АБ	антибиотики
АБТ	антибиотикотерапия
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АПАТ	амбулаторная парентеральная антибактериальная терапия
АСТ	аспаратаминотрасфераза
ВПС	врожденные пороки сердца
ВУ	внутрисердечные устройства
ЕОК/ESC	Европейское общество кардиологов
ИКД	имплантуемый кардиовертер-дефибриллятор
ИЭ	инфекционный эндокардит
ИЭВУ	инфекционный эндокардит с установленным внутрисердечным устройством
ИЭНК	инфекционный эндокардит нативного клапана
ИЭПК	инфекционный эндокардит протезированного клапана
КАГ	коронароангиография
КНИЭ	культуро-негативный инфекционный эндокардит
КПИЭ	культуро-позитивный инфекционный эндокардит
КТ	компьютерная томография
МИК	минимальная ингибирующая концентрация
МК-КФК	МВ фракция креатинфосфокиназы
МНО	международное нормализованное отношение
МРТ	магнитно-резонансная томография
ПЦР	олимеразная цепная реакция
РФ	ревматоидный фактор
ТТЭ	трансторакальная эхокардиография
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЧПЭ	чреспищеводная эхокардиография

5. Дата разработки протокола: 2014 год

6. Категория пациентов: взрослые и дети, страдающие эндокардитом.

7. Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, педиатры, кардиологи, кардиохирурги, ревматологи, врачи скорой помощи

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение:

Инфекционный эндокардит – это инфекционное полипозно-язвенное воспаление эндокарда, сопровождающееся образованием вегетаций на клапанах или подклапанных структурах, их деструкцией, нарушением функции и формированием недостаточности клапана [1].

9. Классификация [1,2]

9.1 В соответствии с микробиологическими результатами предполагаются следующие категории:

Инфекционный эндокардит с положительными культурами крови.

Возбудителями чаще всего являются стафилококки, стрептококки и энтерококки.

Инфекционный эндокардит с отрицательными культурами крови из-за предварительного лечения антибиотиками.

Инфекционный эндокардит с отрицательными культурами крови, часто ассоциирующийся с негативными культурами крови (питательно-дефектными вариантами стрептококков; грамотрицательные палочки группы HACEK: *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, и *K. denitrificans*; *Brucella* и грибы).

Инфекционный эндокардит с отрицательными культурами крови *Bartonella* spp., *Chlamydia* spp., *Brucella* spp., *Legionella* spp., *Nocardia* spp., все грибы, кроме *Candida* spp. (в основном *Aspergillus* spp.) относят к редким возбудителям ИЭ, которые не растут на обычных средах или требуют серологической диагностики.

Инфекционный эндокардит с полимикробной ассоциацией при ИЭ встречается редко и наблюдается в основном у наркоманов.

9.2 Классификация инфекционного эндокардита [1]

ИЭ в зависимости от локализации инфекции, наличия или отсутствия внутрисердечного устройства (материала):

- Левосторонний ИЭ нативного клапана
- Левосторонний ИЭ протезированного клапана (ИЭПК):
 - Ранний ИЭПК: < 1 года после клапанной операции
 - Поздний ИЭПК: > 1 года после клапанной операции
- Правосторонний ИЭ
- ИЭ, связанный с внутрисердечными устройствами (временный кардиостимулятор или кардиовертер-дефибриллятор)

ИЭ в зависимости от формы приобретения:

- ИЭ, обусловленный оказанием медицинской помощи

- Нозокомиальный: ИЭ, развивающийся у госпитализированных более 48 часов пациентов до развития признаков / симптомов ИЭ
- Ненозокомиальный: признаки / симптомы ИЭ развиваются в течение менее чем 48 часов после обращения пациента за медицинской помощью, и определяется как:
 - связанный с уходом на дому или внутривенной терапией, гемодиализом или переливанием крови в течение менее чем 30 дней до развития первых проявлений ИЭ;
 - связанный с экстренной госпитализацией за 90 дней до первых проявлений ИЭ;
 - ИЭ, развившийся у лиц, проживающих в домах престарелых или находящихся длительное время в хосписах хронических больных
- Внебольничный ИЭ: признаки и / или симптомы ИЭ развиваются в течение менее 48 часов после обращения у пациента без критериев инфекции, приобретенной в результате оказания медико-санитарной помощи
- ИЭ, связанный с внутривенным введением лекарственных препаратов (наркоманы): ИЭ у активного внутривенного наркомана без других источников инфицирования.

Активный ИЭ:

- ИЭ с персистирующей лихорадкой и позитивной культурой крови
- Морфологические признаки активного воспаления, обнаруженные при операции
- Пациент все еще получающий антибактериальную терапию
- Гистопатологические доказательства активного ИЭ

Повторный ИЭ:

- Рецидив: повторные эпизоды ИЭ, вызванные теми же микроорганизмами менее чем через 6 месяцев после первичного инфицирования
- Повторное инфицирование: инфицирование другими возбудителями; повторные эпизоды ИЭ, вызванные теми же бактериями более чем через 6 месяцев после первичного инфицирования

Клиническая классификация по течению [6]:

- острое течение - до 2-х месяцев
- подострое течение от 2-х до 6-ти месяцев
- хроническое течение свыше 6 месяцев

Степень тяжести ИЭ устанавливается на основании оценки объективного клинического статуса пациента и наличия осложнений.

10. Показания для госпитализации:

В первые две недели (критическая фаза), учитывая высокий риск осложнений, показано стационарное лечение.

Экстренная госпитализация (до 2 часов):

Клиника эндокардита, осложненная острой сердечной недостаточностью, жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца.

Плановая госпитализация:

При установленном диагнозе повторная госпитализация проводится с целью планового оперативного вмешательства, а также в случаях нуждающиеся в обследовании или дифференциальной диагностике, проведение которых невозможно на амбулаторном этапе.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

Обоснование использования основных и дополнительных диагностических методов представлено в Приложении 1.

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- общий анализ крови 6 параметров;
- общий анализ мочи;
- бактериологическое исследование крови на гемокультуру;
- ЭКГ;
- ЭхоКГ;
- обзорная рентгенограмма органов грудной клетки.

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- КТ органов грудной клетки и средостения;
- МРТ;
- Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек).

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

1. Общий анализ крови 6 параметров
2. Общий анализ мочи
3. Микрореакция преципитации с кардиолипновым антигеном
4. Бактериологическое исследование крови на гемокультуру
5. ЭКГ.
6. ЭхоКГ
7. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

1. Общий анализ крови
2. Общий анализ мочи

3. Определение СРБ в сыворотке крови
4. Определение тропонина в сыворотке крови
5. ЭКГ
6. Суточное мониторирование ЭКГ
7. ЭхоКГ

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

1. Электролиты крови
2. Общий белок и фракции
3. Мочевина крови
4. Креатинин крови и скорость клубочковой фильтрации
5. АСТ, АЛТ, билирубин с фракциями
6. Определение липидов в сыворотке крови
7. Определение МВ-КФК в сыворотке крови
8. Определение МНО протромбинового комплекса в плазме
9. Коагулограмма
10. Иммунограмма
11. Интерлейкины-10, интерлейкины – 12, фактор некроза опухоли-альфа
12. Антистрептококковые антитела (антистрептолизин-О, антистрептокиназа, антистрептогалактонидаза) в сыворотке крови
13. Антиядерные антитела
14. Определение ревматоидного фактора в сыворотке крови
15. Гормоны щитовидной железы
16. ПЦР кардиотропных вирусов и бактериальной инфекции
17. Прокальцитонинный тест
18. Определение концентрации антибиотиков в сыворотке крови
19. Рентгенография органов грудной клетки
20. МРТ
21. ЧПЭ
22. УЗИ органов брюшной полости
23. УЗИ щитовидной железы
24. КАГ
25. Вентрикулография
26. Эндомиокардиальная биопсия

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

1. Термометрия
2. ЭКГ
3. Пульсоксиметрия

12. Диагностические критерии:

12.1 жалобы:

1. Лихорадка
2. Потливость
3. Слабость
4. Отеки нижних конечностей
5. Одышка

наличие в анамнезе:

1. Любые инвазивные процедуры (стоматологические, хирургические, интервенционные и т.д.)
2. Врожденные и приобретенные пороки сердца
3. Системные заболевания
4. Наркомания
5. Эмболические события неизвестного происхождения
6. Сепсис неизвестного происхождения (особенно, если ассоциируется с ИЭ, вызванным инфекцией)
7. Другие предрасполагающие к ИЭ состояния (например, иммунодефицитные состояния, в/в введение лекарственных средств)

Данные, позволяющие предположить диагноз ИЭ при наличии лихорадки представлены в Приложении 2

12.2 физикальное обследование:

1. Бледность кожных покровов
2. Возможные элементы петехиальной сыпи
3. Пульс слабого наполнения
4. Новый шум регургитации при аускультации сердца
5. Расширение границ относительной тупости сердца при перкуссии
6. Сосудистые или иммунологические проявления: эмболические события, пятна Рота, точечные кровоизлияния, поражения Janeway, узелки Ослера
7. Фокальные или неспецифические неврологические симптомы и признаки
8. Периферические абсцессы (почечные, селезеночные, церебральные, вертебральные) неизвестной этиологии.

12.3 Лабораторные исследования

12.3.1. лабораторные исследования:

1. Воспалительные изменения в общеклиническом и биохимическом анализе крови
2. Анализ крови на уровень pro – BNP: повышение показателя
3. Микробиологическая диагностика:
 - Культуры крови

Правила забора анализа: Три забора крови (включая, по крайней мере, один аэробный и один анаэробный), по 10 мл крови, из периферической вены с тщательным соблюдением стерильности, до назначения антибактериальной терапии (желательно). Забора проб из центральных венозных катетеров следует избегать в связи с высоким риском примесей (ложноположительных, как правило, стафилококковых). Культуры должны быть инкубированы в обоих - аэробной и анаэробной средах для выявления *Bacteroides* и *Clostridium*. При отрицательном результате на 5 день, субкультура на пластине шоколадного агара позволит идентифицировать редкий возбудитель. КНИЭ и атипичные возбудители (таблица 1)

КНИЭ встречаются в 2,5-31% всех случаев ИЭ, часто задерживают диагностику и начало лечения. Эти организмы могут быть особенно распространены при ИЭ у пациентов с протезированными клапанами, при ИЭ, развившемся в венозных сосудах, при наличии кардиостимуляторов, почечной недостаточности, а также при иммунодефицитном состоянии. Рекомендуется ранняя консультация с инфекционистом.

Таблица 1

Исследование материала с целью идентификации КНИЭ

Brucella spp.	Культура крови, серология, культура, иммуногистология и ПЦР хирургического материала
Coxiella burnetti	Серология (IgG фазы I > 1: 800); культура ткани, иммуногистология и ПЦР хирургического материала
Bartonella spp.	Культура крови, серология, культура, иммуногистология и ПЦР хирургического материала
Tropheryma whipple	Гистология и ПЦР хирургического материала
Micoplasma spp.	Серология, культура, иммуногистология и ПЦР хирургического материала
Legionella spp.	Культура крови, серология, культура, иммуногистология и ПЦР хирургического материала

12.3.2. Гистологические/иммунологические методы

Патогистологическое исследование резецированных тканей клапанов или эмболических фрагментов остается золотым стандартом диагностики ИЭ и может служить руководством к выбору антибактериальной терапии при идентификации

возбудителя с помощью специальных красителей или иммуногистологических методов.

12.3.3. Методы молекулярной биологии

ПЦР позволяет быстро и точно обнаружить редкие и не поддающиеся культивированию возбудители у больных с ИЭ. ПЦР отсеченных клапанов или эмболического материала должна проводиться у пациентов с отрицательными культурами крови, которые подвергаются операции на клапанах или эмболэктомии.

12.4 Инструментальные методы исследования

Эхокардиография

В диагностике, лечении и последующем наблюдении важное значение имеют ТТЭ/ЧПЭ.

Существует три главных эхокардиографических критерия в диагностике ИЭ:

1. Вегетации;
2. Абсцессы;
3. Новая недостаточность протезированного клапана.

Данные по идентификационным анатомическим и эхокардиографическим признакам инфекционного эндокардита представлены в таблице 2.

Таблица 2

Анатомические и эхокардиографические признаки инфекционного эндокардита

Анатомические признаки (при операции/вскрытии)		Эхокардиографические признаки
Вегетация	Инфицированные массы прикреплены к эндокардиальным структурам или к имплантированному внутрисердечному материалу	Осциллирующие или не осциллирующие внутрисердечные массы на клапане или других эндокардиальных структурах или на имплантированном внутрисердечном материале
Абсцесс	Периклапанная полость с некротизированным и гнойным материалом, не сообщающаяся с сердечными камерами	Утолщенная, неомогенная периклапанная область с эхоплотным или эхопросветленным образованием
Псевдоаневризма	Периклапанная полость, сообщающаяся с сердечными камерами	Пульсирующее периклапанное эхо-свободное пространство определяемое цветным Допплер потоком
Перфорация	Прерывание непрерывной эндокардиальной ткани	Прерывание непрерывной эндокардиальной ткани пересекаемым цветным Допплер -потоком

Фистула	Сообщение между двумя соседними полостями через перфорацию	Цветное-Допплер сообщение между двумя соседними полостями через перфорацию
Клапанная аневризма	Мешотчатое выпячивание клапанной ткани	Мешотчатое выбухание клапанной ткани
Несостоятельность протезированного клапана	Несостоятельность протезированного клапана	Параклапанная регургитация, определенная по ТТЭ/ЧПЭ без или с качающимся движением протеза

Применение методов эхокардиографии с учетом уровней доказательности представлено в Приложении 3.

Оценка неблагоприятного прогноза у пациентов с ИЭ представлена в Приложении 4.

Диагноз ИЭ выставляется по совокупности вышеописанных критериев (больших и малых), представленных в таблице 3.

Таблица 3

Модифицированные критерии Duke для диагностики инфекционного эндокардита [2]

Большие критерии
Положительная культура крови при ИЭ:
- Типичные микроорганизмы, соответствующие ИЭ, полученные из двух отдельно взятых культур крови: <i>Viridans streptococci</i> , <i>Streptococcus bovis</i> , группа НАСЕК, <i>Staphylococcus aureus</i> или внебольничный энтерококк при отсутствии первичного очага инфекции; или
- Микроорганизмы, соответствующие ИЭ, полученные из стабильно положительной культуры крови: как минимум две положительные культуры крови из образцов крови, взятых с интервалом больше 12 часов или все три или больше 4-х отдельно взятых культур крови (с первым и последним образцом, полученным как минимум с интервалом в 1 час)
- Единичная положительная культура крови при <i>Coxiella burnetii</i> или титр антител IgG 1 фазы > 1:800
Признаки вовлечения эндокарда
- Позитивная для ИЭ ЭХОКГ
Вегетации, абсцесс, новая частичная несостоятельность протезированного клапана
- Новая клапанная регургитация
Малые критерии

- Предрасположенность: предрасполагающие сердечные состояния, использование инъекционных препаратов

- Лихорадка: температура выше 38°C

-Сосудистые явления: большие артериальные эмболии, септические легочные инфаркты, грибковые аневризмы, внутричерепные кровоизлияния, конъюнктивальные кровоизлияния, поражения Janeway

- Иммунологические явления: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор

- Микробиологические признаки: позитивная культура крови, но нет большого критерия или серологического признака активной инфекции с возбудителем, соответствующим ИЭ

Диагноз ИЭ определенный при наличии
2 больших критериев, или
1 большого и 3 малых критериев, или 5
малых критериев

Диагноз ИЭ возможен при наличии
1 большого и 1 малого критерия,
или 3 малых критериев

12.5 Показания для консультации узких специалистов:

Уточнение диагноза и определение тактики лечения проводится совместно кардиологом, кардиохирургом и инфекционистом. С целью подтверждения ревматического процесса или системного заболевания рекомендуется консультация ревматолога.

12.6 Дифференциальный диагноз

Диагностика ИЭ проводится при заболеваниях с длительной лихорадкой и септическим состоянием. Диагноз ИЭ выставляется по совокупности вышеописанных критериев (больших и малых), представленных в таблице 4.

13. Цели лечения инфекционного эндокардита:

1. Эффективная эрадикационная терапия антибактериальными препаратами.
2. Профилактика и коррекция осложнений ИЭ с использованием симптоматической и патогенетической терапии.

14. Тактика лечения инфекционного эндокардита

14.1. Немедикаментозное лечение:

Диета – стол № 10. Режим- 1,2

14.2. Медикаментозное лечение

Антибактериальная (этиотропная) терапия (АБТ) является основой медикаментозного лечения ИЭ. Для проведения эффективной АБТ необходимыми условиями являются [6]:

1. Раннее начало лечения (промедление с назначением АБ от 2-х до 8 недель от начала заболевания снижает выживаемость в два раза).
2. Использование максимальных суточных доз 2-х или 3-х бактерицидных антибиотиков (АБ) с парентеральным методом введения.

3. Проведение АБТ не менее 4-6 недель при своевременно начатом лечении и 8-10 недель при поздно начатом лечении.
 4. Использование АБ с учетом чувствительности к ним микроорганизмов.
 5. Определение *in vitro* чувствительности патогенных микроорганизмов к АБ, выявление их минимальной подавляющей концентрации (МПК).
 6. Коррекция дозы и интервалов введения АБ в зависимости от состояния выделительной функции почек.
 7. Замена АБ при возникновении резистентности микроорганизмов в течение 3-4 дней.
 8. Средняя продолжительность лечения при стрептококковом ИЭ должна составлять 4 недели, при стафилококковом и грамотрицательном ИЭ – 6-8 недель.
- Режимы антибактериальной терапии, согласно рекомендациям ЕОК 2009 г. [1] представлены в таблицах 4-8.

Таблица 4

Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, вызванного оральными стрептококками и стрептококки группы Da

Антибиотик	Дозы и способ введения	Продолжительность (недели)	Уровень достоверности
Штаммы, абсолютно чувствительные к пенициллину (МИК < 0,125 мг/л)			
Стандартное лечение			
Пенициллин G b или	12 – 18 млн. ЕД/день в/в в 4-6 приемов. Детские дозы: f Пенициллин G 200 000 ЕД/кг/день в/в в 4-6 отдельных дозах.	4с	I B
Ампициллин d	200 мг/кг/день в/в в 4 – 6 дозах Детские дозы: f 300 мг/кг/день в/в в 4 – 6 равно разделанных дозах.	4с	I B
Цефтриаксон e	2 г/день в/в или в/м в 1 дозе Детские дозы: f 100 мг/кг/день в/в или в/м в 1 дозе	4с	I B
Двухнедельная терапия (г)			
Пенициллин G или	12 – 18 млн. ЕД/день в/в в 6 дозах Детские дозы: f Как описано выше.	2	I B
Ампициллин d	200 мг/кг/день в/в в 4 – 6 дозах Детские дозы: f 300 мг/кг/день в/в в 4 – 6 равно разделанных дозах.	2	I B

Цефтриаксон e с	2 г/день в/в или в/м в 1 дозе Детские дозы: f Как описано выше.	2	I B
Гентамицин h или	3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 дозе Детские дозы: f 3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 дозе или 3 равно разделенных дозах.	2	I B
У пациентов с аллергией на β – лактамы			
Ванкомицин i с	30 мг/кг/день в/в в 2 дозах Детские дозы: f 40 мг/кг/день в/в в 2-3 равно разделенных дозах.	4c	I C
Штаммы относительно резистентные к пенициллину (МИК 0, 125 – 2 мг/л)			
Стандартное лечение			
Пенициллин G или	24 млн. ЕД/день в/в в 6 дозах Детские дозы: f 200 000 ЕД/кг/день в/в в 4-6 отдельных дозах.	4c	I B
Ампициллин d с	200 мг/кг/день в/в в 4 – 6 дозах Детские дозы: f 300 мг/кг/день в/в в 4 – 6 равно разделанных дозах.	4c	I B
Гентамицин h или	3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 дозе Детские дозы: f Как описано выше.	2	
У пациентов с аллергией на β - лактамы			
Ванкомицин i с	30 мг/кг/день в/в в 2 дозах Детские дозы: f Как описано выше.	4c	I C
Гентамицин h	3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 дозе Детские дозы: f Как описано выше.	2	
b- Предпочтительно у пациентов старше 65 лет или с нарушенной функцией почек. с - 6-недельная терапия ЭПК. d- или амоксициллин в тех же дозах, что и ампициллин. e -предпочтительно для амбулаторного лечения. f -Детские дозы не должны превышать взрослые дозировки. h -Почечная функция и сывороточные концентрации гентамицина должны контролироваться раз в неделю. Когда дается однократная доза раз в день, предварительная доза (минимальная концентрация препарата) должна быть меньше 1 мг/л, а максимальная доза сывороточной концентрации (пиковая, через 1 час после инъекции) должна быть \approx 10-12 мг/л. i- Сывороточная концентрация ванкомицина должна достигать 10-15 мг/л в минимальной концентрации и 30-45 мг/л в максимальной дозе (пиковой концентрации через 1 час как завершится инфузия).			

Таблица 5

Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, вызванного *Staphylococcus spp.*

Антибиотик	Дозы и способ введения	Продолжительность (недели)	Уровень достоверности
Нативные клапаны			
Метициллин - чувствительные стафилококки:			
Оксациллин <i>или</i>	12 г/день в/в в 4 - 6 дозах Детские дозы: b 200 мг/кг/день в/в в 4-6 равно отдельных дозах.	4-6	I B
Оксациллин <i>с</i>	Как описано выше		
Гентамицином <i>а</i>	3 мг/кг/день в/в или в/м в 2 или 3 дозах Детские дозы: b Гентамицин 3 мг/кг/день в/в или в/м в 3 равно разделенных дозах.	3-5 дней	
Пациенты с аллергией на пенициллин или метициллин – резистентные стафилококки:			
Ванкомицин <i>с</i>	30 мг/кг/день в/в в 2 дозах Детские дозы: b 40 мг/кг/день в/в в 2-3 равно разделенных дозах.	4-6	I B
Гентамицином <i>а</i>	3 мг/кг/день в/в или в/м в 2 или 3 дозах Детские дозы: b Как описано выше	3-5 дней	
Протезированные клапаны			
Метициллин – чувствительные стафилококки:			
Оксациллин <i>или</i>	12 г/день в/в в 4 - 6 дозах Детские дозы: b Оксациллин 200 мг/кг/день в/в в 4-6 равно разделенных дозах.	≥ 6	I B
Оксациллин <i>с</i>	Как описано выше	≥ 6	
Рифампицином <i>д и</i>	900 мг/день в/в или перорально в 3 дозах Детские дозы: b 20 мг/кг/день в/в или перорально в 3 равно разделенных дозах.	2	
Гентамицином <i>е</i>	3 мг/кг/день в/в или в/м в 2 или 3 дозах Детские дозы: b Как описано выше		
Пациенты с аллергией на пенициллин и метициллин – резистентные стафилококки:			
Ванкомицин <i>с с</i>	30 мг/кг/день в/в в 2 дозах Детские дозы: b Как описано выше	≥ 6	I B

Рифампицином d и	900 мг/день в/в или перорально в 3 дозах Детские дозы: b Как описано выше	≥ 6	
Гентамицином e	3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 введение 2 или 3 дозах Детские дозы: b Как описано выше	2	

a - Дополнительное назначение гентамицина официально продемонстрировано не было. Его использование связано с повышенной токсичностью и, поэтому необязательно.

b - Детские дозы не должны превышать взрослые.

c - минимальные сывороточные концентрации ванкомицина должны достичь 25-30 мг/л.

d - Рифампицин увеличивает печеночный метаболизм варфарина и других препаратов. Предполагается, что рифампицин играет особую роль при инфицировании протезных устройств, поскольку способствует эрадикации бактерий при имплантированных инородных материалах. Рифампицин должен быть всегда использован в сочетании с другими эффективными противостафилококковыми препаратами, чтобы минимизировать риск развития резистентных мутаций.

e- Хотя клинический эффект гентамицина не доказан, его использование, по-прежнему, рекомендуется при ЭПК. Функцию почек и сывороточные концентрации гентамицина следует контролировать раз в неделю (два раза в неделю у больных с почечной недостаточностью). Когда препарат назначается в три приема, минимальная концентрация должна быть <1 мг/л, а максимальная (пиковая, через 1 час после инъекции)- 3-4 мг/л.

Таблица 6

Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, вызванного

Enterococcus spp.

Антибиотик	Дозы и способ введения	Продолжительность (недели)	Уровень достоверности
β-лактамы и гентамицин чувствительные штаммы (для резистентных отдельно см. a,b,c)			
Ампициллин c	200 мг/кг/день в/в в 4 – 6 дозах Детские дозы: f 300 мг/кг/день в/в в 4 – 6 равно разделанных дозах.	4-6 d	I B
Гентамицином e	3 мг/кг/день в/в или в/м в 2 или 3 дозах Детские дозы: f 3 мг/кг/день в/в или в/м в 3 равно разделанных дозах.	4 – 6 d	
Или			

Ванкомицин g c	30 мг/кг/день в/в в 2 дозах Детские дозы: f 40 мг/кг/день в/в в 2-3 равно разделенных дозах.	6	I B
Гентамицином e	3 мг/кг/день в/в или в/м в 2 или 3 дозах Детские дозы: f Как описано выше.	2	

с-Мультирезистентность к аминогликозидам, β-лактамам и ванкомицину: предложенные альтернативы плюс линезолид 2 × 600 мг/день в/в или перорально в течение 8 недель (IIa, C) (мониторирование гематологической токсичности), квинопристин – дафопристин 3 × 7.5 мг/кг/день в течение 8 недель (IIa, C), β-лактамая комбинация, включающая имипинем плюс ампициллин или цефтриаксон плюс ампициллин в течение ≥ 8 недель (IIb, C).

e -Контроль сывороточного уровня аминогликозидов и почечной функции как показано в Таблице 5.

f -Детские дозы не должны превышать взрослые.

g -У пациентов с аллергией на β-лактамы. Контроль сывороточной концентрации ванкомицина как показано в Таблице 5.

Таблица 7

Антибактериальная терапия культуру-негативного инфекционного эндокардита

Возбудитель	Предложенная терапия	Исходы лечения
Brucella spp.	Доксициклин (200 мг/24 часа) <i>плюс</i> Ко-тримоксазол (960 мг/12 часов) <i>плюс</i> Рифампицин (300 – 600 мг/24 часа) в течение > 3 месяцев <i>в</i> перорально	Лечение является успешным при титре антител < 1:60
Coxiella burnetii (возбудитель Ку-лихорадки)	Доксициклин (200 мг/24 часа) <i>плюс</i> Гидроксихлорохин (200 – 600 мг/24 часа) с перорально <i>или</i> Доксициклин (200 мг/24 часа) <i>плюс</i> Фторхинолон (Левифлоксацин, 400 мг/24 часа) перорально (курс лечения > 18 месяцев)	Лечение является успешным при титре IgG I противофазы < 1:200, а титр IgA и IgM < 1:50
Bartonella spp.	Цефтриаксон (2 г/24 часа) или Ампициллин (или Амоксициллин) (12 г/24 часа) в/в <i>или</i> Доксициклин (200 мг/24 часа) перорально в течение 6 недель <i>плюс</i> Гентамицин (3 мг/24 часа)	Ожидаемый успех лечения составляет ≥ 90%

Legionella spp.	Эритромицин (3 г/24 часа) в/в в течение 2 недель, затем перорально в течение 2 недель, <i>плюс</i> Рифампицин (300 – 1200 мг/24 часа) или Ципрофлоксацин (1,5 г/24 часа) перорально в течение 6 недель	Квинолоны из-за высокой чувствительности вероятно должны быть включены.
Mycoplasma spp.	Последние фторхинолоны е (лечение > 6 месяцев)	Оптимальное лечение не известно.
Tropheryma whipplei f (возбудитель болезни Уиппла)	Ко-тримоксазол Пенициллин G (1,2 млн/24 часа) и Стрептомицин (1г/24 часа) в/в в течение 2 недель, затем Ко-тримоксазол перорально в течение 1 года <i>или</i> Доксициклин (200 мг/24 часа) <i>плюс</i> Гидроксихлорохин (200 – 600 мг/24 часа) перорально в течение \geq 18 месяцев	Длительная терапия, оптимальная продолжительность неизвестна
f- Лечение ИЭ Уиппла остается эмпирическим. Успехи были сообщены при длительном (> 1 года) лечении котримоксазолом. Интерферон – g играет защитную роль при внутриклеточных инфекциях и предложен в качестве вспомогательной терапии при болезни Уиппла.		

Грибы

Грибы чаще всего встречаются при ЭПК и ИЭ у иммунодефицитных, ослабленных пациентов. Преобладают *Candida spp.* и *Aspergillus*, последнее приводит к КНИЭ. Лечение требует назначения удвоенной противогрибковой терапии и замены клапана. Большинство случаев грибкового ИЭ лечится различными формами амфотерицина В без или с азолами. Супрессивная терапия пероральными азолами назначается на длительный период.

Эмпирическая терапия

Лечение ИЭ должно быть начато незамедлительно. Три забора крови с 30 минутным интервалом должно быть получено до начала антибиотикотерапии. Первоначальный выбор эмпирического лечения (до получения результатов бактериологического исследования крови на гемокультуру) зависит от нескольких положений:

- получал ли пациент предварительную антибактериальную терапию или нет;

- инфекция развилась на нативном или протезированном клапане (и если да, то когда была проведена операция (ранний или поздний ЭПК);
- знание местной эпидемиологической обстановки, особенно относительно резистентности к антибиотикам, и специфичных подлинных культуро-негативных возбудителей (Таблица 7).

Предлагаемые режимы эмпирической терапии приведены в Таблице 8.

Таблица 8

Антибактериальные режимы при первичном эмпирическом лечении инфекционного эндокардита (до или без идентификации возбудителя)

Антибиотик	Дозы и способ введения	Продолжит. (недели)	Уровень достоверности	Комментарии
Нативные клапаны				
Ампициллин/сульбактам (Сультамициллин), или	12 г/день в/в в 4 дозах	4-6	II b C	Пациенты с культуро-негативным ИЭ должны лечиться с участием специалиста по инфекционным болезням
Амоксициллин / клавуланат, с	12 г/день в/в в 4 дозах	4 - 6	II b C	
Гентамицином а	3 мг/кг/день в/в или в/м в 2 или 3 дозах	4 - 6		
Ванкомицин b с	30 мг/кг/день в/в в 2 дозах	4 - 6	II b C	У пациентов с толерантностью к β -лактамам
Гентамицином а с с	3 мг/кг/день в/в или в/м в 2 или 3 дозах	4 - 6		
Ципрофлоксацин ом	1000мг/день перорально в 2 дозах или 800 мг/день в/в в 2 дозах	или		Ципрофлоксацин неактивен в отношении <i>Bartonella</i> spp. Дополнительное назначение доксициклина является выбором при подозрении на <i>Bartonella</i> spp. ИЭ
4 - 6				
Протезированные клапаны (ранний ИЭ, < 12 месяцев после операции)				
Ванкомицин b с	30 мг/кг/день в/в в 2 дозах	6	II b C	Если нет клинического ответа, то должны

Гентамицином а с	3 мг/кг/день в/в или в/м в 2 или 3 дозах	2		быть рассмотрены оперативное лечение и возможность рас-
Рифампицином	1200 мг/ день в/в или перорально в 2 дозах			ширения антибакте- риального спектра по отношению к грамм –отрицательным бак- териям

Протезированные клапаны (поздний ИЭ, ≥ 12 месяцев после операции)

Как при ИЭНК

а, в Контроль дозы гентамицина и ванкомицина см. таблицы 4,5.

14.2.1. Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Амбулаторная парентеральная антибактериальная терапия инфекционного эндокардита (АПАТ)

Таблица 9

Критерии, которые определяют показания и противопоказания к АПАТ ИЭ [1].

Фаза лечения	Рекомендации по применению
Критическая фаза (0-2 недели)	В эту фазу происходят осложнения. В эту фазу предпочтительно стационарное лечение. АПАТ рассматривается при: пероральных стрептококках, стабильном состоянии пациента, отсутствии осложнения
Фаза продолжения (больше 2 недель)	АПАТ рассматривается при стабильном состоянии. АПАТ не рассматривается при сердечной недостаточности, подозрении на проявления ИЭ, неврологические признаки или нарушение функции почек

Важно при АПАТ: Информирование пациента и медицинского персонала.

Регулярные обследования после выписки (патронаж медицинской сестрой - 1 раз в день, патронаж врачом – 1-2 раза в неделю).

Основные лекарственные препараты

Противомикробная терапия применяется или эмпирически или соответственно выявленному возбудителю в моно терапии или комбинации

(таблицы 4-8):

β-лактамы

бензилпенициллин

амоксициллин / клавуланат

ампициллин

сультамициллин

оксациллин

цефтриаксон

Макролиды

эритромицин

Тетрациклины

доксициклин

Противотуберкулезные препараты

рифампицин

Противогрибковые

флуконазол

Дополнительные лекарственные препараты применяются в комбинации с препаратами основного перечня (таблицы 5-9) :

Аминогликозиды

Гентамицин

Амикацин

Сульфаниламиды

ко-тримоксазол

Фторхинолоны

ципрофлоксацин

14.2.2. Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

Основные лекарственные препараты

Противоинфекционные препараты применяются эмпирически или соответственно выявленному возбудителю в моно терапии или комбинации (таблицы 4-8):

β-лактамы

бензилпенициллин

амоксциллин / клавуланат

ампициллин

сультамициллин

имипенем / циластатин

оксациллин

цефтриаксон

Гликопептиды

ванкомицин

Макролиды

эритромицин

Тетрациклины

доксициклин

Ансамицины

рифампицин

Противогрибковые

каспофунгин

флуконазол

Дополнительные лекарственные препараты применяются в комбинации с препаратами основного перечня (таблицы 5-9): :

Аминогликозиды

Гентамицин

Амикацин

Сульфаниламиды

ко-тримоксазол

Фторхинолоны

ципрофлоксацин

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи: симптоматическая терапия

14.3. Другие виды лечения: не предусмотрены

14.4. Хирургическое вмешательство

14.4.1 хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях: не предусмотрено

14.4.2 хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях (таблицы 10, 11).

Таблица 10

Показания и время для операции при левостороннем ИЭ нативного клапана

Показания к операции	Время	Класс рекомендаций	Уровень достоверности
А – Сердечная недостаточность			
Аортальный или митральный ИЭ с тяжелой острой регургитацией или клапанной обструкцией, вызывающий рефрактерный легочный отек или кардиогенный шок	неотложное	I	B
Аортальный или митральный ИЭ с фистулой в камеры сердца или перикард, вызывающий рефрактерный легочный отек или шок	неотложное	I	B

Аортальный или митральный ИЭ с тяжелой острой регургитацией или клапанной обструкцией или персистирующей сердечной недостаточностью или эхокардиографическими признаками низкой гемодинамической толерантности (раннее митральное закрытие или легочная гипертензия)	срочное	I	B
Аортальный или митральный ИЭ с тяжелой регургитацией или без СН	плановое	II a	B
Б – Неконтролируемая инфекция			
Локальная неконтролируемая инфекция (абсцесс, псевдоаневризма, фистула, большие вегетации)	срочное	I	B
Персистирующая лихорадка и позитивные культуры крови > 7 – 10 дней	срочное	I	B
Инфекция, вызванная грибами или мультирезистентными микроорганизмами	срочное/ плановое	I	B
В – Профилактика эмболий			
Аортальный или митральный ИЭ с большими вегетациями (> 10 мм), приводящими к одному или более эмболическим эпизодам несмотря на соответствующую антибактериальную терапию	срочное	I	B
Аортальный или митральный ИЭ с большими вегетациями (> 10 мм) и другими предикторами осложненного течения (сердечная недостаточность, персистирующая инфекция, абсцесс)	срочное	I	C
Выявление очень больших вегетаций (> 15 мм) #	срочное	II b	C
* Неотложные операции проводятся в течение 24 часов; срочные операция- в течение нескольких дней; плановые операции, как минимум, после 1 или 2 недель антибактериальной терапии. # Операция может быть более предпочтительной, если процедура сохранения нативного клапана является возможным			

Таблица 11

Показания и время для операции при ИЭ протезированного клапана (ИЭПК)

Показания к операции при ИЭПК	Время*	Класс реко-мен-да-ций	Уровень досто-вер-ности
A–Сердечная недостаточность			
ИЭПК с тяжелой протезной дисфункцией (несостоятельность или обструкция),вызывающий рефрактерный легочный отек или кардиогенный шок	неот-лож-ное	I	B

ИЭПК с фистулой в сердечную камеру или перикард, вызывающий рефрактерный легочный отек или шок	неотложное	I	B
ИЭПК с тяжелой дисфункцией протеза и персистирующей сердечной недостаточностью	срочное	I	B
Тяжелая несостоятельность протеза без СН	плановое	I	B
Б – Неконтролируемая инфекция			
Локальная неконтролируемая инфекция (абсцесс, псевдоаневризма, фистула, большие вегетации)	срочное	I	B
ИЭПК, вызванный грибами или мультирезистентными микроорганизмами	срочное/ плановое	I	B
ИЭПК с персистирующей лихорадкой позитивными культурами крови > 7 – 10 дней	срочное	I	B
ИЭПК, вызванный стафилококками или грамм отрицательными бактериями (большинство случаев раннего ИЭПК)	срочное/ плановое	II a	C
В – Профилактика эмболий			
ИЭПК с повторными эмболиями несмотря на соответствующую антибактериальную терапию	срочное	I	B
ИЭПК с большими вегетациями (> 10 мм) и другими предикторами осложненного течения (сердечная недостаточность, персистирующая инфекция, абсцесс)	срочное	I	C
ИЭПК с выявленными очень большими вегетациями (> 15 мм) срочное II b C			

Таблица 12

Показания к оперативному лечению при правостороннем инфекционном эндокардите

Показания к операции	Класс рекомендаций	Уровень достоверности
Хирургическое лечение должно быть рассмотрено при следующих ситуациях: - Затруднена эрадикация возбудителей (например, персистирующие грибы) или бактериемия в течение > 7 дней (например, <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>), несмотря на адекватную антибактериальную терапию или - Персистирующие вегетации трикуспидального клапана > 20 мм после повторной легочной эмболии с или без сопутствующей правожелудочковой СН или	II a	C

-Правожелудочковая СН вторичная при тяжелой трикуспидальной регургитации с плохим ответом на диуретическую терапию		
--	--	--

Таблица 13

Инфекционный эндокардит, связанный с ИЭВУ

Показания к операции	Класс рекомендаций	Уровень достоверности
А – Принципы лечения:		
При определенном ИЭВУ рекомендуется длительная антибактериальная терапия и удаление ВУ	I	B
Удаление ВУ следует рассматривать, когда ИЭВУ подзревается как основа скрытой инфекции без других проявлений источника инфекции	II a	C
У пациентов с ИЭНК и ИЭПК и ВУ без признаков инфекции может быть рассмотрено удаление ВУ	II b	C
Б – Способ удаления устройства		
Чрескожное удаление рекомендуется у большинства пациентов с ИЭВУ, даже при наличии больших вегетаций (> 10 мм)	I	B
Оперативное удаление должно быть рассмотрено, если чрескожное удаление недостаточно или невозможно или, когда связано с тяжелым деструктивным ИЭ трикуспидального клапана	II a	C
Оперативное удаление может быть рассмотрено у пациентов с очень большими (> 25 мм) вегетациями	II b	C
В – Реимплантация		
После удаления устройства рекомендуется повторная оценка необходимости в реимплантации	I	B
При наличии показаний и, если возможно, то реимплантация должна быть отсрочена на несколько дней или недель антибактериальной терапии	II a	B
Временная кардиостимуляция не рекомендуется	III	C
Г - Профилактика		
Перед имплантацией устройства рекомендуется рутинная антибактериальная профилактика	I	B

14.5. Профилактические мероприятия

Таблица 14

Кардиологические состояния самого высокого риска ИЭ, когда рекомендуется профилактика

Профилактические мероприятия	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
<p>Антибиотикопрофилактика должна быть проведена только у пациентов самого высокого риска ИЭ:</p> <p>1. Пациенты с протезированными клапанами или протезированным материалом, использованным для восстановления сердечного клапана;</p> <p>2. Пациенты с предшествовавшим ИЭ;</p> <p>3. Пациенты с ВПС:</p> <p>а) ВПС без хирургической коррекции или с остаточными дефектами, паллиативными шунтами или проводниками</p> <p>б) ВПС с завершённой коррекцией, с протезированным материалом, установленным либо при операции, либо при чрескожном вмешательстве до 6 месяцев после процедуры</p> <p>в) в случае сохранения остаточных дефектов в области имплантированного протезного материала или устройства при операции или чрескожном вмешательстве</p>	IIa	C
<p>Длительная антибиотикопрофилактика не рекомендуется при других формах клапанных пороках сердца</p>	III	C

Таблица 15

Показания для профилактики ИЭ при различных процедурах

Рекомендации к профилактике ИЭ	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
<p>A – стоматологические процедуры:</p> <p>Антибактериальная профилактика должна быть рассмотрена только при стоматологических процедурах, требующих манипуляций на десневой ткани, периапикальной области зубов или перфорации слизистой оболочки полости рта Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при местном обезболивании неинфицированных тканей, снятии швов, рентгенографии зубов, установке или коррекции съемных простодонтических или ортодонтических устройств или брэкитов. При потере молочных зубов, травмах губ и слизистой оболочки полости рта профилактика не рекомендуется.</p>	IIa	C
<p>Б – Процедуры на респираторном тракте Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при процедурах на дыхательном тракте, включающих бронхоскопию, ларингоскопию, трансназальную или эндотрахеальную интубацию</p>	III	C

В – Процедуры на желудочно – кишечном и генитоуринальном трактах Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при гастроскопии, колоноскопии, цистоскопии или ЧПЭ	III	C
Г – Кожа и мягкие ткани Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при любых процедурах	III	C

Таблица 16

Рекомендации по антибиотикопрофилактике при стоматологических процедурах

Ситуация	Антибиотик	Однократная доза за 30-60 минут до процедуры	
		Взрослые	Дети
Нет аллергии на пенициллин или ампициллин	Амоксициллин или ампициллин	2 г перорально или в/в	50 мг/кг перорально или в/в
Аллергия на пенициллин или ампициллин	Клиндамицин	600 мг перорально или в/в	20 мг/кг перорально или в/в

14.6. Дальнейшее ведение

Динамическое наблюдение с проведением лабораторных исследований: ОАК, СРБ; инструментальных исследований: ЭКГ, ТТЭ должны проводиться после завершения антибактериальной терапии на 1, 3, 6 и 12 месяце в течение первого года.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения

- Улучшение клинических показателей (самочувствие, объективные признаки – температура, ЧСС, ЧД, симптомы СН, нарушения ритма и др.).
- Нормализация лабораторных показателей.
- Нормализация или стабилизация ЭКГ изменений.
- При рентгенографии: нормализация или уменьшение размеров сердца, отсутствие венозного застоя в легких.
- ЭхоКГ: улучшение систолической, диастолической функции, нормализация или тенденция к улучшению структурных показателей, регургитаций, исчезновение тромбов при их наличии и др.
- Отсутствие осложнений при интервенционных и хирургических методах лечения.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

16. Список разработчиков:

Абзалиева С.А – к.м.н., Ph.D, врач высшей категории, директор департамента клинической деятельности АГИУВ.

Кулембаева А.Б. –к.м.н., врач высшей категории, зам. Гл. врача БСНП г. Алматы
Макалкина Л.Г., - к.м.н., PhD, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии АО «МУА»

17. Конфликт интересов: отсутствует

18. Рецензент: Абсеитова Сауле Райымбековна - доктор медицинских наук, Главный внештатный кардиолог Министерства здравоохранения Республики Казахстан

19. Указание условий пересмотра протокола: Данный протокол подлежит пересмотру каждые три года, а также при появлении новых доказанных данных по диагностике и лечению.

20. Список использованной литературы:

1. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009) The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and by the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer *European Heart Journal* (2009) 30, 2369 – 2413 doi:10.1093/euroheartj/ehp285
2. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-638 (94).
3. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004;363:139-149. 2. Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart* 2006;92:124-130.
4. Naber CK, Erbel R, Baddour LM, Horstkotte D. New guidelines for infective endocarditis: a call for collaborative research. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29: 615-616.
5. Moulds RF, Jeyasingham MS. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis: time to rethink. *Med J Aust* 2008;189:301-302.
6. Тюрин В.П. Инфекционный эндокардит.-М.: ГЭОТАР –МЕД, 2001г-224с.

Приложение 1.

Дополнительные диагностические исследования при эндокардите

Наименование услуги	Обоснование
Электролиты крови	Диагностика электролитных нарушений
Общий белок и фракции	Выявление признаков вторичных эндокардитов
Мочевина крови	Выявление признаков вторичных эндокардитных осложнений

Креатинин крови и скорость клубочковой фильтрации	Выявление признаков вторичных эндокардитов,осложнений
Определение АСТ, АЛТ, билирубин, общий, прямой	Выявление признаков вторичных эндокардитов,осложнений
Определение липидного спектра	Факторы риска при проведении диф.диагностики с ИБС
МВ-КФК	Диагностика повреждения миокарда
МНО	Прием непрямых антикоагулянтов (варфарин)
Коагулограмма	Диагностика осложнений со стороны гемостаза, диагностика системного воспалительного ответа
Иммунограмма	Оценка иммунного статуса
Интерлейкин-10, интерлейкин-12, фактор некроза опухоли α , интерферона γ	Прогностические критерии тяжести эндокардита
Антистрептококковые антитела (антистрептолизин-О, антистрептокиназа, антистрептогиалуронидаза)	Диагностика ревматического кардита
Антинуклеарные антитела	Симптомы системного заболевания соединительной ткани
Ревматоидный фактор	Симптомы системного заболевания соединительной ткани
Гормоны щитовидной железы	Симптомы поражения щитовидной железы
ПЦР диагностика для кардиотропных вирусов и бактериальной инфекции	Этиологическая диагностика
Прокальцитонинный тест	Дифференциальная диагностика инфекционного и неинфекционного характера заболевания
ЯМРТ	Визуализация очагов воспаления в миокарде
ЧП ЭхоКГ	Выявление тромбов в полостях сердца при эндокардитах, осложненных ФП, дилатацией
УЗИ органов брюшной полости	При развитии осложнений
УЗИ щитовидной железы	Выяснение этиологии
Коронароангиография	Диф. диагностика с ИБС
Вентрикулография	Диф. Диагностика с ИБС
Эндомиокардиальная биопсия	Верификация воспаления в эндокарде

Приложение 2

ИЭ следует подозревать, если лихорадка ассоциируется с:

- Внутрисердечным протезным материалом (например, протезированный клапан, кардиостимулятор, имплантированный дефибриллятор, хирургическая заплатка/проводник)
- Перенесенный ИЭ в анамнезе

- Перенесенная клапанная болезнь сердца или ВПС
- Другие предрасполагающие к ИЭ состояния (например, иммунодефицитные состояния, в/в введение лекарств)
- Предрасполагающие и недавно перенесенные вмешательства, связанные с бактериемией
- Признаки застойной сердечной недостаточности
- Новое нарушение проводимости
- Положительные культуры крови с типичными каузативными возбудителями ИЭ или позитивные серологические результаты хронической Ку-лихорадки (микробиологические данные могут предшествовать сердечным проявлениям)
- Сосудистые или иммунологические проявления: эмболические события, пятна Рота, точечные кровоизлияния, поражения Janeway, узелки Ослера
- Фокальные или неспецифические нейрологические симптомы и признаки
- Признаки легочной эмболии/инфильтрации (правосторонний ИЭ)
- Периферические абсцессы (почечные, селезеночные, церебральные, вертебральные) неизвестной этиологии

Приложение 3.

Применение методов эхокардиографии

Эхокардиография	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
А – Первичная диагностика:		
1. ТТЭ рекомендуется как средство визуализации первой линии при вероятном ИЭ	I I	B
2. ЧПЭ рекомендуется у пациентов с высокой клинической вероятностью ИЭ и нормальной ТТЭ	I	B
3. Повторная ТТЭ/ЧПЭ в течение 7 – 10 дней рекомендуются в случаях негативного первичного обследования, когда клиническая вероятность ИЭ остается высокой	IIa	B
4. ЧПЭ следует рассматривать у большинства взрослых пациентов с вероятным ИЭ, даже в случаях позитивной ТТЭ, вследствие ее более высокой чувствительности и специфичности, особенно при диагностике абсцессов и измерении размеров вегетаций	III	C
5. ЧПЭ не показана пациентам с высоко качественной негативной ТТЭ и низкой клинической вероятностью ИЭ	III	C
Б – Повторная диагностика:		
1. Повторные ТТЭ и ЧПЭ рекомендуются как можно раньше при подозрении на осложнение ИЭ (новый шум, эмболия, персистирующая лихорадка, сердечная недостаточность, абсцесс, атриовентрикулярная блокада)	I	B

2. Повторные ТТЭ и ЧПЭ должны быть рассмотрены при неосложненном ИЭ, в порядке диагностики новых бесшумных осложнений и контроля размеров вегетаций. Время и форма (ТТЭ или ЧПЭ) при повторном обследовании зависят от первичных проявлений, вида возбудителя и первичного ответа на лечение	IIa	B
В – Интраоперационная эхокардиография Интраоперационная эхокардиография рекомендуется во всех случаях ИЭ, требующих оперативного лечения	I	C
Г – Эхокардиография после завершения терапии ТТЭ рекомендуется после завершения антибактериальной терапии для оценки кардиальной и морфологической функции клапана	I	C

Приложение 4

Предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с ИЭ

<p>Характеристики пациентов</p> <ul style="list-style-type: none"> - Пожилой возраст - ИЭПК - Инсулин – зависимый сахарный диабет - Сопутствующие заболевания (например, субтильность, предыдущие кардиоваскулярные, почечные или легочные заболевания)
<p>Наличие осложнений ИЭ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Сердечная недостаточность - Почечная недостаточность - Инсульт - Септический шок - Перианнулярные осложнения
<p>Микроорганизмы</p> <ul style="list-style-type: none"> - S. aureus - Грибы - Грам-отрицательные бациллы <p>Эхокардиографические результаты</p> <ul style="list-style-type: none"> - Перианнулярные осложнения
<ul style="list-style-type: none"> - Тяжелая левосторонняя клапанная регургитация - Низкая фракция выброса ЛЖ - Легочная гипертензия - Большие вегетации - Тяжелая дисфункция протезированного клапана - Преждевременное закрытие митрального клапана и другие признаки повышенного диастолического давления

Классы рекомендаций:

Класс I - польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказана и/или общепризнаны

Класс II - противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения

Класс IIa - имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия

Класс IIb – польза / эффективность менее убедительны

Класс III - имеющиеся данные или общее мнение свидетельствует о том, что лечение бесполезно/ неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

Уровни доказательства эффективности:

A – результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализа

B – результаты одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований

C – общее мнение экспертов и /или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров.

Утверждено
на Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
протокол № 1
от «21» января 2014 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

«ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ»

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Гипертрофическая кардиомиопатия

2. Код протокола:

3. Код(ы) МКБ-10:

I42.1 Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

I42.2 Другая гипертрофическая кардиомиопатия

4. Сокращения, используемые в протоколе:

AV	атриовентрикулярная блокада
BNP	мозговой натрийуретический пептид
NT-ProBNP	N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида
PET	позитронно-эмиссионная томография
SPECT	одnofотонная эмиссионная компьютерная томография
WPW	синдром Вольф-Паркинсона-Уайта
АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АСТ	аспартатаминотрансфераза
БРА	блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВСС	внезапная сердечная смерть
ВТ ЛЖ	выводной тракт левого желудочка
ГКМП	гипертрофическая кардиомиопатия
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт.
иАПФ	ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента
КАГ	коронароангиография
КВД	кардиовертер-дефибриллятор
КФК	креатинфосфокиназа
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
МЕТ	метаболические единицы
МЖП	межжелудочковая перегородка
МК	митральный клапан.
МРТ	магнитно-резонансная томография
НРАД	неадекватная реакция артериального давления на физическую нагрузку
НУЖТ	неустойчивая желудочковая тахикардия
ПСД МК	передне-систолическое движение створки митрального клапана.
РЧА	радиочастотная абляция
САА	септальная алкогольная абляция.
СССУ	синдром слабости синусового узла
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
ХСМ	хирургическая септальная миоэктомия.
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЭКС	электрокардиостимулятор.
ЭХОКГ	эхокардиография

5. Определение:

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – первичное заболевания сердца с гипертрофией миокарда без исходной дилатации полостей, при исключении

других заболеваний сердца и системных заболеваний, которые могут проявляться гипертрофией миокарда [1,2].

6. Дата разработки протокола: 2013 год.

7. Категория пациентов: стационарные и амбулаторные пациенты

8. Пользователи протокола: кардиологи, терапевты, врачи общей практики.

9. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

10. Клиническая классификация [1, 2 с изменениями].

1. По этиологии:

1.1. семейная форма.

1.2. спорадическая форма.

2. По функциональному принципу:

2.1. обструктивная форма

2.2. с латентной обструкцией.

2.3. необструктивная форма.

3. По клиническому принципу:

3.1. стабильное течение.

3.2. клинический вариант с фибрилляцией предсердий (ФП).

3.3. прогрессирующее течение.

3.4. «конечная стадия»

3.5. клинический вариант с внезапной сердечной смертью (ВСС).

4. По анатомическому принципу:

4.1. гипертрофия передней части межжелудочковой перегородки (МЖП).

1.1.1 гипертрофия базального отдела МЖП

1.1.2 гипертрофия среднего отдела МЖП

4.1.3. комбинированная гипертрофия базального и среднего отдела МЖП.

4.2. гипертрофия передней и задней части МЖП в отсутствии гипертрофии передне-боковой стенки левого желудочка (ЛЖ).

4.3. диффузная гипертрофия значительной части МЖП и передне-боковой стенки левого желудочка ЛЖ.

4.4. гипертрофия задней части МЖП или апикальная гипертрофия ЛЖ.

5. Стратификация по риску внезапной сердечной смерти:

5.1. Низкий риск.

5.2. Средний риск.

5.3. Высокий риск.

6. По результатам генотипирования родственников пробанда:

6.1. Генотип/фенотип позитивный

6.2. Генотип позитивный/фенотип негативный

11. Показания для госпитализации:

Плановая госпитализация:

- обструктивная ГКМП с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV функционального класса (ФК);
- высокий риск ВСС,
- нарушения ритма сердца (гемодинамически стабильная ФП, неустойчивая желудочковая тахикардия (НУЖТ)), рефрактерность к медикаментозной терапии или непереносимость антиаритмических средств;
- болевой синдром неясного генеза;
- прогрессирующее течение ГКМП для проведения диагностических или лечебных мероприятий;
- обструкция ЛЖ с градиентом более 50 мм.рт.ст. для хирургического лечения.

Экстренная госпитализация:

- системные эмболии,
- ВСС или нарушения ритма сердца (устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, состояние после успешной сердечно-легочной реанимации), гемодинамически нестабильная ФП);
- синкопе,
- острая левожелудочковая недостаточность (отек легких, кардиогенный шок).

12. Диагностические критерии:

12.1. Жалобы пациентов с ГКМП можно выделить в следующие 3-симптомокомплекса:

- одышка: отсутствует в начальной стадии заболевания и у асимптомных пациентов, может длительное время оставаться единственным симптомом, обладает прогрессирующим течением;
- болевой синдром: может отсутствовать; кардиалгии или в 1/3 случаев стенокардия напряжения с различной толерантностью к физической нагрузке;
- синкопальные состояния: встречаются у 10-40% пациентов, чаще на фоне физических или эмоциональных нагрузок. К сожалению причины синкопе у больных ГКМП удается выявить не более, чем в 30% случаев.

Дополнительно пациенты отмечают сердцебиение или перебои отражающие различные нарушения ритма свойственные данному состоянию (экстрасистолы, желудочковые или суправентрикулярные тахикардии); отечный синдром и проявления левожелудочковой недостаточности при возникновении систоло-диастолической дисфункции ЛЖ.

Анамнез. В сборе анамнеза у пациентов с ГКМП в первую очередь акцентируют внимание на следующие аспекты:

- возраст дебюта заболевания, его клинической динамики, присоединения новых симптомов.
- наличия эпизодов синкопе, пресинкопальных состояний, их рецидивирующий характер (таб. 1).
- семейного анамнеза по наличию синдрома WPW, ГКМП
- ранней и преждевременной смерти (до 50 лет) родственников первой и второй линии родства (родные братья, сестры, дети и родители; двоюродные братья и сестры и т.д.), случаев успешной и безуспешной реанимации, смерти от ХСН, мозгового инсульта.

Таблица 1. Наиболее важные элементы сбора анамнеза у пациентов с синкопальными состояниями [3, с изменениями].

• Вопросы относительно обстоятельств, непосредственно предшествующих синкопе
• Положение тела: лежа, сидя или стоя.
• Физическая активность: физический покой, изменение положения тела на фоне или сразу после физической нагрузки, мочеиспускания, дефекации, кашля или глотания.
• Предрасполагающие факторы: душное помещение, высокая температура окружающей среды, длительное нахождение в положении стоя, постпрандиальный период.
• Триггерные факторы: острое стрессовое воздействие, интенсивная боль, поворот шеи, работа рукой.
• Вопросы относительно начала обморока
• Тошнота, рвота, дискомфорт в животе, потливость, аура, боль в шее, нарушение зрения
• Вопросы относительно картины обморока (опрос очевидцев)
• Характер падения: «упал как подкошенный» или «сел на колено»
• Цвет кожных покровов: бледность, цианоз, гиперемия.
• Длительность утраты сознания:
• Особенности дыхания: например храп
• Непроизвольные движения/судороги: тонические, клонические, клонико-тонические, или минимальные миоклонические, автоматизмы; их продолжительность.
• Начало произвольных движений/судорог: по отношению к падению (до или после).
• Прикус языка:
• Вопросы относительно окончания обморока:

- Тошнота, рвота, потливость, оглушенность, боль в мышцах. Цвет кожных покровов, телесные повреждения, боль в груди, сердцебиение, непроизвольное мочеиспускание и дефекация.

- **Дополнительные анамнестические сведения:**

- Наличие у кровных родственников случаев внезапной смерти, врожденных заболеваний сердца, протекающих с аритмиями и обмороками.

- Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания.

- Сопутствующие неврологические заболевания: паркинсонизм, эпилепсия, нарколепсия.

- Сопутствующие эндокринные заболевания: сахарный диабет, гипотиреоз.

- Сопутствующая медикаментозная терапия: гипотензивные средства (альфа и адrenoблокаторы, антагонисты кальция, периферические вазодилататоры), антиаритмические средства (I-IV класса), диуретики, транквилизаторы и антидепрессанты.

- Частота рецидивов обмороков и их стереотипность.

Семейная форма ГКМП имеет аутосомно-доминантный тип наследования, поэтому риск развития ГКМП у потомков пробанда составляет 50%.

В 60-70% случаев при генетическом исследовании возможно установление семейного характера заболевания, в 30% случаев ГКМП рассматривается как спорадическая форма (мутация *de novo*, мутация произошедшая непосредственно у пациента с ГКМП) [1]. Тщательный сбор семейного анамнеза позволит идентифицировать родственников пробанда с асимптомным течением ГКМП (фенотип позитивные).

В семейном анамнезе указание на ВСС можно найти у 10-20% больных с ГКМП, «злокачественный» семейный анамнез (указание на 2 более случая ВСС) в 5% случаев.

Клинический скрининг (в сочетании с генетическим тестированием или без него) рекомендуется всем родственникам первой линии родства пациента с ГКМП (класс I, уровень доказательности B)[2].

12.2. Физикальное обследование. При физикальном обследовании пациенты с ГКМП не имеют существенных изменений за исключением аускультативной картины. При ГКМП выслушивается грубый, «пилящий», систолический шум в 3-4 межреберье по левому краю грудины, без иррадиации на сосуды шеи, усиливающийся после физической нагрузки и при проведении пробы Вальсальвы. В отличие от шума при ГКМП при аортальном стенозе локализация шума во 2 межреберье справа с проведением на сосуды шеи.

Характеристика клинических вариантов течения заболевания:

Прогрессирующее течение. Под прогрессирующим течением ГКМП понимают прогрессирующее течение заболевания, с присоединением симптомов, каждый из ко-

торых может являться причиной ранней инвалидизации и высокой летальности. К примеру: быстрое развитие ХСН, рецидивирующие синкопе, ангинозный статус. Стабильное течение заболевания. Встречается у ¼ больных с ГКМП, гипертрофия ЛЖ у таких пациентов, как правило, выявляется случайно. На эхокардиографии (ЭХОКГ) обнаруживается необструктивный вариант ГКМП, апикальная гипертрофия ЛЖ, факторов риска ВСС нет. Продолжительность и качество жизни пациентов с данным вариантом течения заболевания не отличается от среднего в популяции. Констатация стабильного течения наиболее разумна только ретроспективно, у лиц пожилого и старческого возраста с ГКМП.

Клинический вариант с ФП. Частота ФП в популяции больных с ГКМП встречается частотой 10-28%, ежегодная частота новых случаев ФП 2% за 1 год наблюдения.

Развитие ФП приводит к быстрому прогрессированию ХСН (в среднем в 3 раза, в сравнении с больными с сохраненным синусовым ритмом), высокому риску системных тромбозов, повышенному риску ВСС (особенно в группе больных моложе 50 лет).

Факторы риска развития ФП являются: продолжительность зубца Р на ЭКГ, размеры левого предсердия (ЛП), возраст, ФК ХСН, пароксизмы суправентрикулярной тахикардии.

Клинический вариант с ВСС. Частота ВСС у больных с ГКМП составляет 1% в год. Факторами риска ВСС в настоящее время являются:

- синкопе неясного генеза или предшествующий эпизод ВСС,
- выраженная ГЛЖ (толщина стенок ЛЖ более 30 мм.),
- пароксизмы НУЖТ,
- неадекватная реакция АД на физическую нагрузку (НРАД),
- семейный анамнез ВСС.

Таблица 2. Стратификация по риску ВСС и 6-летняя выживаемость [1].

Количество факторов риска	6-летняя выживаемость	95% доверительный интервал.
0	95	91-99
1	93	87-99
2	82	67-96
3	36	0-75

«Конечная стадия». Встречается в 2-5% случаев. Под «конечной стадией» принято считать вариант ГКМП с развитием систолической дисфункции ЛЖ, дилатации полости ЛЖ и уменьшение толщины стенок ЛЖ, что отражается в нарастании степени интерстициального фиброза в миокарде. Является неблагоприятным про-

гностическим фактором, ежегодная летальность больных с «конечной стадией» ГКМП составляет 11%, увеличивается риск ВСС.

12.3. Лабораторные исследования.

Общеклинические и биохимические лабораторные исследования при ГКМП не имеют характерных изменений.

12.3.1. Маркеры ХСН: предшественник мозгового натрийуретического пептида и мозговой натрийуретический пептид (NT-ProBNP, BNP) отражают степень диастолической и систолической ХСН [1]. Повышение концентрации NT-ProBNP, является независимым ФР, ассоциированным с 7-кратным увеличением смертности или риска трансплантации, в сравнении с пациентами с ГКМП с нормальной концентрацией пептида [4]

12.3.2. Генетическое тестирование. Мутации 8 генов ответственные за развитие ГКМП относятся белкам сократительного аппарата кардиомиоцитов: тяжелая цепь β -миозина, сердечная форма тропонина Т и тропонин I, α -тропомиозина, и миозин-связывающий протеин С, актин, регуляторная легкая цепь и эссенциальная легкая цепь миозина [5,6].

Генетическое тестирование позволяют идентифицировать тип генетического нарушения у 60-70% пациентов с семейным анамнезом ГКМП и у 10-50% пациентов без семейного анамнеза. Отсутствие семейного анамнеза ГКМП вероятно связано с неполной семейной историей или низкой пенетрантностью гена (низкой клинической проявляемостью).

Исключение наследственного характера рекомендуется как часть первичной оценки пациентов с ГКМП (класс *I*, уровень доказательности *B*). Пациенты, направленные на генетическое тестирование также должны быть консультированы специалистом в области генетики сердечно-сосудистых заболеваний (класс *I*, уровень доказательности *B*). Генетическое тестирование пациента с ГКМП (пробанда) рационально с целью определения риска развития ГКМП у родственников первой линии родства (класс *IIa*, уровень доказательности *B*).

Генетическое тестирование на мутации связанные с ГКМП рекомендуется всем пациентам с атипичными проявлениями ГКМП, когда не исключены другие причины гипертрофии (класс *I*, уровень доказательности *B*) [2].

Генетическое тестирование позволяет выявить следующие категории родственников пробанда: генотип негативные (не имеют идентифицированных мутаций относящихся к ГКМП), генотип позитивные/фенотип негативные (имеют мутации, но не имеют клинических проявлений ГКМП).

Генотип позитивным/фенотип негативным индивидуумам рекомендуется проведение ЭКГ, трансторакальной ЭХОКГ, клиническое обследование с интервалом в 12-18 мес. (дети и подростки), каждые 5 лет (взрослые) (класс *I*, уровень дока-

зательности В), вследствие значительного риска развития ГКМП в течении всей жизни [2].

В случае наличие семейного анамнеза ВСС возможно дополнения профилактического обследования стресс-тестом с физической нагрузкой или суточным мониторингом ЭКГ.

12.4. Инструментальные исследования.

12.4.1 ЭКГ: примерно у 80% больных ГКМП находят неспецифические изменения ЭКГ, поэтому ЭКГ рекомендуется в качестве первичного метода обследования больных с ГКМП (класс I, *уровень доказательности С*) и повторно при ухудшении клинической картины (класс I, *уровень доказательности С*).

Для клинически стабильных пациентов с ГКМП, ЭКГ применяется с целью диагностики латентных нарушений ритма и проводимости (класс IIa, *уровень доказательности В*)[2].

На регулярной основе, ЭКГ проводится каждые 12-18 мес. при скрининге подростков, родственников первой линии родства пробанда, не имеющих признаков гипертрофии миокарда на ЭХОКГ (класс I, *уровень доказательности С*).

При симметричной гипертрофией ЛЖ часто (в 86,3% случаев) обнаруживаются вольтажные признаки ГЛЖ(индекс Соколова-Лайона и Корнельский индекс) с нарушением процессов реполяризации.

При гипертрофии МЖП в 30-50% случаев обнаруживают глубокие и узкие зубцы Q в отведениях II, IIIaVF, V5-V6.

При апикальной гипертрофии ЛЖнаходят коснисходящую депрессию сегмента ST и глубокие, «гигантские» зубцы T (до 10 мм.) в грудных отведениях [1].

12.4.2.Суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ).

Нарушения ритма являются характерной чертой ГКМП. Наиболее частым нарушением ритма при ГКМП является суправентрикулярная экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия, пароксизмальнаяи персистирующая ФП, пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии. Учитывая предшествующие нарушения процессов реполяризации ЛЖ при ГКМП, значимость преходящей депрессии сегмента ST остается неясной и не может использоваться для диагностики ишемии при ГКМП.

СМЭКГ рекомендуется всем пациентам с ГКМП с целью первичной оценки, для обнаружения желудочковой тахикардии (ЖТ) и отбора на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) (класс I, *уровень доказательности С*); с жалобами на серд цебиение и недомогание (класс I, *уровень доказательности С*); диагностики латентной ФП/трепетания предсердий (класс IIb, *уровень доказательности С*)/

СМЭКГ на периодической основе проводится каждые 1-2 года, как компонент скрининга для пациентов без анамнеза ЖТ, с целью отбора на ИКД (класс *IIa*, уровень доказательности *C*)[2].

12.4.3. Трансторакальная эхокардиография покоя (ЭХОКГ).

ЭХОКГ - метод первичной диагностики ГКМП (класс *I*, уровень доказательности *B*), проводится повторно при изменениях в клиническом статусе больного; серийные исследования проводятся у пациентов с ГКМП 1 раза в 1-2 года для оценки степени гипертрофии, динамической обструкции и сократимости ЛЖ (класс *IIa*, уровень доказательности *C*);

При проведении исследования при ГКМП необходимо ответить на следующие вопросы, таблица 3.

Таблица 3. Эхокардиографическая оценка пациента с ГКМП [7].

Наличие гипертрофии и её распределение; отчет должен содержать указание на размеры ЛЖ, толщину стенок (МЖП, задняя и максимум)
Фракция выброса ЛЖ
Гипертрофия правого желудочка (ПЖ), наличие динамической обструкции ПЖ.
Диастолическая функция ЛЖ (описание релаксации ЛЖ и давления наполнения)
Объём левого предсердия индексированный на площадь поверхности тела
Систолическое давление в легочной артерии
Динамическая обструкция ЛЖ в покое и при пробе Вальсальвы; отчет должен содержать информацию по локализации обструкции и градиенту давления.
Оценка митрального клапана и папиллярных мышц, включая направление, механизм и степень митральной регургитации, если необходимо должна быть проведена транспищеводная ЭХОКГ для ответа на эти вопросы.
Транспищеводная ЭХОКГ рекомендована для проведения хирургической миоэктомии, трансторакальная и транспищеводная ЭХОКГ для проведения септальной алкогольной абляции.
Скрининг.

Гипертрофия миокарда – основной симптом заболевания, обнаруживается у 92% больных, диагностируется на основании увеличения толщины стенки сердца более 15 мм. Апикальная гипертрофия ЛЖ встречается в 1-14% случаев, симметричная гипертрофия в ЛЖ в 1-5%. Полости желудочков при ГКМП нормальных размеров или незначительно уменьшены, фракция выброса левого желудочка в норме или увеличена. Анатомическая классификация ГКМП приведена ранее.

При «конечной стадии» ГКМП происходит дилатация полостей желудочков со снижением величины фракции выброса (<50%).

Обструкция выводного тракта ЛЖ. Динамическая обструкция ЛЖ при ГКМП обусловлена изолированной гипертрофией МЖП и переднесистолическим движением передней створки (в 95% случаев) митрального клапана.

В зависимости от наличия динамической обструкции выводного тракта ЛЖ выделяют обструктивный и необструктивные варианты ГКМП и вариант с латентной обструкцией (таб. 4) Обструктивный вариант встречается в 25-30% случаях, часто вследствие гипертрофии базального отдела МЖП.

Таблица 4. Определение динамической обструкции выводного тракта левого желудочка[2].

Клинический вариант	Физиологическое состояние	Градиент в выводном тракте ЛЖ
Обструктивный вариант	В покое	≥ 30 мм.рт.ст.
Необструктивный вариант	В покое	<30 мм.рт.ст.
	Физиологическая провокация*	<30 мм.рт.ст.
Латентная обструкция	В покое	<30 мм.рт.ст.
	Физиологическая провокация	≥ 30 мм.рт.ст.

*Физическая нагрузка, проба Вальсальвы, вдыхание амилнитрита.

При наличии динамической обструкции отдельно различают гипертрофию среднего и базального отдела МЖП, часто существует комбинированная обструкция выводного тракта ЛЖ.

При латентной обструкцией ЛЖ градиент давления в покое менее 30 мм.рт.ст., но под влиянием физиологических стимулов (физическая нагрузка, проба Вальсальвы, вдыхание амилнитрита), увеличивается более 30 мм.рт.ст.

Диастолическая дисфункция ЛЖ. Диастолическая дисфункция ЛЖ является результатом нарушения активной и пассивной диастолы вследствие накопления внутриклеточного кальция, нарушения архитектоники кардиомиоцитов и интерстициального фиброза. Выделяют спектр с замедленной релаксацией ЛЖ, псевдонормальный и рестриктивный тип диастолической дисфункции ЛЖ.

Митральная регургитация. Зависит как от степени динамической обструкции ЛЖ, так и других причин: пролапса МК, утолщения створок МК вследствие постоянной травматизации при соприкосновении с МЖП или турбулентной струей крови; разрыва хорды, удлинение или утолщение хорды, при наличии инфекции при ГКМП.

При наличии центральной или передней струи регургитации необходимо более подробное исследование аппарата МК.

ЭХОКГ рекомендуются как компонент скрининга членов семьи пробанда с ГКМП даже в случае, когда генетическое исследование не проводилось (класс *IIa*, уровень доказательности *B*); для детей пробанда 1 раз в 12-18 мес.; с 12 лет, или

ранее при раннем начале пубертатного периода, интенсивных занятиях спортом, или семейном анамнезе ВСС (класс I, *уровень доказательности B*).

12.4.4. Тканевое доплеровское исследование. Тканевая доплерография – метод качественной и количественной оценки глобальной и локальной сократимости миокарда. При ГКМП, обнаруживают уменьшение систолической (S_a) и ранней диастолической (E_a или e') скорости еще до проявления гипертрофии миокарда.

Показатели деформации миокарда и скорость деформации миокарда позволяет дифференцировать необструктивный вариант ГКМП и гипертрофию миокарда при артериальной гипертензии (АГ).

12.4.5. Контрастная эхокардиография. У пациентов с апикальной ГКМП и апикальной аневризмой рекомендуется внутривенное контрастное усиление целью улучшения диагностики (класс IIa, *уровень доказательности C*).

Селективное контрастирование перегородочных ветвей с использованием ультразвукового контраста применяется интраоперационно, с целью выбора наиболее оптимальной ветви для септальной алкогольной аблации (класс I, *уровень доказательности C*).

12.4.6. Транспищеводная эхокардиография (ТП-ЭХОКГ)- применяется в случаях гипертрофии миокарда правого желудочка, апикальной гипертрофии или аневризмы; сочетания ГКМП с патологией митрального клапана; в диагностике субаортального стеноза (нединамической обструкции); перед операцией септальной миотомии или алкогольной аблации, а также интраоперационно (класс I, *уровень доказательности B*).

12.4.7. Стресс-тест с физической нагрузкой под контролем ЭКГ. В качестве физиологической нагрузки используется тредмиллпротоколу Брюса; велоэргометрия, с начальной нагрузкой 25 Вт, с увеличением нагрузки каждые 3 минуты.

Тредмилл является оптимальным методом для определения толерантности к физической нагрузке и контроля эффективности терапии (класс IIa, *уровень доказательности C*), под ЭКГ-контролем и мониторингом АД может использоваться для риск-стратификации по ВСС (класс IIa, *уровень доказательности B*).

Тест с физической нагрузкой, проводимый обученным персоналом, при ГКМП является безопасной и эффективной процедурой. Частота больших осложнений (устойчивая желудочковая тахикардия, потребовавшая проведение кардиоверсии) составляет 0,04%, малые осложнения 23%.

К малым осложнениям относились: умеренная (10,2%) и сильная боль в груди (1,5%), неустойчивая предсердная аритмия (3,0%), неустойчивая желудочковая аритмия (4,2%), пресинкопе (12,9%) [8].

Депрессия сегмента ST при ГКМП не может являться критерием для диагностики ишемии; проведение стресс-теста ориентированно на определение толерантности к физической нагрузке и гемодинамический мониторинг (АД).

У пациентов с ГКМП существует определённая хронотропная недостаточность, что не позволяет 25% больных достичь расчетных показателей ЧСС для данной нагрузки.

Отсутствие подъёма АД при максимальной физической нагрузке более 20 мм.рт.ст. или снижение на 20 мм.рт.ст. от исходного уровня АД, т.н. «неадекватная реакция АД на физическую нагрузку» (НРАД), рассматривается как фактор риска ВСС. Снижение АД менее 20 мм.рт.ст. отмечается в 7,6%, более 20 мм.рт.ст. в 6,1% пациентов с ГКМП [8].

Механизм НРАД недостаточно ясен, но предполагается, что он связан с избыточной вазодилатацией артерий верхних конечностей и брюшной полости при физической нагрузке и является одной из причин синкопе при ГКМП [1].

12.4.8. Стресс-эхокардиография (стресс-ЭХОКГ). Для пациентов с внутрижелудочковым градиентом ≤ 50 мм.рт.ст. стресс-ЭХОКГ метод выбора для диагностики и оценки стресс-индуцированной динамической обструкции ЛЖ (класс I, уровень доказательности B), в особенности это относится к категории пациентов с клиническими проявлениями ГКМП и незначительным градиентом обструкции.

По литературным данным, у пациентов с градиентом давления в покое ≤ 50 мм.рт.ст. латентная обструкция при стресс-тесте выявляется в 53% случаев. Проба Вальсальвы оказалась менее чувствительной, при её использовании градиент давления >30 мм.рт.ст. выявлен только у 40% пациентов с латентной обструкцией при стресс-тесте [8]. В тоже время, нужно учитывать, что проба Вальсальвы является легкодоступным и простым методом выявления латентной обструкции при проведении рутинной трансторакальной ЭХОКГ.

12.4.9. Кардиопульмональный стресс-тест (КПСТ).

Кардиопульмональное тестирование у пациентов с вероятной/подтвержденной ГКМП используется с диагностической и с прогностической целью.

Показатели вентиляционной эффективности, такие как вентиляционная эффективность по углекислому газу (VE/V_{CO_2}), парциальное давления CO_2 в конце выдоха ($P_{et}CO_2$) ассоциированы с высоким давлением в легочной артерии, вследствие выраженной диастолической дисфункции [9].

Аэробная мощность и вентиляционная эффективность при КПСТ могут служить прогностическими показателями у минимально симптомных пациентов с обструктивной ГКМП (таблица 5).

Таблица 5. Прогностическая и диагностическая стратификация пациентов с ГКМП по данным кардиопульмонального стресс-теста (с изменениями [9]).

Риск	Вентиляционные показатели.		
	Наклон кривой VE/ V _{co2}	% от пред- сказуемого V _{o2}	Вершина кривой P _{et} CO ₂
Низкий	<30,0	≥100%	>37 мм.рт.ст.
Средний	30,0-44,9	75-99%	36-30мм.рт.ст.
Высокий	≥ 45,0	<50%	<20мм.рт.ст.
	Стандартные показатели теста с физической нагрузкой.		
	Гемодинамические показатели.	ЭКГ	
Низкий	Повышение АД при физической нагрузке ≥20 мм.рт.ст.	Неустойчивая аритмия, эктопические фокусы и /или изменения сегмента ST при нагрузке или восстановлении.	
Средний	Повышение АД при физической нагрузке <20 мм.рт.ст.	Нарушения ритма, эктопические фокусы и / или изменения сегмента ST при нагрузке или восстановлении, не ведущие к прекращению теста.	
Высокий	Снижение АД при физической нагрузке ≥ 20 мм.рт.ст.от исходных величин.	Нарушения ритма, эктопические фокусы и / или изменения сегмента ST при нагрузке или восстановлении, ведущие к прекращению теста.	

12.4.10. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца.

МРТ обладает высокой чувствительностью в диагностике гипертрофии миокарда (толщина томографического среза составляет всего 7 мм), которая при ГКМП может быть ограничена всего 1-2 сегментами (встречается у 10% пациентов с ГКМП); хорошей воспроизводимостью результатов, при более высокой стоимости исследования, в сравнении с ЭХОКГ [7]. Поэтому МРТ при ГКМП применяется с целью получения дополнительной информации, когда данных ЭХОКГ недостаточно или они разноречивы (класс I, уровень доказательности B) [2].

МРТ сердца не зависит от наличия хорошего акустического «окна» и позволяет оценить плохо визуализируемые ЭХОКГ участки степень гипертрофии ЛЖ (класс I, уровень доказательности B):

- базальные отделы передне-боковой стенки ЛЖ.
- верхушку сердца;
- правый желудочек и его обструкцию,
- гипертрофию небольшого количества сегментов миокарда;
- гипертрофию папиллярных мышц, и их вклад в развитие динамической обструкции ЛЖ и дисфункции МК.

• степень и распространенность гипертрофии ЛЖ, высокая чувствительность в выявлении выраженной гипертрофии ЛЖ (более 30 мм.).

При МРТ в 54% выявляется диффузная гипертрофия миокарда (8 и более сегментов), у более 1/3 пациентов обнаруживается утолщение стенок ПЖ и увеличение его массы, при вовлечении перегородочно-боковой стенки ПЖ – обструкция выводного тракта ПЖ.

Особым феноменом является «позднее накопление гадолиния» (ПНГ) при контрастной МРТ сердца. При ГКМП позднее накопление гадолиния связано с развитием миокардиального фиброза, закономерно, что более крупное ПНГ у больных с «конечной стадией» заболевания, в сравнении с пациентами с сохраненной или повышенной функцией ЛЖ.

ПНГ у пациентов с ГКМП выявляется с частотой 50-80%, составляет в среднем 10% объема ЛЖ[7].

Депозиты ПНГ преимущественно расположены в межжелудочковой перегородке, реже в свободной стенке ЛЖ и «вкрапления» в свободной стенке ПЖ.

В ряде исследований найдена зависимость между степенью фиброза (по данным ПНГ) и частотой желудочковых тахикардий при ГКМП. Возможно проведение риск стратификация больных по ВСС по критерию ПНГ, в случае, когда другие факторы риска не дают полной информации (класс *IIa*, *уровень доказательности B*).

МРТ с контрастным усилением может служить дифференциальным критерием между ГКМП и заболеваниями, проявляющимися ГЛЖ (т.н. фенокопиями ГКМП): болезнью Фабри-Андерсона, Данона и амилоидозом сердца (класс *IIa*, *уровень доказательности C*).

После проведения МРТ-исследования клиницисту важно получить следующую информацию таб. 6

Таблица 6. МРТ оценка пациента с ГКМП[7].

Морфология ЛЖ, степень и распределение гипертрофии.
Морфология ПЖ
Аппарат митрального клапана и папиллярные мышцы
Глобальная и локальная функция ЛЖ
Оценка динамической обструкции выводного тракта ЛЖ (особенно при недостаточном разрешении ЭХОКГ), выраженность и механизм развития митральной регургитации
Оценка ишемии миокарда по величине перфузии при стресс-тесте.
Позднее накопление гадолиния для оценки фиброза миокарда и диагностики фенокопий ГКМП.
Мониторинг хирургического лечения (миозектомии или септальной алкольной абляции).
Скрининг.
Топография сосудисто-желудочковых соединений.

12.4.11. Компьютерная томография (КТ) сердца.

КТ сердца с контрастным усилением в связи с возможностью проведения томографических срезов с толщиной до 0,4 мм, синхронизированных с сердечным циклом, позволяет одновременно оценить состояние коронарных артерий, наличие миокардиальных «мостиков», оценить объёмы и массу миокарда ЛЖ и ПЖ, глобальную и региональную сократимость миокарда.

КТ сердца не дает характеристику диастолической функции ЛЖ; не позволяет оценить степень миокардиального фиброза и метаболизм миокарда.

Метод применяется для оценки функции и структуры МК: передне-систолического движения передней створки МК, движение кольца МК его размер и кальцификацию, 3D-реконструкция МК; в тоже время КТ не используется для оценки динамической обструкции ЛЖ, в связи с наличием методов не связанных с воздействием ионизирующей радиации на пациента (ЭХОКГ, МРТ).

Исследование коронарной анатомии у пациентов с низкой вероятностью ИБС с целью диагностики возможного сочетания ГКМП и ИБС (класс Па, уровень доказательности С). Возможность при КТ одномоментной визуализации коронарных артерий и миокарда ЛЖ, их взаимоотношений, делает метод полезным при планировании септальной миоэктомии и септальной алкогольной аблации (таблица 7).

Таблица 7. КТ-оценка пациента с ГКМП [7].

Морфология ЛЖ у пациентов с неоднозначными результатами ЭХОКГ, при невозможности проведение МРТ (имплантированные ИКД, ЭКС)
КТ-коронароангиография
Оценка коронарной анатомии и митрального кольца перед септальной алкогольной аблацией, (обычно нет необходимости при наличии данных ЭХОКГ и МРТ).

12.4.12. Радиоизотопные исследования.

12.4.12.1 Однофотонная эмиссионная томография сердца (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT).

Ишемия, является частым явлением при ГКМП, в том числе при отсутствии ИБС. При стресс-тесте с применением SPECT у пациентов с ГКМП, при интактных субэпикардиальных коронарных артериях, выявляют «холодные» очаги накопления изотопа связанные с гипоперфузией миокарда, причины которых описаны ранее. Распространённость ишемии при ГКМП в отсутствие ИБС, достаточно высока, до 50% больных [7].

Холодные «очаги» накопления в покое, являются рубцами, часто выявляются у молодых пациентов с синкопе, ВСС, остановкой синусового узла и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом; у части пациентов они ассоциированы с большими полостными размерами ЛЖ и низкой толерантностью к физической нагрузке.

В тоже время, возможны ложноположительные результаты, связанные с избыточным накоплением радиоизотопа гипертрофированными сегментами миокарда в сравнении с нормальным миокардом, в связи, с чем последние могут расцениваться как «холодные» очаги. Существует положительная корреляция между наличием «холодных» очагов при SPECT и феноменом ПНГ при контрастной МРТ.

SPECT позволяет выявить диастолическую дисфункцию ЛЖ, гипертрофию миокарда, систолическую облитерацию полости ЛЖи оценить ФВ ЛЖ, в тоже время не может дать характеристику передне-систолического движения створки МК и величину динамической обструкции ЛЖ.

При наличии более доступных и безопасных методов визуализации сердца (ЭХОКГ, МРТ) SPECT рекомендуется для применения у пациентов с ГКМП и дискомфортом в грудной клетке и низкой вероятностью ИБС, с целью исключения ИБС (класс *IIa*, *уровень доказательности C*).

SPECT, как стресс-ЭХОКГ не применяется для диагностики «немой» ишемии у бессимптомных пациентов с ГКМП (класс *III*, *уровень доказательности C*).

12.4.12.1. Позитронная эмиссионная томография (Positron Emission Tomography, PET).

PET применяется для изучения кровоснабжения миокарда и оценки его метаболизма. В состоянии покоя, при отсутствии ИБС, PET демонстрирует у больных с ГКМП миокардиальный кровоток в абсолютных величинах равноценный здоровым индивидуумам; при применении дипиридамола отмечается значительное снижение резерва вазодилатации, преимущественно в субэндокардиальных отделах. Подобное снижение резерва вазодилатации связывают с дисфункцией микроваскулярного русла, пациенты с наиболее выраженным нарушением обладают высоким риском патологического ремоделирования ЛЖ, снижения ФВ ЛЖ и развития ХСН[2,6].

В тоже время, не рекомендуется применения PET с целью оценки микроваскулярной ишемии при ГКМП с прогностической целью (класс *III*, *уровень доказательности C*).

12.4.13. Коронароангиография (КАГ). КАГ является золотым стандартом диагностики поражений коронарных артерий. Сочетание атеросклероза коронарных артерий и ГКМП ухудшает прогноз заболевания. Частой причиной ишемии и ангинозных болей являются миокардиальные мостики. КАГ часто сочетают с проведением зондирования полостей сердца, перед процедурой алкогольной септальной аблации для изучения анатомии септальных ветвей.

КАГ и КТ-коронароангиография находят применение у пациентов с ГКМП и болью в грудной клетке со средним и высоким риском развития ИБС, особенно когда это может изменить тактику ведения пациента (класс *I*, *уровень доказательности C*)[2]. Сравнительная ценность различных методов визуализации сердца приведена в таблице 8.

Таблица 8. Сравнительная характеристика методов визуализации сердца при ГКМП [7].

Показатель	ЭХОКГ	Радиоизотопные методы	МРТ сердца	КТ сердца
Объем ЛЖ, толщина стенок.	Рекомендуется, как первоначальное исследование	Не рекомендуется	Рекомендуется, при неадекватных данных ЭХОКГ	Редко используется, только в случае если ЭХОКГ и МРТ невозможно провести.
ФВ ЛЖ и локальная сократимость	Рекомендуется, как первоначальное исследование	Не рекомендуется, если ЭХОКГ и МРТ доступны.	Рекомендуется, при неадекватных данных ЭХОКГ	Нет необходимости, при наличии данных ЭХОКГ и МРТ.
Давление наполнения ЛЖ	Рекомендуется.	Не рекомендуется, т.к. предоставляет косвенные данные.	Не рекомендуется.	Не используется для этой цели.
Давление в легочной артерии.	Рекомендуется.	Не используется для этой цели.	Не используется для этой цели.	Не используется для этой цели.
Объем ЛП и его функция	Рекомендуется.	Не используется для этой цели.	Рекомендуется, при неадекватных данных ЭХОКГ	Редко используется, только в случае если ЭХОКГ и МРТ невозможно провести.
Динамическая обструкция ЛЖ	Рекомендуется.	Не используется для этой цели.	Рекомендуется, при неадекватных данных ЭХОКГ	Не используется для этой цели.
Митральная регургитация	Рекомендуется.	Не рекомендуется.	Рекомендуется, при неадекватных данных ЭХОКГ	Не рекомендуется.
Ишемия/ИБС (при клинических показаниях)	Рассматривается, если данные радиоизотопные методы и МРТ недоступны	Рекомендуется.	В научных исследованиях.	Рекомендуется, если подозревается обструкция эпикардиальных артерий.
Метаболизм миокарда и нейротрансмиттеры.	Не используется для этой цели.	В научных исследованиях.	В научных исследованиях.	Не используется для этой цели.
Мониторинг инвазивных процедур	Рекомендуется.	Редко используется, только в случае если ЭХОКГ и МРТ невозможно провести.	Рекомендуется, при неадекватных данных ЭХОКГ	Редко используется, только в случае если ЭХОКГ и МРТ невозможно провести.
Фиброз миокарда	В научных исследованиях.	Не рекомендуется.	Рекомендуется.	Не используется для этой цели.
Скрининг	Рекомендуется.	Не рекомендуется.	Рекомендуется, при неадекватных данных ЭХОКГ	Не рекомендуется.

12.4.14. Электрофизиологическое исследование (ЭФИ). ЭФИНе показано с целью рутинной стратификации риска ВСС (класс III, уровень доказательности C)[2].

12.5. Показания для консультации специалистов:

Невролог: показаниак проведению консультации: исключение неврологического генеза синкопе.

Окулист:показания к проведению консультации: исключение неврологического генеза синкопе

Генетик: показаниак проведению консультации: выявленный семейный характер ГКМП, семейной формы синдрома WPW, ВСС.

Нефролог: показаниак проведению консультации: сочетание ГКМП с системными проявлениями амилоидоза (ХПН, нефротический синдром).

12.6. Дифференциальный диагноз с гипертрофией левого желудочка при других заболеваниях и синдромах:

12.6.1.Артериальная гипертензия.

Таблица 9. Основные диагностические критерии ГКМП и гипертрофии ЛЖ при АГ [1]

Критерий	ГКМП	АГ
Гипертрофия ЛЖ.	Преимущественно локальная	Концентрическая
Динамическая обструкция выводяного тракта ЛЖ и ПСД МК	Возможна.	Крайне редко.
Тканевая доплерография	Нарушение локальной систолической функции при сохранной глобальной систолической функции.	Нет.
Регресс ГЛЖ	Невозможен.	Возможен, при длительной и адекватной гипотензивной терапии.
Молекулярно-генетическое исследование пробанда и членов семьи.	Мутации генов саркомера, ответственных за развитие ГКМП	Нет.

12.6.2. «Спортивное сердце».

Таблица 10. Основные диагностические критерии ГКМП и «спортивного сердца»(с изменениями [1]).

Критерий	ГКМП	«Спортивное сердце»
Женский пол	Да	Нет
Семейный анамнез ГКМП, ВСС.	Да	Нет
Молекулярно-генетическое исследование пробанда и членов семьи.	Мутации Да генов ответственных за развитие ГКМП	Нет
Толщина стенки ЛЖ 13 мм и более.	Да	Нет
Асимметричный характер гипертрофии	Да	Нет
Полость ЛЖ <45 мм.	Да	Нет
Полость ЛЖ >55 мм.	Нет	Да
Регресс гипертрофии ЛЖ после прекращения тренировок (лучше по данным МРТ)	Нет	Да
Пиковое потребление кислорода при кардиореспираторном стресс-тесте (peak $\dot{V}O_2$) более 50 мл (кг·мин) (120% от должных величин)	Нет	Да
Наличие локальной систолической дисфункции при тканевой доплерографии.	Да	Нет

12.6.3. Болезнь Фабри-Андерсона.

Таблица 11. Основные диагностические критерии ГКМП и болезни Фабри-Андерсона (по [10] с изменениями).

Критерий	ГКМП	Болезнь Фабри-Андерсона*
Тип наследования.	Аутосомно-доминантный с разной степенью пенетрантности гена (семейный характер).	Сцепленный с X-хромосомой (семейный характер).
Пол	Нет половой зависимости	Болеют мужчины, женщины - крайне редко, только гомозиготы
Нейропатическая боль.	Нет.	Постоянные или рецидивирующие боли, с началом в раннем возрасте, в конечностях, требует применение анальгетиков, антиконвульсантов и опиатов
Поражение ЖКТ	Нет.	Рвота, диарея, потеря веса и кахексия.

Поражение почек.	Нет.	В 30% случаев протеинурия с 10-20 лет, в финале заболевания часто требуется трансплантация почек.
Ангиокератомы.	Нет	Небольшие и безболезненные папулы, преимущественной локализацией на бедрах, передней брюшной стенке, ягодицах, в паху.
Деменция	Нет.	В 71% случаев.
Глухота.	Нет.	Сенсоневральная глухота.
Сниженное потоотделение.	Нет.	Да.
Гипертрофия миокарда.	Чаще локальная	Концентрического характера
Концентрация альфа-галактозидазы А в крови.	Нормальная концентрация.	Снижена, у женщин может быть нормальная концентрация.
Молекулярно-генетическое исследование пробанда и членов семьи.	Мутации генов ответственных за развитие ГКМП	Мутация гена альфа-галактозидазы А.

*атипичная форма болезни Фабри-Андерсона, манифестирует позже, может иметь малосимптомную клиническую картину и гипертрофию ЛЖ.

12.6.4. Болезнь Данона (LAMP2-кардиопатия).

Таблица 12. Основные диагностические критерии ГКМП и болезни Данона (с изменениями [11]).

Критерий	ГКМП	Болезнь Данона*
Тип наследования.	Аутосомно-доминантный с разной степенью пенетрантности гена (семейный характер).	Рецессивный, сцепленный с X-хромосомой (семейный характер).
Пол	Нет половой зависимости	Болеют мужчины, женщины – редко или более легкое течение заболевания.
Время дебюта заболевания	Различное.	7-15 лет.

Гипертрофия миокарда	Различная степень гипертрофии миокарда, в т.ч. с обструкцией ЛЖ.	Симметричная, диффузная гипертрофия, толщина стенки ЛЖ 29-65 мм, часто с динамической обструкцией выводного тракта ЛЖ.
ЭКГ	Вольтажные признаки ГЛЖ с косонисходящей депрессией ST и глубокими отрицательными зубцами T	Часто синдром WPW. Максимальный вольтаж зубцов Rv левых грудных отведениях 15-145 ммглубокими негативными зубцами T 10-30 мм.
Ферменты плазмы.	В норме.	Бессимптомное повышение концентрации АСТ и КФК.
Молекулярно-генетическое исследование пробанда и членов семьи.	Мутации генов ответственных за развитие ГКМП	Мутации гена LAMP2

*описанакардиальная форма болезни Данона, без периферической миопатии, слабоумия, пигментной дегенерации сетчатки.

12.6.5. Семейная форма WPW-синдрома (PRKAG2-кардиопатия)

Таблица 13. Основные диагностические критерии ГКМП и семейной формы WPW - синдрома (с изменениями [12-13]).

Критерий	ГКМП	Семейная форма WPW-синдрома
Гипертрофия миокарда	Различные типы гипертрофии миокарда, в том числе с динамической обструкцией ЛЖ.	Различные типы гипертрофии миокарда, динамическая обструкция ЛЖ развивается редко.
ЭКГ	Гипертрофия ЛЖ, нарушение реполяризации. Редко встречаются нарушения проводимости и предвозбуждения желудочков.	Синдром WPW или укороченного PQ. CCCU с пароксизмальной ФП или суправентрикулярной тахикардией; брадикардия и хронотропная недостаточность. Блокада правой или левой ножки пучка Гиса, AV-блокада Прогрессирующее течение нарушений проводимости.
Миопатия.	Нет.	Часто миалгии после физической нагрузки.
Молекулярно-генетическое исследование пробанда и членов семьи.	Мутации генов ответственных за развитие ГКМП	Мутации гена PRKAG2

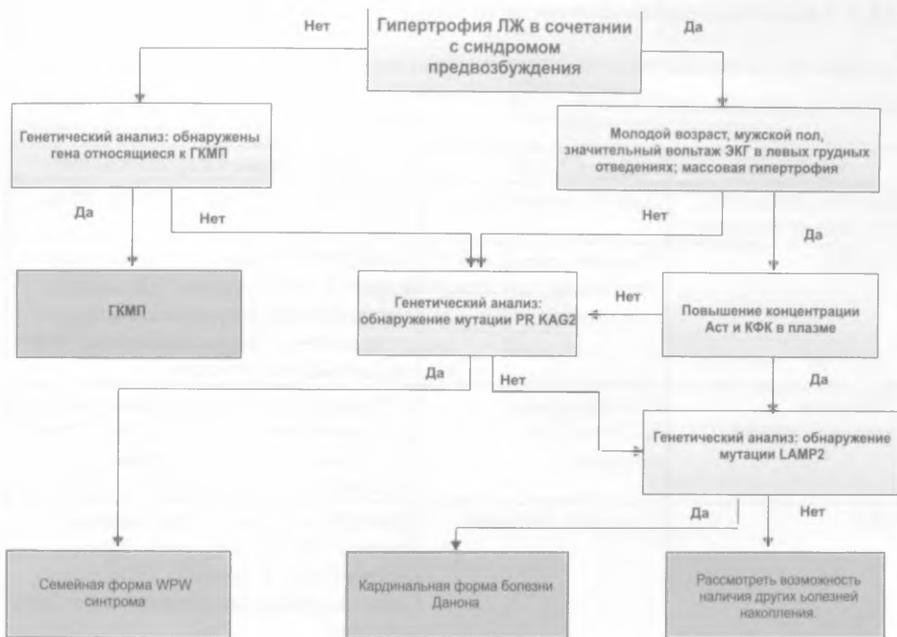


Рисунок 1. Дифференциальный диагноз ГКМП и её фенокопий ([1] с изменениями).

12.6.6. Митохондриальная кардиопатия

Таблица 14. Основные диагностические критерии ГКМП и митохондриальных заболеваний (с изменениями [9]).

Критерий	ГКМП	Митохондриальные кардиопатия
Наследование, семейный характер	Да.	Наследуются по материнской линии.
Лабораторные показатели	Не изменены.	Возможно повышение концентрации лактата, пирувата, КФК.
Молекулярно-генетическое исследованиепробанда и членов семьи.	Мутации генов ответственных за развитие ГКМП	Мутации генов митохондрий.
Биопсия скелетной мышцы	Не изменены	«Рванные мышечные волокна»
Показатели кардиореспираторного стресс-теста		
Отношение изменений сердечного выброса к потреблению кислорода ($\Delta Q/\Delta V_{O_2}$)	≈ 5	≥ 7
% от предсказанного максимального потребления кислорода (peak V_{O_2})	<100% (зависит от ФК ХСН)	<75%
Вентиляционное отношение по кислороду (peak VE/V_{O_2})	≈ 40	>50

12.6.7. Амилоидоз сердца (амилоидная кардиопатия)

Таблица 15. Основные диагностические критерии ГКМП и амилоидной кардиопатии (с изменениями [14,15]).

Критерий	ГКМП	Амилоидная кардиопатия
Наследственность, семейный анамнез.	Прослеживается.	Нет, при приобретенных формах.
ЭХОКГ	Стенки сердца утолщены, но однородны.	Концентрическое утолщение миокарда, с вовлечением ПЖ; гранулярная неоднородность миокарда; утолщение створок клапанов; биатриальная дилатация.
Тканевая доплерография	Сегментарная дисфункция миокарда.	Сегментарная дисфункция миокарда, снижение скорости движения базальных отделов в сравнении с движением апикального отдела.
ЭКГ	Высокий вольтаж	Низкий вольтаж в отведениях конечностей (<5 мм), отсутствие роста зубца R грудных отведениях (псевдорубцовые изменения) в 50% случаев. AV-блокада 1-3 степени, неспецифические нарушения проводимости, БЛНПГ. Фибрилляция/трепетание предсердий, ЖТ.
Почки	В норме.	Протеинурия, нефротический синдром, ХПН.
ЖКТ	В норме.	Макроглоссия, тошнота, рвота, диарея, кахексия, гепатомегалия, повышение трансаминаз
Кровь.	В норме.	Геморрагический синдром (периорбитальные кровоизлияния, желудочно-кишечные кровотечения) ускоренное СОЭ
Биопсия слизистой оболочки десны и прямой кишки с окраской Конго красным.	В норме.	Отложение амилоида
Электрофорез белков плазмы	В норме.	M-градиент.
Позднее накопление гадолиния при контрастной МРТ сердца	В виде вкраплений в области МЖП и свободной стенки ЛЖ, ПЖ, в сегментах с выраженной гипертрофией.	В субэндокардиальных отделах.

Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -DPD	Отрицательный результат.	Выявление кардиальных и экстракардиальных депозитов амилоида.
Молекулярно-генетическое исследование пробанда и членов семьи.	Мутации генов ответственных за развитие ГКМП	Мутации ответственные за наследственные формы амилоидоза.
Биопсия миокарда.	Гипертрофия и дезорганизация миофибрилл, зоны фиброза миокарда.	Отложение амилоида
Течение ХСН.	В зависимости от клинической формы.	Быстропрогрессирующее течение, резистентность к медикаментозной терапии.

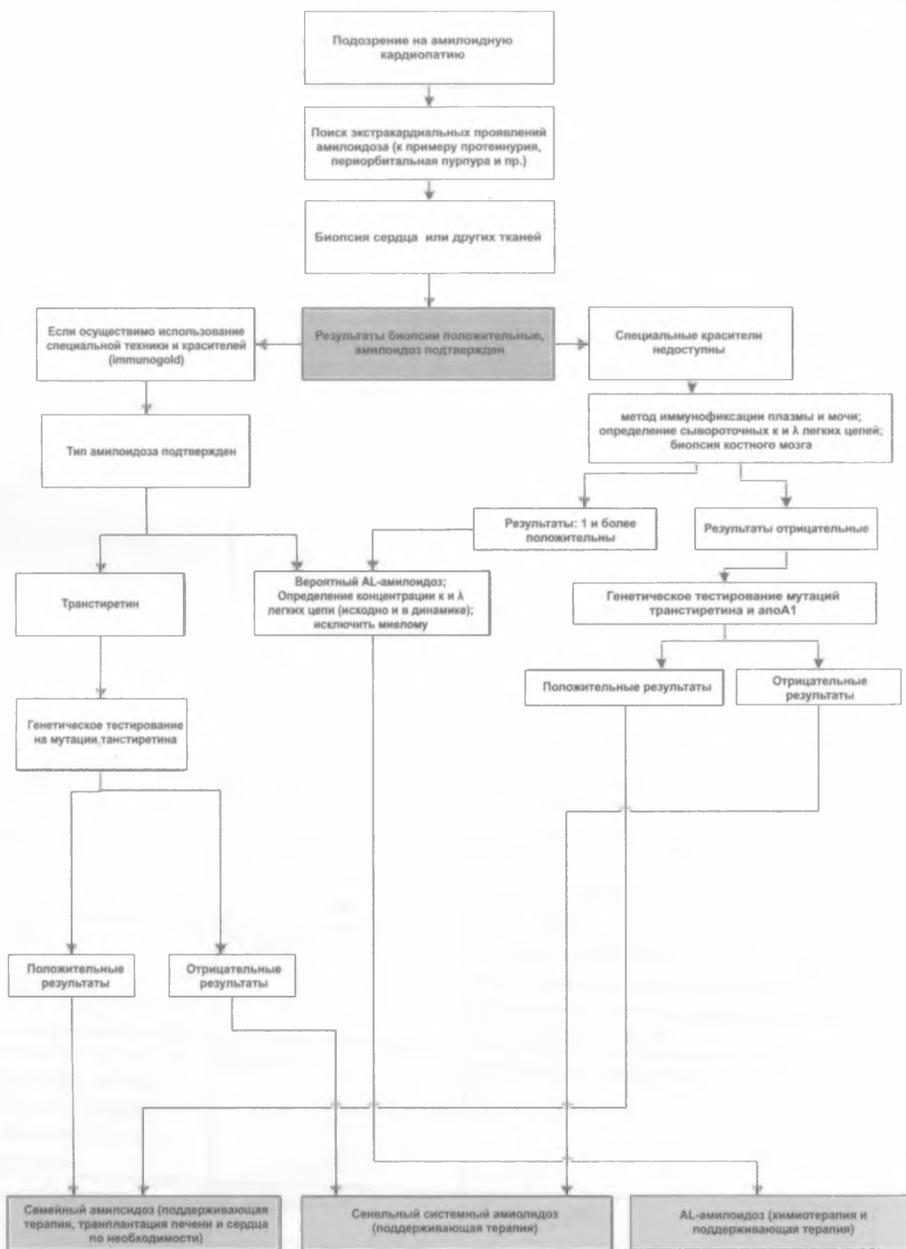


Рисунок 2. Дифференциальная диагностика амилоидной кардиопатии [16]

13. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

Основные мероприятия:

- Общий анализ крови (ОАК) и мочи (ОАМ).

- Биохимический анализ крови: общий холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой и высокой плотности, общий белок, мочеви́на, креатинин, общий и прямой билирубин, глюкоза, электролиты (калий, натрий, хлор);
- ЭКГ 12-канальное.
- Тест с 6-минутной ходьбой.
- Трансторакальная ЭХОКГ покоя, с проведением пробы Вальсальвы при градиенте давления в ЛЖ менее 30 мм.рт.ст.
- Стресс-тест с физической нагрузкой (тредмилл или ВЭМ) под ЭКГ-контролем.
- Суточное мониторирование ЭКГ.
- Генеалогический анализ.

Дополнительные мероприятия:

- Транспищеводная ЭХОКГ.
- Контрастная ЭХОКГ.
- Стресс-ЭХОКГ.
- Тканевая доплерография.
- Кардиореспираторный стресс-тест.
- МРТ сердца, в т.ч. с контрастированием.
- ПЕТ
- СПЕСТ
- КАГ.
- КТ-сердца и КТ-коронароангиография.
- Зондирование полостей сердца.
- Биопсия слизистой оболочки десны и прямой кишки, подкожной клетчатки передней брюшной стенки с окраской Конго красным, и осмотром в поляризованном свете, применение красителя immunogold.
- Биопсия скелетной мышцы.
- Эндомиокардиальная биопсия.
- Электрофорез белков плазмы.
- Определение концентрации легких κ и λ цепей иммуноглобулинов.
- Метод иммунофиксации.
- Молекулярно-генетическое исследование пробанда и членов семьи на мутации генов саркомера, относящихся к ГКМП,
- Молекулярно-генетическое исследование генов фенокопий ГКМП (PRKAG2, LAMP2, альфа-галактозидазы А), наследственных форм амилоидоза (транстиретина, джелсолина, апоА1) и митохондриальных миопатий.

14. Цели лечения:

Общие: повышение толерантности к физической нагрузке, снижение риска развития ВСС, профилактика ХСН.

Дополнительные:

при обструктивной форме ГКМП: снижение градиента давления в ЛЖ менее 30 мм.рт.ст., улучшение диастолической релаксации ЛЖ.

При ГКМП осложненной пароксизмальной ФП: купирование пароксизма, снижение частоты пароксизмов ФП, максимально возможное сохранение синусового ритма;

при персистирующей ФП: достижение нормокардии, снижение риска системных эмболии.

При «конечной стадии»: уменьшение отёчного синдрома, снижение ФК ХСН, снижение риска системных эмболии.

15. Тактика лечения:

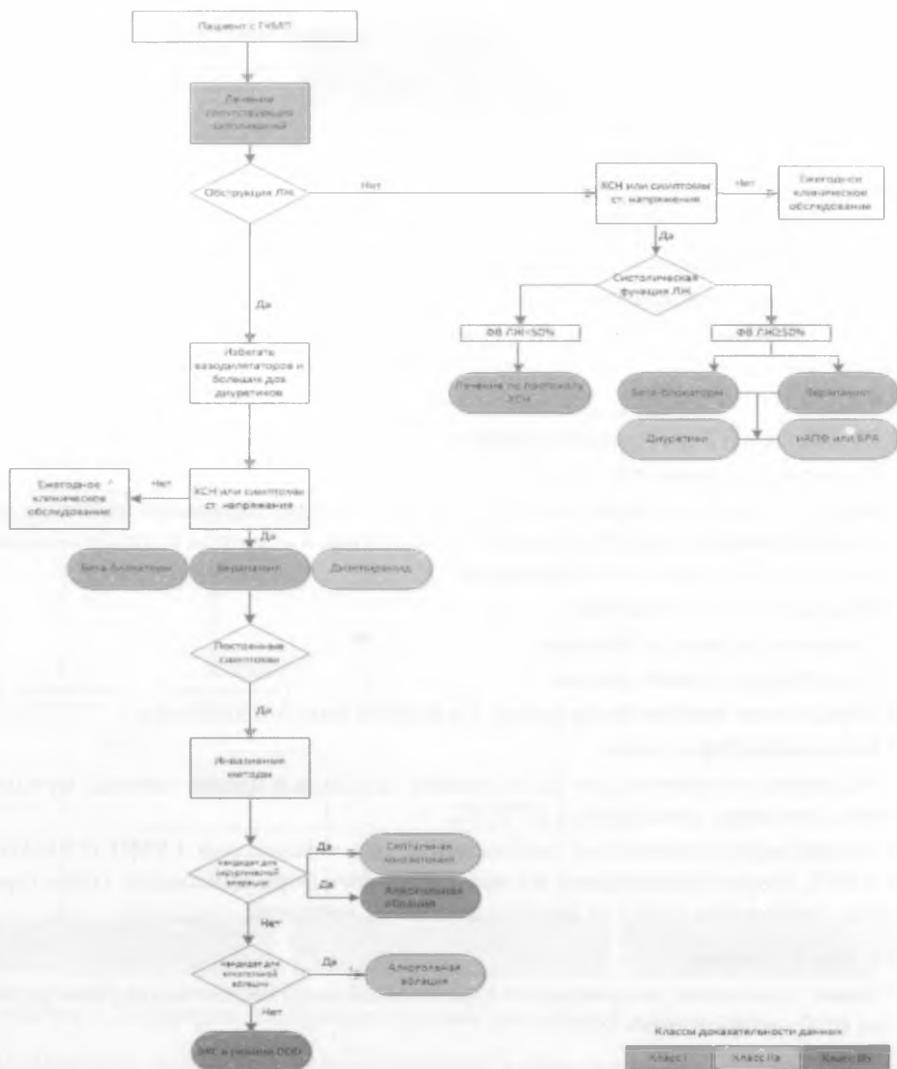


Рисунок 3. Тактика лечения больных с ГКМП [2]

15.1. Диета и немедикаментозное лечение.

Диета. Диета у асимптомных пациентов с ГКМП, не имеет значительных ограничений, но должна быть направлена на поддержание массы тела или её снижение при ожирении, коррекции дислипидемии и АГ.

Наиболее оптимальной диетой, удовлетворяющей этим условиям является диета DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension), предложенная Национальным институтом сердца, легких и крови (США). Калорийность диеты составляет от 1600 до 3100 ккал в сутки.

В диете DASH потребление жиров (при калорийности 2100 ккал/сут) составляет 27%, насыщенных жиров 6%, белков 18% , углеводов 55% от суточного калоража пищи; содержание холестерина 150 мг/сут, натрия хлорида 2 300 мг/сут, калия 4 700 мг/сут, кальция 1 250 мг/сут, магния 500 мг/сут, пищевых волокон 30 г/сут. [17], что, в целом, соответствует диетическим рекомендациям ESC/АНА.

Физическая активность. Асимптомным пациентам с ГКМП рекомендуются аэробные физические нагрузки низкой интенсивности, как часть здорового образа жизни (класс *IIa*, уровень доказательности *C*).

В 35% случаев ГКМП является причиной ВСС у молодых спортсменов участвующих в соревнованиях [18], поэтому закономерны ограничения в соревновательном спорте с высокой интенсивностью физических нагрузок, в тоже время нет ограничений для занятия спортом с низкой интенсивностью физических нагрузок (класс *IIa*, уровень доказательности *C*), таблица 16.

Таблица 16. Рекомендации по физической (не соревновательной) активности при ГКМП [2].

Уровень интенсивности нагрузок	Вид спорта	Шкала интенсивности *
Высокий	Баскетбол (малый корт)	0
	Баскетбол (большой корт)	0
	Бодибилдинг†	1
	Гимнастика	2
	Хоккей на льду†	0
	Ракетбол\сквош	0
	Лазанье по скалам†	1
	Бег (спринт)	0
	Катание на лыжах (с горы) †	2
	Катание на лыжах (по пересеченной местности)	2
	Футбол	0
	Теннис (одиночный)	0
	Американский футбол	1
	Виндсёрфинг§	1

Средний	Бейсбол\софтбол	2
	Езда на велосипеде	4
	Пеший туризм	3
	Пеший туризм на небольшие расстояния	4
	Езда на мотоцикле†	3
	Бег	3
	Плавание на парусной яхте§	3
	Сёрфинг§	2
	Плавание (на расстояние) §	5
	Теннис (двойной)	4
	Тредмилл\велотренажёр	5
	Поднятие тяжестей (не на тренажере) † #	1
Низкий	Боулинг	5
	Быстрая ходьба	5
	Гольф	5
	Езда на лошади†	3
	Подводное плавание (с аквалангом) §	0
	Катание на коньках¶	5
	Подводное плавание (с дыхательной трубкой) §	5
	Поднятие тяжестей (на тренажере)	5

*Показатель шкалы интенсивности физической нагрузки: 0-1 баллов - запрещено или не рекомендуется; 2-3 баллов - индивидуальный подход к выбору, зависит от клинического состояния пациента; 4-5баллов - разрешено. Градация соответствует эквиваленту физической нагрузки >6 MET, 4-6 MET, <4 MET

† потенциально травматичные виды спорта, их выбор рассматривается в индивидуальном порядке, с учетом возможности потери сознания пациентом.

§ нужно учитывать возможность потери сознания при выполнении водных видов спорта, выбор с учетом клинического профиля пациента.

существует потенциальный риск травмы, связанной с возможностью потери сознания при выполнении упражнения «жим лежа»; в тоже время рекомендации значительно отличаются от рекомендации относительно упражнений по поднятию тяжестей на тренажере (фиксированное отягощение).

индивидуальная спортивная активность, не связанная с командной игрой в хоккей.

В общем плане физической активности следует придерживаться следующих рекомендаций(с изменениями, [19]):

- исключить «взрывную» двигательную активность, резкие ускорения и замедление движения за короткое время или на короткой дистанции (провоцирование возникновения тахикардитий).

- исключить занятие спортом в неблагоприятных условия окружающей среды: повышенной или пониженной температуры, повышенной влажности, сильном ветре (риск развития дегидратации и усиления обструкции выводяного тракта ЛЖ, НРАД).

- исключать систематическое и прогрессивное тренировочное процесса, направленное на достижение более высокого спортивного результата.
- избегать более длительных или интенсивных занятий спортом, чем необходимо для целей активного отдыха или поддержания хорошей физической формы.
- отдавать предпочтение индивидуальным занятиям спортом, а не групповым, особенно соревновательного характера (эмоциональный стресс, провокация развития синкопе и аритмий).
- избегать видов спорта требующих постоянного контроля сознания за своими действиями или окружающей средой (тренировка со свободными отягощениями, подводное плавание, езда на автотранспорте, животных).

15.2. Лечение отдельных групп пациентов

15.2.1. Бессимптомные пациенты.

Сопутствующая патология (сахарный диабет, АГ, дислипидемия, ожирение), может вносить вклад в развитие атеросклероза эпикардиальных артерий, что на фоне ишемии микроциркуляторного генеза свойственного ГКМП, усиливает неблагоприятный прогноз заболевания и требует своей коррекции(класс *I*, *уровень доказательности C*).

Высокие дозы диуретиков уменьшают преднагрузку, тем самым усиливая динамическую обструкцию ЛЖ. Препараты с преимущественным вазодилатирующим эффектом (иАПФ, БРА, антагонисты ионов кальция дигидропиридинового ряда) способны усилить проявления синкопе в форме НРАД, так и неконтролируемой гипотензии. Возникновение гипотензии связано с вазодилатацией на фоне обструкции ЛЖ и ограниченного сердечного выброса, что недостаточно для поддержания адекватного системного АД. Поэтому у пациентов с явной или латентной обструкцией ЛЖ, несмотря на выраженность симптомов, применение больших доз диуретиков и вазодилататоров является потенциально опасным (класс *III*, *уровень доказательности C*).

Отсутствуют данные относительно влияния БАБ и антагонистов кальция на клинический прогноз у бессимптомных больных с ГКМП, вне зависимости от наличия или отсутствия обструкции ЛЖ, поэтому их применение не рекомендуется (класс *Ib*, *уровень доказательности C*).

Бессимптомным больным, с нормальной толерантностью к физической нагрузке (т.е. без ХСН), вне зависимости от выраженности обструкции ЛЖ непоказана хирургическая коррекция (септальная миэктомия или алкогольная абляция)(класс *III*, *уровень доказательности C*).

15.2.2. Пациенты с симптомами и сохранной или повышенной фракцией выброса левого желудочка.

15.2.2.1. Лекарственная терапия.

Бета-адреноблокаторы. БАБ показаны всем взрослым пациентам с ГКМП, вне зависимости от наличия или отсутствия обструкции ЛЖ, с клиникой одышки и стенокардии напряжения (класс *I*, уровень доказательности *B*). Необходимо соблюдать предосторожность у пациентов с синусовой брадикардией и выраженными нарушениями проводимости.

Если небольшие дозы БАБ неэффективны в купировании симптомов (стенокардии и одышки) необходимо титровать дозу до ЧСС покоя менее 60-65 уд/мин и максимально разрешённой дозы препаратов.

БАБ можно применять у детей и подростков в лечении стенокардии и одышки, в условиях тщательного мониторинга побочного действия: депрессии, усталости, нарушений процесса обучения (класс *IIb*, уровень доказательности *C*).

Таблица 17. Фармакокинетика основных бета-адреноблокаторов [].

Препарат	Период полувыведения из сыворотки, ч.	Орган элиминации	Стандартные дозы при стенокардии.	Максимально разрешённые дозы
Пропранолол	1-6	Печень.	40-80 мг 2 раза в день	320 мг/сут
Атенолол	6-7	Почки.	50-100 мг 1 раз в день	200 мг/сут
Бисопролол	9-12	Печень, почки.	2,5-5 мг 1 раз в день	20 мг/сут
Метопролол	3-7	Печень.	50-200 мг 2 раза в день. пролонгированная форма: 50-200 мг 1 раз в день.	400 мг/сут
Карведиолол	6	Печень.	12,5-25 мг 2 раза в день	50 мг 2 раза в день

Антагонисты кальция. При наличии противопоказаний, побочных эффектов или непереносимости БАБ рекомендуется использование верапамила, вне зависимости от наличия или отсутствия обструкции ЛЖ. Лечение начинается с минимальных дозировок и достижением целевой дозы 480 мг/сут.

Верапамил применяется с осторожностью при синусовой брадикардии, выраженной ХСН и высоком давлении в полости ЛЖ.(класс *I*, уровень доказательности *B*). Верапамил потенциально опасен у пациентов с обструктивной ГКМП в связи с риском развитием гипотензии и выраженной одышки в покое (класс *III*, уровень доказательности *C*).

Пациентам с непереносимостью верапамила, возможно назначение дилтиазема (класс *IIb*, уровень доказательности *C*).

Таблица 18. Фармакокинетика антагонистов кальция недигидропиридинового ряда [1].

Препарат	Период полувыведения из сыворотки, ч.	Орган элиминации	Стандартные дозы при стенокардии.	Максимально разрешенные дозы
Верапамил, обычные таблетки		75% почки, 25% ЖКТ.	начальная доза 40-80 мг 3 раза день. поддерживающая 180-480 мг в 2-3 приема.	480 мг/сут
Верапамил, таблетки пролонгированного высвобождения	5-12 часов.		120-240 мг в 1-2 раза в день	
Дилтиазем, обычные таблетки	5-7 часов.	Почки.	12-360 мг в 3-4 приема в день	200 мг/сут

Дигидропиридиновые АК, могут быть потенциально опасными у пациентов с ГКМП, с явной или латентной обструкцией ЛЖ (класс III, уровень доказательности C).

Дизопирамид. Возможная комбинация дизопирамида с БАБ или АК влечении симптомов (одышка или стенокардия) в случае неэффективности монотерапии БАБ или АК

Монотерапия дизопирамидом ГКМП с ФП, без сочетания с БАБ или верапамилем, опасна, вследствие способности дизопирамида ускорять АВ-проводимость, там самым увеличивая ЧСС (класс III, уровень доказательности B).

Таблица 19. Фармакокинетика дизопирамида [1].

Препарат	Период полувыведения из сыворотки, ч.	Орган элиминации	Стандартные дозы при стенокардии.	Максимально разрешенные дозы
Дизопирамид капсулы	4-10		Нагрузочная доза 300 мг, однократно. Поддерживающая доза 100-200 мг. Каждые 6 часов.	
Дизопирамид таблетки пролонгированного высвобождения	6,9-16,4		300 мг каждые 12 часов.	

Диуретики. Возможна комбинация оральных диуретиков с БАБ или верапамилом, или их комбинации, в лечении пациентов с необструктивной ГКМП, при неэффективности последних и персистирующей одышкой (класс *IIa*, *уровень доказательности C*).

Возможно назначение с осторожностью оральных диуретиков у пациентов с обструктивной ГКМП и одышкой, несмотря на применение БАБ и верапамила, или их комбинации (класс *IIb*, *уровень доказательности C*).

Вазоконстрикторы и инотропные стимуляторы. Внутривенное применение фенилэфрина (мезатона), или других «чистых» вазоконстрикторов, возможно при острой гипотензии у пациентов с обструктивной ГКМП, при неэффективности инфузионной терапии (класс *I*, *уровень доказательности B*).

Добутамин, допамин, норэпинефрин, и другие в/в препараты с положительным инотропным эффектом, потенциально опасны в лечении острой гипотензии у пациентов с обструктивной ГКМП (класс *III*, *уровень доказательности B*).

Ингибиторы АПФ и БРА. Безопасность иАПФ и БРА у пациентов с обструкцией или латентной обструкции при ГКМП, при сохранной систолической функцией ЛЖ, в лечении одышки и стенокардии не доказана. Применение данных групп препаратов должно быть ограничено (класс *IIb*, *уровень доказательности C*).

Дигиталис. Дигиталис у пациентов с ГКМП в лечении одышки при отсутствии ФП, потенциально опасен (класс *III*, *уровень доказательности B*).

15.2.2.2. Процедура септальной редукции

Септальная редукция (хирургическая миоэктомия или катетерная абляция) должна быть проведена опытным оператором*, в рамках комплексной клинической программы по ГКМП, для лечения пациентов с рефрактерными к медикаментозной терапии симптомами и обструкцией ЛЖ (класс *I*, *уровень доказательности C*).

*опытный оператор - это индивидуальный оператор с объёмом 20 проведенных вмешательств, или оператор, работающих в рамках программы по ГКМП, с опытом в 50 проведенных процедур.

Септальная редукция не должна проводиться у бессимптомных взрослых пациентов, пациентов с нормальной толерантностью к физической нагрузке или у которых симптомы хорошо контролируются оптимальной медикаментозной терапией (класс *III*, *уровень доказательности C*).

Септальная редукция не должна проводиться изолированно, вне длительного периода наблюдения и мультидисциплинарного подхода к лечению данной категории пациентов (класс *III*, *уровень доказательности C*).

Показания к септальной редукции:

- Клинические: выраженная одышка или грудная боль, соответствующая III-IVФК, или другие симптомы (синкопе, пресинкопе), значительно влияющие на повседневную активность, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию.
- Гемодинамические: градиент давления в выводящем тракте ЛЖ, в покое или при провокации, более 50 мм.рт.ст., связанный с гипертрофией МЖП или передне-систолическим движением створки МК (ПСД МК).

• Анатомические: зона септальной гипетрофии доступна для безопасного и эффективного оперативного вмешательства, проводимого данным оператором.

Протезирование МК с целью уменьшения обструкции ВТ ЛЖ не показано пациентам для которых ХСМ является методом выбора (класс *IIa*, *уровень доказательности C*).

15.2.2.3. Электрокардиостимуляция

Электрокардиостимуляция не показана бессимптомным пациентам с ГКМП и пациентам с симптомамиконтролируемыми медикаментозной терапией (класс *III*, *уровень доказательности C*).

Электрокардиостимуляция не является методом выбора, для пациентов с медикаментозной рефрактерностью и обструкцией ВТ ЛЖ, для которых септальная редукция является оптимальной процедурой (класс *III*, *уровень доказательности C*).

У пациентов с ранее имплантированным 2-х камерным электрокардиостимулятором (ЭКС), возможно проведение пробной 2-х камерной AV- электрокардиостимуляции (из верхушки правого желудочка), с целью уменьшения симптомов связанных с обструкцией ВТ ЛЖ (класс *IIa* *уровень доказательности B*).

Постоянная электрокардиостимуляция, может рассматриваться как метод лечения, для пациентов с медикаментозной рефрактерностью и обструкцией ВТ ЛЖ, не являющихся кандидатами для процедуры септальной редукции (класс *IIIb*, *уровень доказательности B*).

15.2.3. Пациенты с симптомами и со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ $\leq 50\%$).

Пациенты с необструктивной ГКМП и сниженной фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ $\leq 50\%$) должны получать лечение согласно принципам доказательной медицины для лечения ХСН, включая иАПФ, БРА, БАБ и другие необходимые медикаменты (класс *I*, *уровень доказательности B*). Следует рассмотреть остальные причины развития систолической дисфункции ЛЖ, включая ИБС (класс *I*, *уровень доказательности C*).

Имплантируемый КВД, следует рассмотреть как метод лечения, у пациентов с «конечной стадией» необструктивной ГКМП (ХСН III-IVФК и ФВ ЛЖ $\leq 50\%$), при отсутствии других показаний к имплантации КВД (класс *IIIb*, *уровень доказательности C*).

Пациентам с ГКМП и сниженной ФВ ЛЖ, следует пересмотреть назначение препаратов с кардиодепрессивным эффектом (БАБ, верапамил, дизопирамид), возможно прекратить лечение ими (класс *IIIb*, *уровень доказательности C*).

Отбор реципиентов для трансплантации сердца.

Пациентов с «конечной стадией» необструктивной ГКМП и неэффективности других методов лечения, следует рассмотреть в качестве кандидатов для трансплантации сердца (класс *I*, *уровень доказательности B*).

Симптомные дети с ГКМП и рестриктивной физиологией, которые не являются подходящими кандидатами для других методов лечения, следует рассмотреть в качестве кандидатов для трансплантации сердца (класс *I*, *уровень доказательности B*).

Трансплантация сердца не показана пациентам с ГКМП и умеренно выраженными симптомами (класс *III*, уровень доказательности *C*).

15.2.4. Профилактика внезапной сердечной смерти.

Все пациенты должны пройти стратификацию по наличию следующих факторов риска ВСС (класс *I*, уровень доказательности *B*):

- Фибрилляция желудочков или устойчивая желудочковая тахикардия, ВСС в анамнезе, или имплантации КВД по поводу желудочковых тахиаритмий.
- Семейный анамнез ВСС, включая имплантацию КВД по поводу желудочковых тахиаритмий.
- Синкопе
- Документированная НУЖТ (3 и более желудочковых комплексов, при ЧСС более 120 уд/мин).
- Максимальная толщина стенки ЛЖ ≥ 30 мм.
- НРАД (класс *IIa*, уровень доказательности *B*).

Дополнительные факторы риска, для пациентов, которые имеют пограничные значения основных факторов риска ВСС:

- Позднее накопление гадолиния (класс *IIb*, уровень доказательности *C*).
- Двойная или комбинированная мутация относящаяся к ГКМП (класс *IIb*, уровень доказательности *C*).
- Наличие обструкции ВТ ЛЖ (класс *IIb*, уровень доказательности *B*).

ЭФИ не применимо для рутинной риск-стратификации по ВСС пациентов с ГКМП (класс *III*, уровень доказательности *C*).

15.2.4.1. Отбор пациентов для имплантации КВД.

Имплантация КВД рекомендуется в следующих случаях:

- Всем пациентам с ГКМП и документированной остановкой сердца, фибрилляцией желудочков и гемодинамически значимой желудочковой тахикардией (ЖТ) (класс *I*, уровень доказательности *B*).
- ВСС, предположительно связанная с ГКМП, у 1 и более родственника первой линии родства (класс *IIa*, уровень доказательности *C*)
- Максимальная толщина стенки ЛЖ ≥ 30 мм (класс *IIa*, уровень доказательности *C*)
- Один и более случаев необъяснимых синкопе в анамнезе (класс *IIa*, уровень доказательности *C*)
- У детей в с высоким риском ВСС (необъяснимое синкопе, значительная гипертрофия ЛЖ, семейный анамнез ВСС), принимая во внимание высокий риск осложнений длительной (пожизненной) терапии имплантированными КВД (класс *IIa*, уровень доказательности *C*)

Имплантация КВД может быть полезной (класс *IIa*, уровень доказательности *C*):

- Участи пациентов с НУЖТ (особенно младше 30 лет) при наличии других основных или дополнительных факторов риска.
- У пациентов с НРАД при наличии основных или дополнительных факторов риска.

Значение КВД неясно в следующих случаях (класс *IIb*, уровень доказательности *C*):

- Наличии изолированной НУЖТ при отсутствии других факторов риска.
- НРАД при отсутствии других факторов риска, особенно обструкции ВТ ЛЖ.

Имплантация КВД вредна (класс *III*, уровень доказательности *C*):

- Как рутинная стратегия, без учета наличия факторов риска.
- Для спортсменов с ГКМП, с целью получения разрешения для участия в соревнованиях.
- Для генотип позитивных\фенотип негативных индивидуумов (рисунок 4).

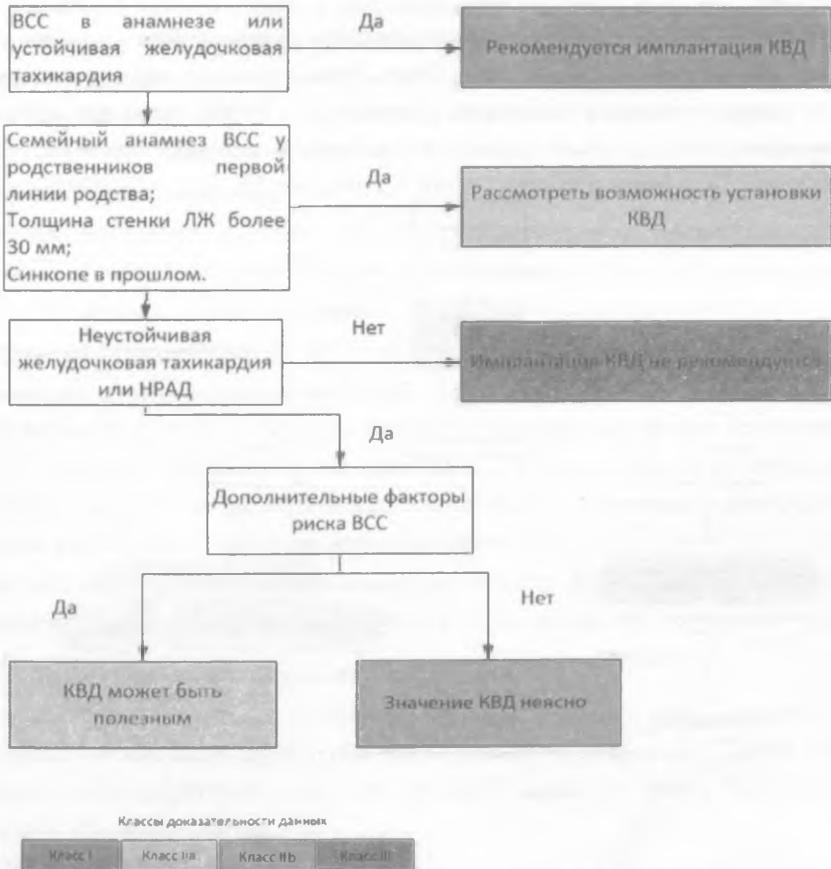


Рисунок 4. Риск-стратификация пациентов с ГКМП и показания к имплантации КВД.

15.2.5. Ведение пациентов с ГКМП и фибрилляцией предсердий.

Антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К с МНО 2-3 ед. показана всем пациентам с ГКМП в сочетании с пароксизмальной, хронической и персистирующей ФП (класс *I*, уровень доказательности *C*).

Контроль ЧСС может потребовать применение больших доз БАБ и недигидропиридиновых АК (класс I, уровень доказательности C).

Дизопирамид (в комбинации с БАБ и недигидропиридиновыми АК) и амиодарон являются препаратами выбора для контроля ритма при ГКМП с ФП (класс IIa, уровень доказательности B).

Радиочастотная абляция (РЧА), эффективный метод лечения для пациентов с рефрактерными симптомами или непереносимостью антиаритмических средств (класс IIa, уровень доказательности B).

Процедура Mazes закрытием ушка ЛП является методом выбора у пациентов с ГКМП и ФП, как часть операции септальной миоэктомии или изолированная операция у определённой группы пациентов (класс IIa, уровень доказательности C).

Соталол, дронадарон, дофетилид могут быть рассмотрены в качестве альтернативных антиаритмических препаратов у пациентов с ГКМП, особенно при имплантированном КВД, однако клинических данных в настоящее время недостаточно (класс IIb, уровень доказательности C) (рисунок 5).

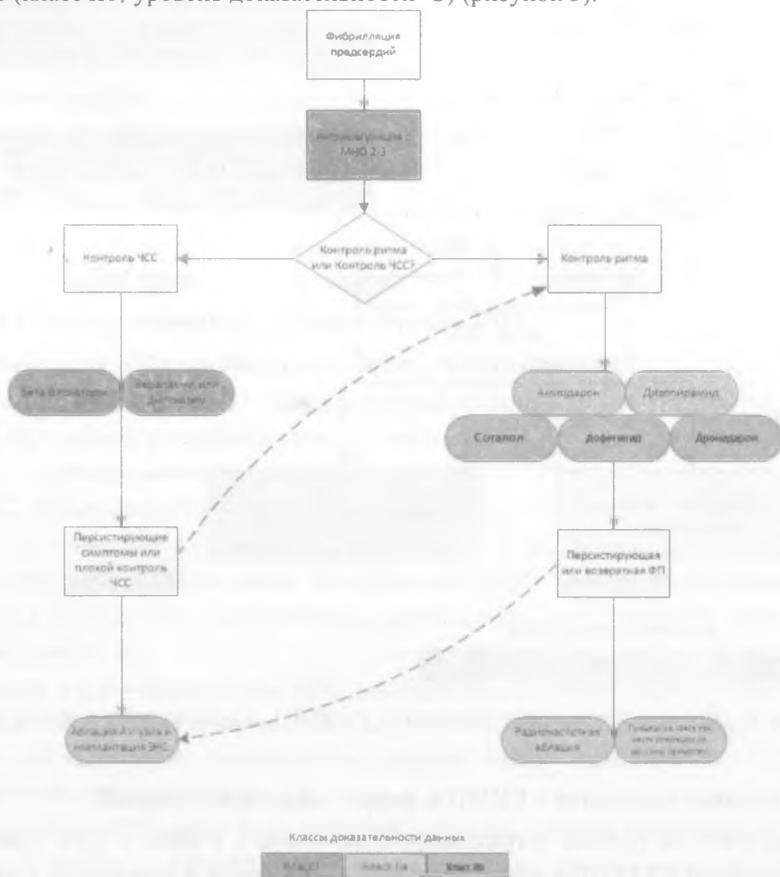


Рисунок 5. Лечение пациентов с ГКМП и ФП.

Беременность при ГКМП.

Планирование беременности.

Для будущих родителей, один из которых страдает ГКМП, рекомендуется генетическое консультирование до планируемой беременности (класс *I*, уровень доказательности *C*).

Диагноз ГКМП у бессимптомных женщин не является противопоказанием к беременности, в тоже время пациентка должна быть внимательно обследована, для профилактики осложнений во время беременности (класс *I*, уровень доказательности *C*).

Женщинам, с симптомами, умеренно контролируруемыми терапией, беременность возможна, однако они должны наблюдаться экспертами по материнскому уходу и наблюдению за плодом, включая пренатальный мониторинг и мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы матери (класс *IIa*, уровень доказательности *C*).

Бессимптомные женщины.

Для бессимптомных женщин и женщин с симптомами, контролируемыми БАБ, лечение должно быть продолжено во время беременности, с постоянным контролем ЧСС плода и других осложнений (класс *I*, уровень доказательности *C*).

Женщины с обструкцией ВТ ЛЖ или ХСН.

Женщины с провоцируемой или явной обструкцией ВТ ЛЖ с градиентом давления более 50 мм.рт.ст., или симптомами, плохо контролируемыми медикаментозной терапией, беременность ассоциирована с увеличением риска осложнений, поэтому они должны наблюдаться специалистами по беременным женщинам высокого риска (класс *I*, уровень доказательности *C*).

Для женщин с ГКМП и выраженными симптомами ХСН беременность связана с высоким риском осложнений и смертности (класс *III*, уровень доказательности *C*).

15.3. Хирургическая септальная миоэктомия.

Хирургическая септальная миоэктомия (ХСМ), проводимая опытным оператором, является оптимальной процедурой для большинства пациентов с ГКМП с медикаментозной рефрактерностью и обструкцией выводного тракта ЛЖ (класс *IIa*, уровень доказательности *B*).

ХСМ является оптимальной процедурой для детей с клиническим симптомами резистентными к медикаментозной терапии и градиентом давления в ЛЖ в покое более 50 мм.рт.ст. (класс *IIa*, уровень доказательности *B*).

Септальная алкогольная абляция.

В случае наличия противопоказаний или высокого риска (сопутствующая патология, возраст) к хирургической септальной миоэктомии септальная алкогольная абляция (САА), проводимая опытным оператором, является методом выбора для

взрослых пациентов с ХСН III-IV ФК, рефрактерностью к медикаментозной терапии и обструкцией ЛЖ (класс *IIa*, уровень доказательности *B*).

САА, в центрах имеющих опыт её проведения, может быть рассмотрена как альтернатива ХСМ, при рефрактерности к медикаментозной терапии и обструкции ВТ ЛЖ, когда пациент предпочитает данный метод лечения (класс *IIb*, уровень доказательности *B*).

Результат САА, неопределённый у пациентов с выраженной септальной гипертрофией более 30 мм, поэтому САА не рекомендуется данной категории пациентов (класс *IIb*, уровень доказательности *C*).

САА не показана пациентам с ГКМП, у которых хирургическая септальная миоэктомия является частью оперативного лечения по поводу сопутствующей патологии (коронарного шунтирования, протезирования МК и др.) (класс *III*, уровень доказательности *B*).

САА не показана пациентам с ГКМП младше 21 года и менее 40 лет когда септальная миоэктомия, является оптимальной процедурой (класс *III*, уровень доказательности *C*).

16. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе

При необструктивной ГКМП: повышение толерантности к физической нагрузке, снижение ФК ХСН, снижение риска ВСС.

При обструктивной ГКМП: снижение градиента давления в ВТ ЛЖ, повышение толерантности к физической нагрузке, снижение ФК ХСН, снижение риска ВСС.

При ГКМП с ФП: снижение частоты пароксизмов ФП, риска системных эмболий, поддержание нормокардии при персистирующей и хронической ФП.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

17. Критерии эффективности стационарного лечения:

- Снижение градиента давления в ВТ ЛЖ, до 50 мм.рт.ст. для хирургического лечения.
- Повышение толерантности к физической нагрузке более 1 ФК ХСН, по данным 6 минутного теста с ходьбой.
- Купирование пароксизма ФП при ГКМП с пароксизмальной ФП,
- Достижение ЧСС покоя менее 60 уд/мин при персистирующей и хронической ФП.
- Достижение целевого МНО 2-3 ед. при ГКМП с ФП
- Отсутствие эпизодов НУЖТ, по данным суточного мониторирования ЭКГ.

18. Список разработчиков: к.м.н. М. Мукаров, заведующий приемным отделением АО «Национальный научный кардиохирургический центр».

19. Рецензенты:

20. Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола производится не реже, чем 1 раз в 5 лет, либо при поступлении новых данных по диагностике и лечению соответствующего заболевания, состояния или синдрома.

21. Список использованной литературы:

1. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. Гипертрофическая кардиомиопатия. – М: ГЕОТАР-медиа, 2011.-386 с.
2. 2011 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines//J. Am. Coll. Card.-2011.-Vol.58(25).-P.212-260
3. БарсуковА.В., ДиденкоМ.В., ЯнишевскийС.Н., ссоавт. Синкопальные состояния в клинической практике (под ред. Шустова С.Б.).- Элби-СПб, 2009.-С.23-24.
4. Gallagher MJ, Foley M, O'Mahony C, et al. Relation between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy// Eur. Heart J.- 2013.-Vol.107.-P.2227-2232.
5. Richard P. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy//Circulation.-2003.-Vol.107.-P.2227-2232.
6. Dzau VJ, Liew CC. Cardiovascular Genetics and Genomics for the Cardiologists// Blackwell Publishing, 2007.-P.30-55
7. American Society of Echocardiography Clinical Recommendation for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. Endorsed by the American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography//J. Am. Soc. Echocardiograph.-2011.-Vol.24.-P.473-498
8. Moris AP. Exercise Testing in Nonatherosclerotic Heart Disease: Hypertrophic Cardiomyopathy, Valvular Heart Disease, and Arrhythmias// Circulation, 2011.-Vol.123.-P.216-225
9. Guazzi M, Adams V, Conraads V. et al. Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations// Circulation, 2012.-Vol.126.-P.2261-2274
10. Davies P, Eng CM, Hill JA, et al. Fabry disease: fourteen alpha-galactosidase A mutations in unrelated families from the United Kingdom and other European Countries// Eur.J. Hum. Genet, 1996.-Vol.4.-P.219-24
11. Maron BJ, Roberts WC, Arad M et al. Clinical Outcome and Phenotypic Expression in LAMP2 Cardiomyopathy// JAMA, 2009.-Vol. 301 (12).-P. 1253–1259

12. Murphy RT., Mogensen J., McGarry K. et al. Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase Disease Mimicks Hypertrophic Cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White Syndrome// J. Am. Coll. Card., 2005.-Vol.45(6).-P.922-930
13. Bos JM., Towbin JA., Ackerman MJ, Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Implications of Genetic Testing for Hypertrophic Cardiomyopathy// J. Am. Coll. Card., 2009.-Vol.54(3).-P.201-211
14. Banyersad SM., Moon JC., Whelan C. et al. Updates in Cardiac Amyloidosis: A Review// J. Am. Heart Ass., 2012.-Vol.12.-P.1-13
15. Seeger A., Klump B., Kramer U., et al. MRI assessment of cardiac amyloidosis: experience of six cases with review of the current literature// Brit. J. Rad., 2009.-Vol.82.-P.337-342
16. Falk RH. Diagnosis and Management of the Cardiac Amyloidoses// Circulation, 2005.-Vol.112.-P.2047-2060.
17. DASH eating plan // US Department of Health and Human Service, National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2006.- 56 p.
18. Maron BJ. Contemporary Insights and Strategies for Risk Stratification and Prevention of Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy// Circulation, 2010.-Vol.121.-P.445-456
19. Maron BJ., Salberg L. Hypertrophic Cardiomyopathy: for patients, their families, and interested physicians // Blackwell Publishing, 2006.-113 p.

Утверждено
на Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
протокол № 10
от «04» июля 2014 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1. Название протокола: Тромбоэмболия легочной артерии

2. Код протокола:

3. Код по МКБ-10:

I26 Легочная эмболия

I26.0 Легочная эмболия с упоминанием об остром легочном сердце

I26.9 Легочная эмболия без упоминания об остром легочном сердце

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ	алатаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВПС	вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
КУСГ	компрессионная ультрасонография
ЛА	легочная артерия
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
МВ-КФК	МВ фракция креатинкиназы
МДКТ	мультидетекторная компьютерная томография
МНО	международное нормализованное отношение
НМГ	низкомолекулярный гепарин
НПВ	нижняя полая вена
НФГ	нефракционный гепарин
ОДКТ	одндетекторная компьютерная томография
ПДКВ	положительное давление в конце выдоха
ПНПГ	правая ножка пучка Гиса
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
ТЛТ	тромболитическая терапия
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ТГВ	тромбоз глубоких вен
ЧП ЭхоКГ	чреспищеводная эхокардиография
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
ЯМРТ	ядерно-магнитная резонансная томография
pro BNP	N-концевой фрагмент натрийуретического пептида

5. Дата разработки протокола: 2014 год.

6. Категория пациентов: взрослые пациенты, страдающие ТЭЛА

7. Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, кардиологи, ангиохирурги, кардиохирурги, интервенционные кардиологи, врачи функциональной диагностики, онкологи.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. **Определение:** ТЭЛА — окклюзия ствола или основных ветвей легочной артерии частичками тромба, сформировавшимися в венах большого круга кровообра-

шения или правых камерах сердца и занесенными в легочную артерию с током крови. [3]

9. Классификация [3]:

Клиническая классификация ТЭЛА

ТЭЛА высокого риска ранней смертности

ТЭЛА невысокого риска ранней смертности:

-промежуточный риск

-низкий риск

Таблица 1

Стратификация риска ранней смертности при ТЭЛА

Риск ранней смертности при ТЭЛА Клинические (шок или гипотония)		Маркеры риска			Стратегия лечения
		Дисфункция правого желудочка	Миокардиальное повреждение		
Высокий		+	(+)*	(+)*	Тромболизис или эмболэктомия
Невысокий	Промежуточный	-	+	+	Госпитализация
			+	-	
			-	+	
	Низкий	-	-	-	Ранняя выписка или лечение на дому

10. Показания для госпитализации:

Только экстренная госпитализация (до 2 часов): клиника острой тромбоэмболии легочной артерии – одышка, боль в груди (загрудинная, плевральная), кашель, кровохарканье, обморок, шок, гипотония, тахикардия, повышение температуры, цианоз. [3]

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне (после выписки из стационара):

1. Общий анализ крови (6 параметров)
2. Определение количественного Д-димера в плазме крови
3. ЭКГ

4. ЭхоКГ

5. Рентгенография органов грудной клетки

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне (после выписки из стационара)::

1. Дуплексное сканирование периферических сосудов;

2. КТ с ангиопульмонографией или МРТ

3. Коагулограмма

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: не предусмотрено

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне.

Обоснование назначений и кратность указаны в Приложении 2.

1. Общий анализ крови

2. Общий анализ мочи

3. Определение количественного Д-димера в плазме крови

4. Определение СРБ в сыворотке крови

5. Определение ЛДГ в сыворотке крови

6. Определение сердечного тропонина в сыворотке крови

7. Коагулограмма

8. Определение МВ-КФК в сыворотке крови

9. ЭКГ

10. ЭхоКГ

11. Дуплексное исследование сосудов

12. КТ с ангиопульмонографией (МДКТ) или ЯМРТ

13. Катетеризация правых отделов сердца с ангиопульмонографией

14. Рентгенография органов грудной клетки (прямая и боковая проекции)

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне.

1. Электролиты крови

2. Общий белок и фракции

3. Определение мочевины в сыворотке крови

4. Определение креатинина в сыворотке крови и скорость клубочковой фильтрации

5. Определение АСТ, АЛТ, билирубина (общего, прямого) в сыворотке крови

6. Определение липидного спектра

7. Определение МНО в плазме крови

8. Иммунограмма
9. Онкомаркеры в крови
10. Гормоны щитовидной железы
11. Суточное мониторирование ЭКГ
12. ЧП ЭхоКГ
13. УЗИ органов брюшной полости
14. УЗИ щитовидной железы

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

1. ЭКГ
2. ЭхоКГ
3. Определение количественного Д-димера в плазме крови

12. Диагностические критерии

12.1 жалобы и анамнез:

Клиника ТЭЛА включает широкий диапазон состояний: от почти бессимптомного течения до внезапной смерти. В качестве классических вариантов течения заболевания в клинике ТЭЛА выделяют пять клинических синдромов.

Основные клинические синдромы при ТЭЛА:

Кардиальный синдром:

- острая недостаточность кровообращения;
- обструктивный шок;
- синдром острого легочного сердца;
- подобная стенокардии боль;
- тахикардия.

Легочно-плевральный синдром:

- одышка;
- кашель;
- кровохарканье;
- гипертермия.

Церебральный синдром:

- потеря сознания;
- судороги.

Почечный синдром:

- олиго-анурия.

Абдоминальный синдром:

- боль в правом подреберье.

Оценка клинической вероятности развития ТЭЛА основывается на жалобах, анамнезе и клинике (Таблица 2).

Таблица 2

Правила клинического прогнозирования ТЭЛА (шкалы Wells и Женевская)

Женевская шкала		Шкала Wells	
Переменные	Оценка	Переменные	Оценка
Предрасполагающие факторы: - возраст старше 65лет; - ранее перенесенные ТГВ или ТЭЛА; - операция либо травма давно-стью не более 1 мес; - рак;	+1 +3 +2 +2	Предрасполагающие факторы: - ранее перенесенные ТГВ или ТЭЛА; - недавно перене-сенная операция или иммобилизация; - рак.	+1,5 +1,5 +1
Симптомы: - дискомфорт (боль) в одной из нижних конечностей; - кровохарканье.	+3 +2	Симптомы: - кровохарканье.	+1
Клинические признаки: -частота сердечных сокращений: 75-94 уд. в мин > 96 уд. в мин -боль при пальпации глубоких вен нижней конечности и односторонний отек	+3 +5 +4	Клинические признаки: -частота сердечных сокращений: >100 уд. в мин -клинические признаки ТГВ -заключение врача: альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	+1,5 +3 +3
Клиническая вероятность (общее количество баллов): - низкая; - средняя; - высокая.	0-3 4-10 ≥11	Клиническая вероятность (общее количество бал-лов): - низкая; - средняя; - высокая.	0-1 2-6 ≥7
		Клиническая вероятность: -наличие ТЭЛА вероятно; -наличие ТЭЛА малове-роятно.	0-4 >4

12.2 Физикальное обследование

- Неспецифические изменения в легких при аускультации (притупление перкуторного звука, усиление голосового дрожания, влажные хрипы, крепитация, шум трения плевры),
- Тахипное
- Тахикардия
- Признаки ТГВ
- Повышение температуры тела
- Цианоз
- Гипотония

12.3 Лабораторные исследования

12.3.1 Результат теста на D-димер: положительный.

Интерпретация результатов зависит от референсных значений лаборатории. Увеличение концентрации D-димера более 500 мкг/л свидетельствует о спонтанной активации фибринолитической системы крови в ответ на тромбообразование в венозной системе. Чувствительность уровня D-димера составляет 96–99 %, отрицательная предсказательная ценность близка к идеалу — 99,6 % и специфичность — около 50 %.

Низкочувствительную технологию определения D-димера можно использовать для обследования пациентов с низкой клинической вероятностью, в то время, как высокочувствительная технология определения D-димера позволяет диагностировать ТЭЛА у пациентов как с низкой, так и средней вероятностью.

Повышение уровня D-димера возможно также при остром инфаркте миокарда, септическом состоянии, при оперативном вмешательстве, злокачественном новообразовании и системных заболеваниях. В целях стратификации риска тяжести течения необходимо определением тропонина и ргоBNP.

12.4. Инструментальные исследования

12.4.1 Компьютерная томография.

Обнаружение тромба при проведении КТ, максимум сегментарного уровня. Для достоверного исключения диагноза ТЭЛА отрицательный результат ОДКТ должен быть подтвержден и отрицательным результатом КУСГ. Если отрицательный результат МДКТ противоречит высокой клинической вероятности ТЭЛА, назначение специфического лечения следует отложить до получения результатов дополнительных диагностических тестов.

Однодетекторная спиральная компьютерная томография имеет чувствительность 70 % и специфичность 90 %, а мультidetекторная спиральная компьютерная томография — чувствительность 83 % и специфичность 96 %.

12.4.2 Допплер - эхокардиография.

В пользу присутствия ТЭЛА свидетельствуют: расширение правых отделов сердца, выбухание межжелудочковой перегородки в сторону левых отделов, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки в диастолу, непосредственная локация тромба в легочной артерии, выраженная регургитация на трикуспидальном клапане, признак 60/60 (ускорение времени ПЖ-выброса < 60 мс при наличии трикуспидальной недостаточности и градиента давления ≤ 60 мм рт.ст.).

Признаки перегрузки ПЖ:

- тромб в правых отделах сердца;
- диаметр ПЖ > 30 мм (парастернальная позиция) или соотношение ПЖ/ЛЖ > 1;
- систолическое сглаживание МЖП;
- время ускорения (AccT) < 90 мс или градиент давления недостаточности трехстворчатого клапана > 30 мм рт.ст. при отсутствии гипертрофии ЛЖ.

У пациентов без сердечно-легочной патологии в анамнезе: чувствительность — 81 %, специфичность — 78 %.

С сердечно-легочной патологией в анамнезе: чувствительность — 80 %, специфичность — 21 %.

12.4.3 Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких — точный метод исключения ТЭЛА. При внутривенном введении микросфер альбумина, меченных ^{99m}Tc , и вдыхании ксенона-133 или азрозоля с ^{99m}Tc определяется дефект перфузии и проводится сравнение с наличием дефекта вентиляции.

Интерпретация результатов: отсутствие ТЭЛА (норма), низкая, средняя и высокая вероятность ТЭЛА. При этом нормальный результат полностью исключает развитие ТЭЛА; недиагностические данные вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких, низкая клиническая вероятность также исключают возможность развития ТЭЛА.

Позитивный результат вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких подтверждает ТЭЛА, однако требует дополнительных методов исследования при низкой клинической вероятности.

12.4.4 Ангиопульмонография - золотой стандарт диагностики ТЭЛА.

Специфические ангиографические критерии:

- Дефект наполнения в просвете сосуда — наиболее характерный ангиографический признак ТЭЛА. Дефекты могут иметь цилиндрическую форму и большой диаметр, что свидетельствует о первичном формировании их в илиокавальном сегменте;
 - Полная обструкция сосуда («ампутация» сосуда, обрыв его контрастирования).
- При массивной ТЭЛА этот симптом на уровне долевых артерий наблюдается в 5 %

случаев, чаще (в 45 %) его обнаруживают на уровне долевых артерий, дистальнее тромбоза, расположенного в главной легочной артерии;

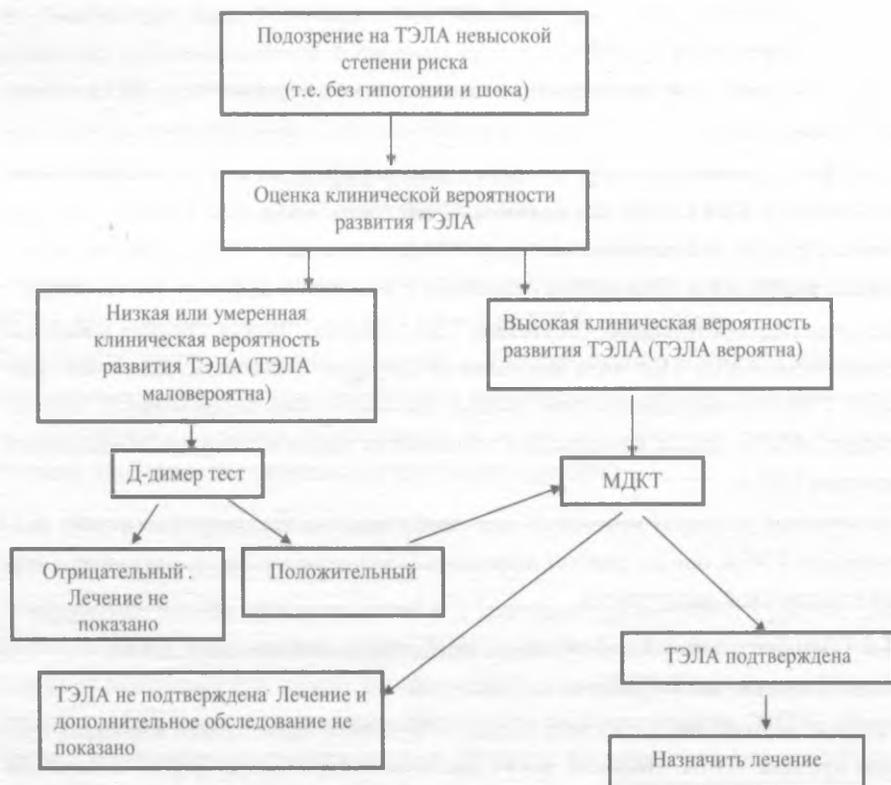
Неспецифические ангиографические критерии:

- Расширение главных легочных артерий;
- Уменьшение числа контрастированных периферических ветвей (симптом мертвого, или подрезанного, дерева);
- Деформация легочного рисунка;
- Отсутствие или задержка венозной фазы контрастирования.

Алгоритм диагностики ТЭЛА невысокой степени риска представлен на рисунке 1.

Рисунок 1

Алгоритм диагностики ТЭЛА невысокой степени риска смерти



Критерии диагностики ТЭЛА у пациентов без гипотонии и шока (невысокая степень риска смерти) в соответствии с клинической вероятностью представлены в таблице 3.

Таблица 3

Критерии диагностики ТЭЛА у пациентов без гипотонии и шока

(невысокая степень риска смерти)

Диагностический критерий	Клиническая вероятность		
	низкая	средняя	высокая
Исключение диагноза ТЭЛА			
Вариант нормы при ангиографии легких	+	+	+
Результат теста на Д-димер:			
-отрицательный, высокая чувствительность;	+	+	-
-отрицательный, умеренная чувствительность.	+	-	-
ВПС:			
-результат в пределах нормы;	+	+	+
-недиагностический результат*;	+	-	-
-недиагностический результат* в сочетании с отрицательным проксимальным КУСГ	+	+	±
КТ ангиография грудной клетки:			
- результат ОДКТ в пределах нормы в сочетании с отрицательным проксимальным КУСГ	+	+	±
- результат МДКТ в пределах нормы	+	+	±
Подтверждение диагноза ТЭЛА			
Ангиографические признаки ТЭЛА	+	+	+
Высокая вероятность по данным ВПС	±	+	+
Проксимальный ТГВ, диагностированный КУСГ	+	+	+
КТ ангиография грудной клетки			
- МДКТ или ОДКТ зафиксировала ТЭЛА (минимум на сегментарном уровне);	±	+	+
- МДКТ или ОДКТ зафиксировала ТЭЛА на субсегментарном уровне	±	±	±

+ действительный критерий, не нуждается в дополнительном обследовании для исключения или подтверждения диагноза;

- недействительный критерий (необходимо дополнительное обследование);

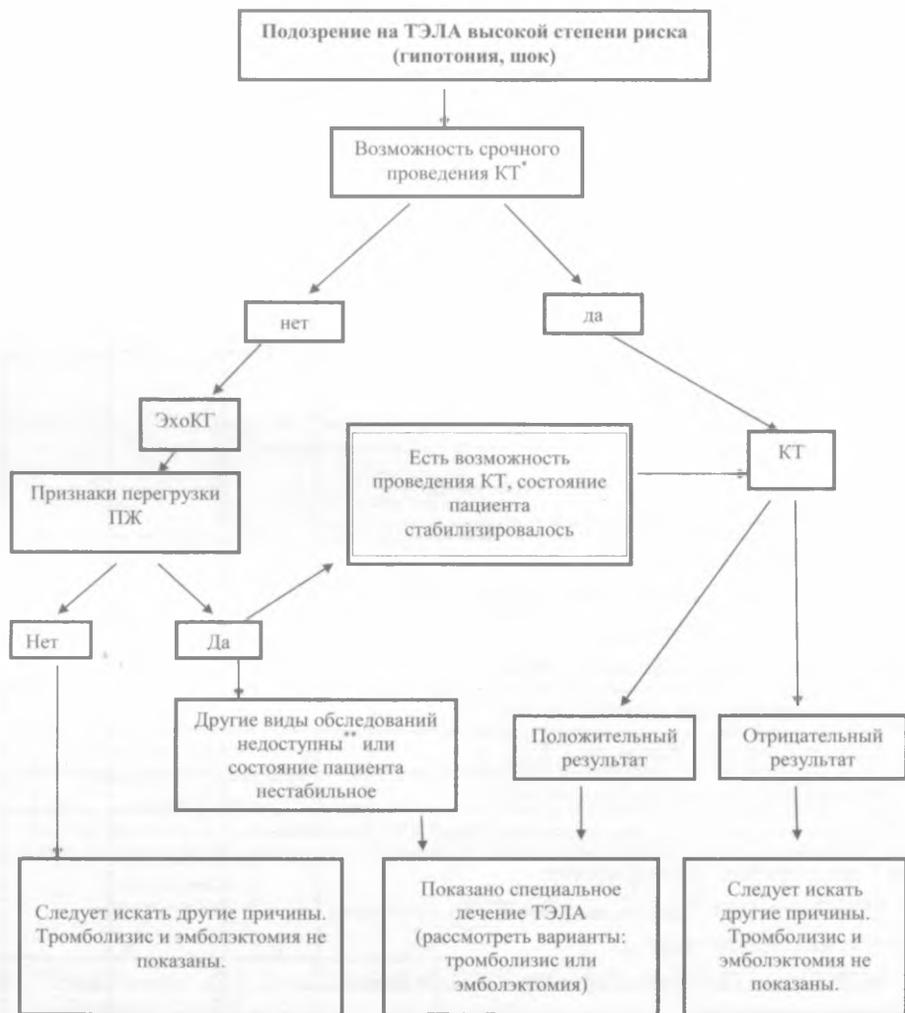
± сомнительный критерий.

*недиагностический результат ВПС: низкая и средняя вероятность по данным ВПС в соответствии с классификацией PLOPED

Алгоритм диагностики ТЭЛА высокой степени риска представлен на рисунке 2.

Рисунок 2

Алгоритм диагностики ТЭЛА высокой степени риска смерти



*К ситуациям, в которых КТ считается недоступной, относится также критическое состояние пациента, не позволяющее проводить иные диагностические тесты, кроме прикроватных

**Чреспищеводная ЭхоКТ способна обнаружить тромбы в легочной артерии у пациентов с признаками перегрузки ПЖ и ТЭЛА, что подтверждено результатами спиральной КТ. Диагностика ТГВ с помощью КУСГ также помогает принять правильное решение.

Сводные рекомендации по диагностике ТЭЛА представлены в Приложении 3.

12.5 Показания для консультации специалистов

- Ангиохирург – во всех случаях подозрения на ТЭЛА
- Кардиохирург – признаки наличия тромба в полостях сердца, патология клапанов сердца
- Интервенционный кардиолог - диагностика для проведения ангиопульмонографии
- Пульмонолог – дифференциальная диагностика
- Онколог – при наличии симптомов онкопатологии
- Эндокринолог - симптомы эндокринных заболеваний

12.6 Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика проводится со следующими заболеваниями:

- острый инфаркт миокарда: ЭКГ признаки острого инфаркта миокарда, определение тропонина в сыворотке крови
- пневмония, плеврит: рентгенологические признаки пневмонии, плеврита
- пневмоторакс: рентгенологические признаки пневмоторакса
- астматический статус: данные спирографии
- расслаивающая аневризма аорты: данные ЭхоКГ, КТ

13. Цели лечения:

- Снижение риска смерти
- Устранение окклюзии ствола или основных ветвей легочной артерии и ее осложнений

14. Тактика лечения:

Тактика лечения основана на определении риска ранней смерти

14.1 Немедикаментозное лечение

Диета – стол № 10. Режим- 1,2

14.2 Медикаментозное лечение

Таблица 4

Группы лекарственных препаратов для лечения ТЭЛА

Международное непатентованное наименование	Ед.изм. (таблетки, ампулы, капсула)	Разовая доза лекарственных препаратов	Кратность применения (кол-во раз в день)	Длительность применения (кол-во дней)
<i>Основные</i>				
Антикоагулянты прямого действия				
Гепарин	Раствор для инъекций 5000 МЕ/мл, ампулы	10000 МЕ	4	5

Эноксапарин натрия	Раствор для инъекций 2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл; 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл; 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл; 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл; 10000 анти-Ха МЕ/1,0 мл; шприц	8000 анти-Ха МЕ/1,0 мл	1	10
Дабигатрана этексилат	Капсулы 110, 150 мг	150мг	2	14
Ривароксабан	Таблетки 15 мг, 20 мг	15мг	2	14
Фондапаринукс натрия	Раствор для подкожного введения 2,5 мг/0,5 мл, 5 мг/0,4 мл, 7,5 мг/0,6 мл; шприц	7,5 мг	1	14
Антикоагулянты непрямого действия				
Варфарин	Таблетки 2,5мг; 3 мг; 5 мг	5мг	1	14
Фибринолитические средства				
Алтеплаза	Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для внутривенных инфузий в комплекте с растворителем (вода для инъекций), 50 мг	100мг	1	1
Урокиназа	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 10000МЕ, 50000МЕ, 100000МЕ, 500000МЕ	4000000МЕ	1	1
Стрептокиназа	Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций, 1 500 000 МЕ	1 500 000 МЕ	1	1
Поддерживающая терапия на амбулаторном уровне				
Варфарин	Таблетки 2,5мг; 3 мг; 5 мг	5мг	1	постоянно
Дабигатрана этексилат	Капсулы 110, 150 мг	110мг	2	постоянно
Ривароксабан	Таблетки 15 мг, 20 мг	20мг	1	постоянно
Дополнительные				
Кардиотонические средства				
Допамин	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 мг/мл, 40 мг/мл, 5 мл в амп.	600мг	1	14
Эпинефрин	Раствор для инъекций 0,18 %, 1 мл в амп.	1мл	3	1
Плазмозамещающие и перфузионные растворы. Ирригационные растворы для разведения медикаментов				

Натрия хлорид	Раствор для инфузий 0.9% 200мл, 400мл, 500мл во фл.	400мл	1	14
Декстроза	Раствор для инфузий 5 % и 10 %, 200мл, 400мл во фл.	400мл	1	14

Таблица 5

Подбор дозы НФГ при внутривенном введении в зависимости от АЧТВ

АЧТВ	Изменение дозы
< 35 с (менее чем в 1,2 раза выше контроля)	80 ЕД/кг в виде болюса; увеличить скорость инфузии на 4 ЕД/кг/ч
35-45 с (в 1,2 – 1,5 раза выше контроля)	40 Ед/кг в виде болюса; увеличить скорость инфузии на 2 ЕД/кг/ч
46-70 с (в 1,5 – 2,3 раза выше контроля)	Без изменений
71-90 с (в 2,3 раза выше контроля)	Снизить скорость инфузии на 2 ЕД/кг/ч
>90 с (более чем в 3,0 раза выше контроля)	Прекратить инфузию на 1 ч, затем снизить скорость инфузии на 3 ЕД/кг/ч

Тактика лечения ТЭЛА при невысоком риске ранней смерти:

(дозировка и кратность введения препаратов представлена в таблице 4):

1) Антикоагулянтная терапия:

НФГ, НМГ, фондапаринукс, ривароксабан или дабигатрана этикселат назначаются немедленно при подтверждении диагноза, а на фоне высокой или средней клинической вероятности ТЭЛА - даже до установления окончательного диагноза. У больных с высоким риском кровотечения и при выраженной дисфункции почек используют НФГ. В дальнейшем проводится подбор дозы с учетом АЧТВ (таблица 5). Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняются факторы риска венозной тромбоземболии.

Начальная парентеральная антикоагулянтная терапия должна проводиться не менее 5 дней и затем замещаться антагонистами витамина К только после достижения целевого МНО (2,0-3,0) в течение не менее 2 последовательных дней.

При приеме антикоагулянтов - ингибиторы Ха и IIa факторов, применение которых не требуют мониторингования свертывающей системы крови, терапия продолжается в поддерживающих дозах.

2) Тромболитическая терапия не рекомендуется

3) При промежуточном риске у гемодинамически стабильных больных, но имеющих данные о ПЖ-дисфункции и/или повреждении миокарда, показан тромболизис, но если лечение гепарином было начато раньше, то тромболизис не будет эффективен.

Больные с низким риском без гипотонии и шока имеют благоприятный кратковременный прогноз.

Тактика лечения ТЭЛА при высоком риске ранней смерти:

(дозировка и кратность введения препаратов представлена в таблице 4):

1) Немедленная антикоагулянтная терапия НФГ (класс I A)

2) ТЛТ (класс I A)

Показания к ТЛТ:

-ТЭЛА осложненная шоком и/или стойкой артериальной гипотонией при отсутствии абсолютных противопоказаний к применению тромболитических агентов.

Противопоказания для ТЛТ:

Абсолютные противопоказания:

- Перенесенный геморрагический инсульт или инсульт неизвестного характера ;
- Ишемический инсульт в течение последних 6 месяцев;
- Заболевания или опухоль ЦНС;
- Недавно перенесенная травма или операция (в течение 3 недель);
- Желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца;
- Кровотечения неясного генеза.

Относительные противопоказания:

- Транзиторная ишемическая атака в течение последних 6 месяцев;
- Прием оральных антикоагулянтов;
- Беременность или в течение 1 месяц после родов;
- Пункция сосудов с невозможностью компрессии;
- Травма вследствие реанимационных мероприятий;
- Рефрактерная гипертензия (АД систолическое > 180 мм.рт.ст.)
- Прогрессирующее заболевание печени;
- Инфекционный эндокардит;
- Язвенная болезнь желудка в стадии обострения.

Тромболизис проводится в условиях реанимационного отделения, при мониторинге основных параметров гемодинамики и дыхания.

Общепринятые режимы тромболитической терапии (ТЛТ):

- стрептокиназа в дозе 250000МЕ внутривенно капельно в течение 30 мин, далее капельно со скоростью 100000 МЕ/ч в течение 12 – 24 часов.

Ускоренный режим - 1500000 МЕ за 2 часа;

- урокиназа в дозе 4400 МЕ/кг внутривенно капельно в течение 10 мин, далее 4400 МЕ/кг/час внутривенно капельно в течение 12 – 24 часов.

Ускоренный режим 3000000 МЕ за 2 часа.

- алтеплаза в качестве нагрузочной дозы 15мг в/в болюсно, далее 0,75мг/кг в течение 30 мин, далее 0,5мг/кг в течение 60 мин.

3) коррекция системной гипотонии для профилактики прогрессирования сердечной недостаточности (класс I C)

4) введение вазопрессорных средств при гипотонии (класс I C)

5) оксигенотерапия (класс I C)

6) при абсолютных противопоказаниях к ТЛТ или при его неэффективности – хирургическая легочная эмболэктомия (класс I C)

7) добутамин и допамин у больных с низким сердечным выбросом на фоне нормального АД (класс IIa B)

8) катетерная эмболэктомия или фрагментация тромбов в проксимальных ветвях легочной артерии при наличии абсолютных противопоказаний к ТЛТ или при его неэффективности в качестве альтернативы хирургическому лечению (класс IIb B)
Больные с шоком или гипотензией (вероятно массивная ТЭЛА) имеют высокий риск внутрибольничной смерти в течение первых часов.

Неотложная терапия ТЭЛА высокого риска:

1) Гемодинамическая и респираторная поддержка при ТЭЛА, осложненной шоком или гипотонией.

Острая недостаточность ПЖ, сопровождающаяся низким системным выбросом, являются одной из главных причин смерти больных с ТЭЛА высокого риска. Таким образом, в лечении правожелудочковой недостаточности на фоне легочной эмболии гемодинамическая и респираторная поддержка приобретают жизненно важное значение.

Коррекция гипоксии:

- оксигенотерапия через назальный катетер;

- вспомогательная ИВЛ;

- ИВЛ в режиме низких дыхательных объемов (6 мл/кг) без положительного ПДКВ (РЕЕР).

Коррекция гипотонии:

- адреналина гидрохлорид 0,5 – 1 мг внутривенно с помощью шприцевого дозатора в разведении в 0,9% растворе хлорида натрия под контролем АД;

- норадреналин 0,5 – 1 мг внутривенно с помощью шприцевого дозатора в разведении в 0,9% растворе хлорида натрия под контролем АД;

- при остановке кровообращения приступить к сердечно-легочно-мозговой реанимации.

2) Коррекция острой правожелудочковой недостаточности:

- допамин внутривенно с помощью шприцевого дозатора в разведении в 0,9% растворе хлорида натрия со скоростью 1,5 – 5 мкг/кг/мин под контролем АД

- ограничение инфузионной программы до 500 мл коллоидных растворов

- левосимендан — в/в инфузия 0,05–0,2 мкг/кг/мин, 24 ч.:

восстанавливает взаимодействие между ПЖ и ЛА при острой ТЭЛА в результате сочетания легочной вазодилатации и повышения сократимости ПЖ;

левосимендан приводит к дозозависимому увеличению минутного и ударного объема сердца, дозозависимому снижению давления в легочных капиллярах, среднего АД и общего периферического сосудистого сопротивления.

- силденафил уменьшает давление в ЛА.

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне

Перечень основных лекарственных средств:

1. Гепарин
2. Эноксапарин натрия
3. Дабигатрана этексилат
4. Ривароксабан
5. Фондапаринукс натрия
6. Варфарин
7. Альтеплаза
8. Урокиназа
9. Стрептокиназа

Перечень дополнительных лекарственных средств:

1. Допамин
2. Эпинефрин
3. Натрия хлорид
4. Декстроза

14.2.2 медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Проводится постоянная поддерживающая терапия на амбулаторном уровне антикоагулянтами прямого действия (дабигатрана этексилат, ривароксабан) и антикоагулянтами непрямого действия (варфарин) (таблица 4).

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи.

1. Гемодинамическая и респираторная поддержка при ТЭЛА, осложненной шоком или гипотонией (см. выше)
2. Антикоагулянтная терапия (см. выше)

14.3 Другие виды лечения: не проводятся.

14.4. Хирургическое вмешательство:

14.4.1 хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях: не предусмотрено

14.4.2 хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

Хирургическая эмболектомия из ЛА рекомендуется, как альтернатива при наличии абсолютных противопоказаний к ТЛТ или при неэффективности ТЛТ, пациентам с внутрисердечным тромбом при открытом овальном окне.

Чрескожная катетерная эмболектомия и фрагментация тромба проксимальных легочных артерий рекомендуются в качестве альтернативы хирургическому лечению у пациентов высокого риска, если тромболизис абсолютно противопоказан или оказался неэффективным, с одновременным использованием кардио-пульмонального шунта.

Пликация НПВ показана при:

- Распространении флотирующего тромба на супраренальный отдел НПВ, при невозможности выполнения эндоваскулярной тромбэктомии;
- Сочетание эмболоопасного тромба с беременностью поздних сроков;
- Сочетание операбельных опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства, требующих оперативного лечения при наличии эмболоопасного тромбоза;
- Оклюзия НПВ и её притоков и также бедренных вен, препятствующих имплантации кава-фильтра;
- Неправильная позиция установленного ранее кава-фильтра. Исключающая возможность повторной имплантации.

Паллиативная тромбэктомия показана при флотирующем и протяжённом тромбозе (более 4 см) бедренных или подвздошных вен при нецелесообразности или невозможности провести имплантацию кава-фильтра.

14.5. Профилактические мероприятия.

Необходимо помнить о предрасполагающих факторах, которые увеличивают риск ТЭЛА [5].

Значительные предрасполагающие факторы (отношение шансов более 10):

- Перелом бедра или голени
- Протезирование бедра или коленного сустава
- Объемная полостная операция
- Серьезная травма
- Повреждение спинного мозга

Умеренные предрасполагающие факторы (отношение шансов 2-9):

- Артроскопическая операция на коленном суставе
- Катетеризация центральных вен
- Химиотерапия
- Хроническая сердечная или легочная недостаточность

- Гормональная заместительная терапия.
- Онкологические заболевания
- Прием оральных контрацептивов
- Инсульт
- Беременность/постнатальный период
- ВТЭ в анамнезе
- Тромбофилия

Незначительные предрасполагающие факторы (отношение шансов менее 2):

- Постельный режим более 3 дней
- Иммобилизация, обусловленная сидячим положением (длительное воздушное или автомобильное путешествие)
- Пожилой возраст
- Лапароскопические операции (холецистостомия)
- Ожирение
- Беременность / дородовой период
- Варикозные вены

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики:

1. Клиническое улучшение (купирование болевого синдрома, признаков недостаточности правого желудочка, стабилизация показателей гемодинамики, показателей ЭКГ и ЭхоКГ).
2. Полное купирование симптомов ТЭЛА и устранение причины (выздоровление) при наличии первичной патологии
3. Отсутствие осложнений после хирургических вмешательств.
4. Отсутствие осложнений после транскатетерной тромбэктомии.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

16. Список разработчиков:

Абзалиева С.А. – к.м.н., врач-кардиолог высшей категории, директор департамента клинической деятельности АГИУВ.

Кулембаева А.Б. – к.м.н., врач высшей категории, заместитель главного врача ГКП на ПХВ «БСНП» г. Алматы,

Гончаров А.Ю. – интервенционный кардиолог, АО «ННКЦ»

Макалкина Л.Г. – к.м.н., и.о. заведующей кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии АО «Медицинский университет Астана»

17. Указание на отсутствие конфликта интересов - отсутствует

18. Рецензент: Абсеитова Сауле Райымбековна - доктор медицинских наук, Главный внештатный кардиолог Министерства здравоохранения Республики Казахстан

19. Указание условий пересмотра протокола: Данный протокол подлежит пересмотру каждые три года, а также при появлении новых доказанных данных по диагностике и лечению.

20. Список использованной литературы:

1. Кунгурцев Е.В. Сравнительный анализ лечения больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей, осложнившихся ТЭЛА. Гепарин или тромболизис? / Е.В. Кунгурцев, И.П. Михайлов, Д.А. Косолапов и др. // Неотложная медицинская помощь. - 2012. - № 3- С 25-28.

2. Michael R. Jaff. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. A Scientific Statement From the American Heart Association / Michael R. Jaff, M. Sean McMurtry, Stephen L. Archer, et al // Circulation – 2011. – P 1788-1830. (Он лайн версия - <http://circ.ahajournals.org/content/123/16/1788>)

3. Torbicki A. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism /A. Torbicki, A. Perrier, S. Konstantinides et al. // European heart journal.-2008. - № 29 – P 2276-2315.

4. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-94S.

5. Anderson F.F. Jr? Spencer F/A/ Risk factors for venous thromboembolism/Circulation 2003\$ 107 (23 Suppl.1)\$ 19-16/

Приложение 1

В данном протоколе используются следующие классы рекомендаций и уровни доказательств:

Классы рекомендаций:

Класс I - польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказана и и/или общепризнаны

Класс II - противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения

Класс IIa - имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия

Класс IIb – польза / эффективность менее убедительны

Класс III - имеющиеся данные или общее мнение свидетельствует о том, что лечение бесполезно/ неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

Уровни доказательства эффективности:

А – результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализа

В – результаты одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований

С – общее мнение экспертов и /или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров.

Приложение 2

Основные (обязательные) диагностические обследования,
проводимые на стационарном уровне

Наименование услуги	Кратность*	Класс**	Уровень**	Обоснование
Общий анализ крови	2	I	В	Возможны лейкоцитоз, ускорение СОЭ, признаки вторичного воспалительного процесса
Общий анализ мочи	2			Признаки вторичных тромбозов (васкулиты, нефротический синдром, почечная недостаточность и др.)
D-димер	1	I	В	Признак и тяжесть ТЭЛА
СРБ	1	I	В	Признак и тяжесть воспаления
ЛДГ	1	I	В	Признак и тяжесть воспаления
Сердечный тропонин	1	I	В	Маркер вовлечения миокарда
Коагулограмма	1			Нарушение гомеостаза, признаки системного воспалительного ответа
МВ-КФК	1	I	В	Маркер вовлечения миокарда
ЭКГ	2	I	В	S1 Q3 T3 (синдром McGinn — White), блокада ПНПГ (полная, неполная), Р — pulmonale, правограмма, элевация ST (III, aVF, aVR и V1 — V3).
ЭхоКГ	2	I	В	Признаки нарушения кровообращения в легочном русле, визуализация тромботических масс в стволе и ветвях ЛА, наличие структурных изменений полостей и клапанов сердца, наличие и объем выпота в плевре и др.
Дуплексное исследование сосудов	2	I	В	Визуализация и диагностика тромбоза вен

КТ с контрастированием или ЯМРТ	I	IIa	B	Диагностика ТЭЛА
Катетеризация правых отделов сердца с ангиопульмонографией	I			Диагностика и лечение ТЭЛА
Рентгенография органов грудной клетки прямой и боковой проекции	I	I	B	Диагностика ТЭЛА

*указана минимальная кратность, возможно увеличение кратности, обоснованное определенной клинической ситуацией;

** - там, где не проставлен уровень и класс доказательности необходимость проведения исследования, основана на обзоре литературы и клиническом опыте.

Приложение 3

Рекомендации по диагностике ТЭЛА

Рекомендации по диагностике	Класс рекомендаций	Уровень достоверности
Подозрение на ТЭЛА высокой степени риска		
При наличии гипотонии или шока – экстренная КТ или прикроватная ЭхоКГ (в зависимости от существующих в клинике возможностей)	I	C
Подозрение на ТЭЛА невысокой степени риска		
Определение клинической вероятности с использованием утвержденных правил прогнозирования	I	A
Определение уровня Д димера в отделении неотложной помощи, желательно, с использованием высокочувствительных тестов, в тяже случаев позволяет избежать дополнительных визуализирующих обследований, связанных с облучением.	I	A
ТГВ, обнаруженный с помощью КУСГ нижних конечностей, позволяет отказаться от проведения дополнительных визуализирующих обследований	IIb	B
Не рекомендуется рутинное проведение ЭхоКГ для обследования пациентов со стабильной гемодинамикой и нормальным АД.	III	C

Ангиографию легких следует применять, когда возникают разногласия между результатами оценки клинической вероятности и неинвазивных визуализирующих тестов.	IIa	C
При диагностике ТЭЛА, рекомендуется использовать утвержденные критерии (критерии определения клинической вероятности).	I	B
Подозрение на ТЭЛА невысокой степени риска Низкая клиническая вероятность		
Нормальный уровень Д димера, определенный с помощью высоко – или умеренно чувствительного теста, надежно исключает ТЭЛА.	I	A
Нормальный результат ВПС исключает ТЭЛА.	I	A
ТЭЛА можно исключить достаточно уверенно при недиагностическом результате ВПС (т.е. при низкой или умеренной вероятности по данным ВПС).	IIa	B
При условии сочетания недиагностического результата ВПС с отрицательным результатом проксимальной КУСГ	I	A
Отрицательный результат МДКТ надежно исключает ТЭЛА	I	A
Отрицательный результат ОДКТ позволяет исключить ТЭЛА только в сочетании с отрицательным результатом проксимальной КУСГ.	I	A
Высокая вероятность ТЭЛА по данным ВПС достаточно надежно подтверждает ТЭЛА, Однако отдельные пациенты, возможно, будут нуждаться в дополнительном обследовании для верификации диагноза.	IIa IIb	B B
Проксимальный ТГВ, выявленный с помощью КУСГ, подтверждает ТЭЛА.	I	B
Если при КУСГ выявляется лишь дистальный ТГВ, для подтверждения ТЭЛА потребуются дополнительные обследования.	IIa	B
Результаты ОДКТ и МДКТ, свидетельствующие о наличии тромбов в сосудах сегментарного или более проксимального уровня, подтверждают ТЭЛА.	I	A
Если при ОДКТ или МДКТ выявляются тромбы лишь на субсегментарном уровне, то для подтверждения ТЭЛА потребуются дополнительные обследования.	IIa	B
Подозрение на ТЭЛА невысокой степени риска Умеренная клиническая вероятность		

Нормальный уровень Д-димера, определенный с помощью высокочувствительного теста, надежно исключает ТЭЛА	I	A
Если нормальный уровень Д-Димера определен с помощью теста с более низким показателем чувствительности, пациент нуждается в дальнейшем обследовании.	IIa	B
Нормальный результат ВПС надежно исключает ТЭЛА.	I	A
Недиагностический результат ВПС диктует необходимость дополнительного обследования для подтверждения ТЭЛА	I	B
Отрицательный результат МДКТ надежно исключает ТЭЛА	I	A
Отрицательный результат ОДКТ позволяет исключить ТЭЛА только в сочетании с отрицательным результатом проксимальной КУСГ.	I	A
Высоко вероятный результат ВПС надежно подтверждает ТЭЛА	I	A
Выявленный при КУСГ проксимальный ТГВ подтверждает ТЭЛА	I	B
Если при КУСГ выявляется лишь дистальный ТГВ, для подтверждения ТЭЛА потребуется дополнительное обследование.	IIa	B
Результаты ОДКТ и МДКТ, свидетельствующие о наличии тромбов в сосудах сегментарного или более проксимального уровня, подтверждают ТЭЛА.	I	A
Если тромбы выявляются лишь на субсегментарном уровне, для подтверждения ТЭЛА потребуются дополнительные обследования.	IIb	B
Подозрение на ТЭЛА невысокой степени риска		
Высокая клиническая вероятность		
Для обследования пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА не рекомендуется использовать Д-димер, поскольку нормальный результат теста не позволяет исключить ТЭЛА, даже при высокочувствительной технологии определения.	III	C
Несмотря на отрицательный результат КТ, для опровержения ТЭЛА отдельные пациенты будут нуждаться в дополнительном обследовании.	IIa	B
Высоковероятный результат ВПС надежно подтверждает ТЭЛА	I	A
Выявленный при КУСГ проксимальный ТГК подтверждает ТЭЛА	I	B

Если при КУСГ выявляется только лишь дистальный ТГВ, для подтверждения ТЭЛА потребуется дополнительное обследование.	IIb	B
Результаты ОДКТ и МДКТ, свидетельствующие о наличии тромбов в сосудах сегментарного или более проксимального уровня, подтверждают ТЭЛА.	I	A
Если тромбы выявляются лишь на субсегментарном уровне, для подтверждения ТЭЛА потребуются дополнительные обследования	IIb	B

«Утверждено
на Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
протокол № 10»
от «04» июля 2014 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ «ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ»

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. **Название протокола:** Фибрилляция предсердий

2. **Код протокола:**

3. **Код(ы) МКБ-10:**

I48 Фибрилляция и трепетание предсердий

4. **Сокращения, используемые в протоколе:**

EHRA	European Heart Rhythm Association
NYHA	New York Heart Association
ААП	антиаритмические препараты
АВК	антагонист витамина К
АВУ	атриовентрикулярный узел
АГ	артериальная гипертензия
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АС	аортальный стеноз

АСТ	аспартатаминотрансфераза
АТТ	анти тромботическая терапия
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
БРА	блокаторы рецепторов ангиотензина
ВЭМ	велозргометрия
ГКС	глюкокортикостероиды
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ГМС	голометаллический стент
ГЭРБ	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДАТТ	двойная анти тромбоцитарная терапия
ИАПФ	ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
КАГ	коронарная ангиография
КТ	компьютерная томография
МВ КФК	МВ фракция креатинфосфокиназы
МНО	международное нормализованное отношение
НМГ	низкомолекулярный гепарин
НОАК	новые пероральные антикоагулянты
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
НФГ	нефракционированный гепарин
ОКС	острый коронарный синдром
ОКСБПST	острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОКССПST	острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ПОАК	пероральные антикоагулянты
РЧА	радиочастотная абляция
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СН	сердечная недостаточность
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТИА	транзиторная ишемическая атака

ТТГ	тиреотропный гормон
ТЭО	тромбоэмболические осложнения
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФГДС	фиброгастродуоденоскопия
ФП	фибрилляция предсердий
ХЛВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХЛНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЧП ЭхоКГ	чреспищеводная эхокардиография
ЧПЭФИ	чреспищеводное электрофизиологическое исследование
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография

5. Дата разработки протокола: 2014 год.

6. Категория пациентов: стационарные и амбулаторные пациенты

7. Пользователи протокола: врачи-кардиологи, терапевты, врачи общей практики, врачи-аритмологи.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение:

ФП — это нарушение ритма сердца, которое диагностируют на основании следующих критериев на ЭКГ:

1. нерегулярные интервалы RR;
2. отсутствие зубцов P, но в некоторых отведениях, чаще всего V1, иногда определяется электрическая активность предсердий (волны f);
3. длительность предсердного цикла (интервал между двумя возбуждениями предсердий), если определяется, обычно варьируется и составляет <200 мс (>300 в мин.)

9. Клиническая классификация ФП:

1. По течению и длительности аритмии

Формы ФП

Характеристика

Впервые выявленная независимо от длительности и тяжести симптомов любой первый эпизод ФП

Пароксизмальная	до 7 дней, синусовый ритм восстанавливается спонтанно, обычно в течение 48 ч., более чем через 48 ч вероятность спонтанной кардиоверсии низкая
Персистирующая	длительность эпизода ФП превышает 7 дней (для восстановления ритма необходима медикаментозная или электрическая кардиоверсия)
Длительная персистирующая	ФП продолжается в течение ≥ 1 года и выбрана стратегия контроля ритма (предполагается восстановление ритма)
Постоянная	когда пациент и врач считают возможным сохранение аритмии (кардиоверсия не проводится)

II. По выраженности клинических симптомов (класс тяжести ФП по EHRA)

Класс EHRA	Проявления
I	Симптомов нет
II	Легкие симптомы; обычная жизнедеятельность не нарушена
III	Выраженные симптомы; изменена повседневная активность
IV	Инвалидизирующие симптомы; нормальная повседневная активность невозможна

III. ПО РИСКУ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (ИНДЕКС CHA₂DS₂VASC)

Индекс CHA ₂ DS ₂ VASc	Риск ТЭО
0 баллов	Низкий риск
1 балл	Средний риск
≥ 2 балла	Высокий риск

IV. ПО РИСКУ РАЗВИТИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ АНТИКОАГУЛЯНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ (HAS-BLED)

Показатель HASBLED	Риск кровотечения
0 баллов	Низкий риск
1-2 балла	Средний риск
≥ 3 балла	Высокий риск

10. Показания для госпитализации:

Показания для плановой госпитализации

1. Проведение плановой кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой ФП.

2. Электрофизиологическое обследование и лечение ФП (ЧПЭФИ, РЧА).

Показания к экстренной госпитализации

1. Впервые возникший пароксизм ФП.
2. ФП с симптомами острой СН.
3. ФП с тромбоэмболическими осложнениями.
4. ФП с симптомами предсинкопэ, синкопэ.

11. Перечень основных и дополнительных исследований

11.1 Лабораторные исследования:

Основные:

- Общий анализ крови (определение содержания в крови гемоглобина и лейкоцитарной формулы), общий анализ мочи с определением белка в моче.
- Определение глюкозы натощак.
- Определение билирубина, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы сыворотки крови.
- Калий крови.
- Определение креатинина в сыворотке крови.
- Гормоны щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4).
- Липидный спектр (общий холестерин, ХЛВП, ХЛНП, триглицериды)

Дополнительные:

- МНО при назначении варфарина
- АЧТВ при назначении НФГ
- Тропонины, МВ КФК по показаниям (наличие клиники ОКС).
- ФГДС при наличии факторов риска гастропатий перед назначением антикоагулянтной терапии, при необходимости исследование на *Helicobacter pylori*.

Факторы риска гастропатий: пептическая язва в анамнезе, анамнез желудочно-кишечного кровотечения; двойная атитромбоцитарная терапия (аспирин+клопидогрел), сочетание атитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии (аспирин+гепарин, аспирин+варфарин и др.); более чем один из указанных факторов риска: возраст ≥ 60 лет, применение ГКС и НПВС, диспепсия или симптомы ГЭРБ).

11.2. Инструментальные исследования:

Основные

1. ЭКГ стандартная – основной метод верификации аритмии (ритм несинусовый, неправильный, волны f).
2. Холтеровское мониторирование ЭКГ.
3. Трансторакальная эхокардиография.
4. ЧП ЭхоКГ (для верификации тромбов в полостях сердца, в ушке левого предсердия).

Дополнительные:

1. КТ головного мозга (при наличии симптомов ОНМК и ТИА).

2. ЭКГ с нагрузкой (ВЭМ, тредмил) при наличии показаний.
3. КАГ (по показаниям) – при сохранении симптомов сердечной недостаточности и признаках ишемии миокарда.
4. ЧП ЭФИ (при синдроме тахи-бради, синкопэ и предсинкопэ для диагностики синдрома слабости синусового узла).
5. Внутрисердечное ЭФИ.
6. Рентгенография органов грудной клетки по показаниям.
7. КТ грудного сегмента.
8. УЗИ щитовидной железы

12. Диагностические критерии:

12.1 Жалобы и анамнез – при расспросе необходимо выяснить каким является сердечный ритм при приступе ФП – регулярным или нерегулярным, какие факторы провоцируют развитие ФП (физические нагрузки, эмоциональное напряжение или прием алкоголя), появляются ли какие-либо симптомы при эпизодах ФП (их тяжесть оценивается с помощью индекса EHRA), как часто возникают приступы, их продолжительность, наличие АГ, ИБС, СН, заболевания периферических артерий, цереброваскулярной болезни, инсульта, СД или хронического заболевания легких, злоупотребление алкоголем, наличие родственников, страдавших ФП.

12.2. Физикальное обследование:

Стандартное объективное исследование: в том числе при обследовании сердечно-сосудистой системы выявляется аритмичная сердечная деятельность, наличие дефицита пульса, оцениваются размеры сердца, наличие патологических шумов, признаки сердечной недостаточности (хрипы в легких, размеры печени, отеки на ногах, гепатомегалия, ритм галопа).

Оценка индекса EHRA.

Оценка риска тромбоэмболических осложнений (индекс CHA₂DS₂VASc)

Оценка риска кровотечений (индекс HAS-BLED).

12.3. Дифференциальный диагноз. Основным методом диагностики является выявление на ЭКГ неправильного, несинусового ритма с предсердными волнами в связи, с чем дифференциальный диагноз проводится с состояниями, близкими по ЭКГ данным: предсердная тахикардия, трепетание предсердий, частая предсердная эктопия, двойное антеградное проведение через АВУ. При предсердной тахикардии и трепетании предсердий часто наблюдается удлиненный предсердный цикл ≥ 200 мс. При лечении ААП отмечается увеличение длительности предсердного цикла на фоне ФП. Для дифференциальной диагностики ФП от других редких наджелудочковых аритмий с нерегулярными интервалами необходимо зарегистрировать ЭКГ во время аритмии. Любой эпизод предполагаемой ФП следует зафиксировать

ровать на ЭКГ в 12 отведениях, длительность и качество которой должны быть достаточными для оценки предсердной активности. Иногда при частом желудочковом ритме блокада АВУ на фоне пробы Вальсальвы, массажа каротидного синуса или в/в введения аденозина позволяет выявить предсердную активность.

12.4. Показания для консультации специалистов:

1. аритмолог, врач интервенционной кардиологии – проведение ЧПЭФИ, определение показаний к РЧА; окклюзии ушка левого предсердия.
2. эндокринолог – диагностика и лечение патологии щитовидной железы, нарушение гликемического профиля;
3. невропатолог - наличие симптомов поражения головного мозга (острые нарушения мозгового кровообращения, преходящие нарушения мозгового кровообращения и др.);
4. пульмонолог – для диагностики и коррекции лечения тяжелой легочной патологии.
5. кардиохирург - для диагностики и определения показаний к хирургической профилактике тромбоэмболических осложнений и контроля ЧСС и ритма.

13. Цели лечения:

- профилактика тромбоэмболических осложнений;
- контроль ритма или контроль ЧСС;
- устранение и предупреждение симптомов сердечной недостаточности;
- улучшение прогноза,
- улучшение качества жизни пациента;
- снижение госпитализаций;
- увеличение продолжительности жизни.

14. Тактика лечения ФП определяет решение следующих задач:

1. Профилактика тромбозов и тромбоэмболических осложнений (выбор антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов, определение показаний к инвазивному и хирургическому лечению).
2. Определение основной стратегии (контроль ритма или контроль ЧСС).
3. При определении стратегии контроля ритма выбор кардиоверсии (медикаментозной, электрической).
4. Контроль ритма и контроль ЧСС после кардиоверсии для профилактики рецидивов ФП при пароксизмальной и персистирующей форме.
5. Контроль ЧСС при постоянной форме ФП.
6. Лечение заболевания, лежащего в основе ФП (устранение факторов риска, кардионейромодуляция).
7. Определение показаний к инвазивному лечению ФП.

14.1. Медикаментозное лечение:

I. Профилактика тромбозов и тромбоэмболических осложнений:

Таблица 1. Рекомендации по профилактике тромбозов и тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП

Рекомендации	класс	уровень
Общие рекомендации по профилактике тромбозов и тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП		
АТТ для предупреждения ТЭО показана всем больным с ФП (включая мужчин и женщин), за исключением лиц низкого риска (единств. ФП, возраст ≤ 65 лет или, если есть противопоказания)	I	A
Выбор АТТ должен основываться на абсолютных рисках инсульт/ТЭ и кровотечений, а также клинической пользы для данного пациента	I	A
Шкала CHA ₂ DS ₂ -VASc рекомендуется для оценки риска инсульта при неклапанной ФП	I	A
У больных с риском по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 рекомендуется оральная антикоагулянтная терапия, за исключением противопоказаний, с: Подобранной дозой АВК (МНО 2-3); или Прямым ингибитором тромбина (дабигатран); или Оральным ингибитором Ха фактора (ривароксабан, апиксабан)	I	A
У больных с риском по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1 должна рассматриваться оральная антикоагулянтная терапия на основании оценки риска кровотечений и предпочтений пациента, с: Подобранной дозой АВК (МНО 2-3); или Прямым ингибитором тромбина (дабигатран); или Оральным ингибитором Ха фактора (ривароксабан, апиксабан)	IIa	A
Если пациенты отказываются от любого антикоагулянта (АВК или НОАК), должна рассматриваться комбинированная антиагрегантная терапия аспирином 75-100 мг + клопидогрель ежедневно (при низком риске кровотечения) или, что менее эффективно, аспирин 75-325 мг ежедневно	IIa	B
Рекомендации по профилактике тромбозов и тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП – по НОАК		

Если подобранная доза АВК (МНО 2-3) не может быть использована у пациента с ФП с рекомендованной вследствие затруднений в достижении терапевтической антикоагуляции, побочных эффектов АВК или невозможности осуществлять мониторинг МНО, рекомендуются НОАК: Прямой ингибитор тромбина (дабигатран); или Оральный ингибитор Ха фактора (ривароксабан, апиксабан)	I	B
Если рекомендуется ОАК, НОАК (прямой ингибитор тромбина – дабигатран) или оральные ингибиторы Ха фактора (ривароксабан, апиксабан) должны рассматриваться скорее, чем АВК для большинства больных с неклапанной ФП на основании чистого клинического эффекта	IIa	A
При назначении дабигатрана дозировка 150 мг 2 раза в день для большинства больных предпочтительнее, чем 110 мг 2 раза в день. Дозировка 110 мг 2 раза в день рекомендуется: Пожилым пациентам, возрастом ≥ 80 лет Совместном использовании взаимодействующих средств (напр. верапамил) Высоком риске кровотечений (риск по шкале HAS-BLED ≥ 3) Умеренно выраженном нарушении почек (СКФ 30-49 мл/мин)	IIa	B
Если рассматривается ривароксабан, доза 20 мг 1 раз в сутки для большинства больных должна рассматриваться предпочтительнее, чем 15 мг 1 раз в сутки. Последняя рекомендуется при: Высоком риске кровотечений (риск по шкале HAS-BLED ≥ 3) Умеренно выраженном нарушении почек (СКФ 30-49 мл/мин)	IIa	C
Базальная и последующая регулярная оценка почечной функции (по СКФ) рекомендуется у пациентов после начала любого НОАК, которая должна проводиться ежегодно, но более часто у пациентов с умеренным нарушением функции почек, у которых она должна оцениваться 2-3 раза в год	IIa	B
НОАК (дабигатран, ривароксабан и апиксабан) не рекомендуются к применению у больных выраженным нарушением функции почек (СКФ <30 мл/мин)	III	A
Рекомендации по профилактике ТЭО при неклапанной ФП - кровотечения		
Оценка риска кровотечения рекомендуется при назначении АТТ (как при АВК, так и при НОАК, аспирине/клопидогреле или аспирине)	I	A

Вычисление риска кровотечения должно проводиться по шкале HAS-BLED; шкала ≥ 3 выявляет «высокий риск» и в таком случае необходимы определенная осторожность и частый контроль после начала ОАК. Усилия должны быть направлены на корректируемые факторы риска кровотечения [неконтролируемое АД, лабильное МНО, если больной получал АВК, сочетание лекарств (аспирин, НПВС), алкоголь]. Используйте шкалу HAS-BLED для выявления модифицируемых рисков кровотечения, но не для того, чтобы исключить больных из ОАК терапии.	IIa	AB
Риск большого кровотечения при антиагрегантной терапии (при терапии аспирином/клопидогрель и, особенно, у пожилых, а также при монотерапии аспирином) должен рассматриваться также, как и при ОАК.	IIa	B
Рекомендации по профилактике ТЭО при неклапанной ФП - кардиоверсия		
Для больных с ФП ≥ 48 часов или, когда длительность ФП неясная, рекомендуется ОАК терапия (АВК с МНО 2-3 или дабигатран) 3 недели до- и более 4 недель после кардиоверсии, независимо от метода (электрическая или оральная/в/в медикаментозная).	I	B
У больных с факторами риска инсульта или рецидива ФП ОАК терапия либо подобранным по дозе АВК (МНО 2-3), либо НОАК должна продолжаться пожизненно независимо от восстановления синусового ритма после кардиоверсии	I	B

Антикоагулянтные и антитромбоцитарные препараты назначаются сразу после диагностики ФП, выбор препарата осуществляется на основании расчета риска тромбоэмболических осложнений по индексу CHA_2DS_2VASc (табл. 2) и риска кровотечений по шкале HAS-BLED (табл. 3) при всех типах ФП (пароксизмальной, постоянной, персистирующей и др.). Антикоагулянтная терапия при трепетании предсердий проводится также как и при ФП. Алгоритм выбора представлен на рисунке 1.

Таблица 2. Оценка риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП - индекс CHA_2DS_2VASc

Расчет индекса риска в баллах (CHA_2DS_2VASc)	
Фактор риска	Баллы
Сердечная недостаточность/дисфункция ЛЖ	1
Артериальная гипертония	1
Возраст ≥ 75 лет	2

Сахарный диабет	1
Инсульт/ТИА/тромбоэмболия	2
Заболевания сосудов: перенесенный ИМ, периферический атеросклероз или атеросклеротические бляшки в аорте	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

Таблица 3. Шкала риска кровотечений HAS-BLED (риск высокий при сумме баллов ≥ 3)

Фактор риска	Баллы
Артериальная гипертензия (систолическое АД > 160 мм.рт.ст.)	1
Нарушенная функция печени (хронические заболевания печени или биохимические доказательства значительного расстройства функции печени (билирубин больше двух верхних границ нормы в сочетании с повышением АЛТ/АСТ/щелочной фосфатазы более трех верхних пределов нормы))	1
Нарушенная функция почек (наличие хронического диализа или почечной трансплантации или креатинина сыворотки ≥ 200 ммоль/л)	1
Инсульт	1
Кровотечение (кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям, например, геморрагический диатез, анемия и т.д.)	1
Лабильное МНО (нестабильное/высокое МНО или выход за пределы терапевтического интервала более 40% времени).	1
Возраст старше 65 лет	1
Злоупотребление алкоголем	1
Прием лекарств повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС)	1

Значение индекса ≥ 3 указывает на высокий риск развития геморрагических осложнений. В таких случаях после назначения антитромбоцитарных препаратов следует особо тщательно наблюдать пациента, НОАК использовать в меньших дозах (ривароксабан – 15 мг в сутки, дабигатран 110 мг 2 раза в сутки).

Для обеспечения качественного контроля необходимо выдать пациенту на руки инструкцию и карту контроля за приемом пероральных антикоагулянтов (см. приложение 1) и проводить мониторинг согласно карте наблюдения (приложение 2).

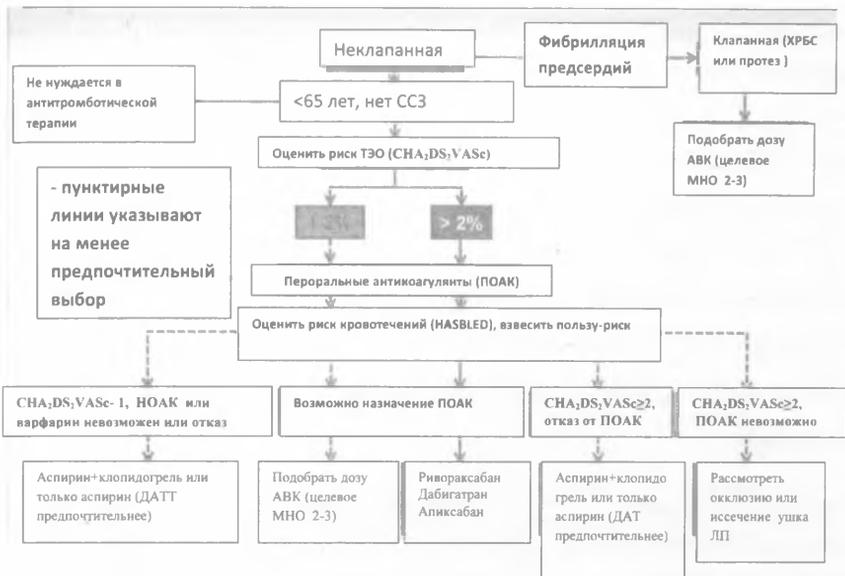


Рис. 1. Алгоритм профилактики тромбоемболических осложнений у пациентов с ФП
Показания к выбору АВК (варфарин) в качестве антикоагулянтного препарата при ФП:

1. только при возможности тщательного контроля МНО с достижением целевого диапазона (МНО 2-3);
2. ФП после ЧКВ, как элемент тройной анти тромботической терапии (варфарин + клопидогрель + аспирин);
3. у пациентов с клапанными пороками сердца;
4. у пациентов с протезированными клапанами;
5. при тяжелой почечной недостаточности и при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин.

Начальная доза варфарина 2,5 мг в сутки (у лиц пожилого возраста с ½ таблетки с частым контролем МНО), в течение первых 5-7 дней контроль МНО ежедневно или через день, после стабилизации МНО (2,0-3,0) контроль 2 раза в неделю, затем 1 раз в неделю, затем 1 раз в месяц. При необходимости дозу повышают на 1/4 или 1/2 таблетки в сутки. Полное антикоагулянтное действие варфарина проявляется на 3-5 сутки, в связи с чем его назначают на фоне лечения гепаринами. НФГ или НМГ применяют до тех пор, пока не будет достигнуто целевое МНО (2,0-3,0). Перед началом антикоагуляции необходимо оценить риск кровотечений по индексу HAS-BLED (табл. 3).

Назначение НОАК.

На сегодняшний день имеются 4 новых пероральных антикоагулянта, применение которых возможно при ФП для профилактики ТЭО:

1. Ривароксабан (ксарелто) в дозе 20 мг – 1 раз в сутки, при высоком риске кровотечений (HAS-BLED ≥ 3) в дозе 15 мг в сутки.
2. Дабигатран (прадакса) в дозе 150 мг – 2 раза в сутки, при высоком риске кровотечений (HAS-BLED ≥ 3) – 110 мг – 2 раза в сутки
3. Аликсабан (эликвис) – нет регистрации на территории Казахстана.
4. Эдоксабан - нет регистрации на территории Казахстана.

Для облегчения выбора НОАК в таблице 4 представлены клинические ситуации с предпочтительным назначением препарата.

Таблица 4. Выбор нового антикоагулянта при ФП в зависимости от клинической ситуации

Клиническая ситуация	Обоснование выбора НОАК	Выбор НОАК
Высокий риск кровотечений (HAS-BLED ≥ 3)	Выбрать препарат с наименьшим риском кровотечений	Дабигатран 110 мг Аликсабан
Желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе или высокий риск	Выбрать препарат с наименьшей частотой желудочно-кишечных кровотечений	Аликсабан
Высокий риск ишемического инсульта, низкий риск кровотечений	Выбрать препарат с наилучшей профилактикой ишемического инсульта	Дабигатран 150 мг
Перенесенный инсульт (вторичная профилактика)	Выбрать препарат с наилучшей вторичной профилактикой инсульта	Ривароксабан Аликсабан
ИБС, перенесенный ИМ или высокий риск ОКС/ИМ	Выбрать препарат с позитивным влиянием на пациентов с ОКС	Ривароксабан
Нарушение функции почек	Выбрать препарат с наименьшим выведением через почки	Аликсабан Ривароксабан
Патология ЖКТ	Выбрать препарат с наименьшим числом желудочно-кишечных осложнений	Аликсабан Ривароксабан
Приверженность пациента лечению	Выбрать препарат однократного приема	Ривароксабан

Тактика ведения пациента при развитии кровотечений на фоне лечения антикоагулянтами при ФП представлена в таблицах 5 и 6.

Таблица 5. Ведение пациента при развитии кровотечения на фоне приема новых антикоагулянтных препаратов.

	Нежизнеугрожаемое кровотечение	Жизнеугрожаемое кровотечение
Дабига-тран	<p>Уточнить последний прием + режим дозирования. Оценить время нормализации: Нормальная функция почек: 12-24 ч СКФ 50-80 мл / мин: 24-36 ч СКФ 30-50 мл / мин: 36-48 ч СКФ < 30 мл / мин: ≥ 48 ч Поддерживать диурез Локальные гемостатические средства Инфузии жидкости (коллоиды при необходимости) Переливание эр.массы в случае необходимости Переливание тромбоцитарной массы (в случае тромбоцитопении ≤60 ×10⁹ /л или тромбопатии) Свежезамороженная плазма в качестве плазмозаменителя Может рассматриваться использование аминокaproновой кислоты Десмопрессин может рассматриваться в особых случаях (коагулопатия или тромбопатия) Может рассматриваться проведение гемодиализа (-65% после 4 ч)</p>	<p>Все, что при нежизнеугрожающих кровотечениях + концентрат протромбинового комплекса 25 ЕД / кг (могут быть повторены один или два раза) (нет клинических доказательств) Активированный концентрат протромбинового комплекса 50 IE/кг; не более 200IE/кг/день</p>
Ривораксан	<p>Уточнить последний прием + режим дозирования. Оценить время нормализации: 12-24 ч Поддерживать диурез Локальные гемостатические средства Инфузии жидкости (коллоиды при необходимости) Переливание эр.массы в случае необходимости Переливание тромбоцитарной массы (в случае тромбоцитопении ≤60 ×10⁹ /л или тромбопатии) Свежезамороженная плазма в качестве плазмозаменителя Может рассматриваться использование аминокaproновой кислоты Десмопрессин может рассматриваться в особых случаях (коагулопатия или тромбопатия)</p>	<p>Все, что при нежизнеугрожающих кровотечениях+ концентрат протромбинового комплекса 25 ЕД / кг (могут быть повторены один или два раза) (нет клинических доказательств) Активированный концентрат протромбинового комплекса 50 IE/кг; не более 200IE/кг/день</p>

Таблица 6. Ведение пациента при развитии кровотечения на фоне приема варфарина

МНО	Нежизнеугрожаемое кровотечение	Жизнеугрожаемое кровотечение
>3,0 но <5,0	Снизить или пропустить очередную дозу, более часто определять МНО и возобновить варфарин в более низкой дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона; при небольшом повышении МНО, особенно при наличии причины, ничего не менять, дополнительно определение МНО	Прервать лечение варфарином, витамин К ₁ 10 мг в/в медленно + в зависимости от экстренности ситуации: СЗП, концентрат протромбинового комплекса, рекомбинантный фактор VIIa. Повторить витамин К ₁ каждые 12 часов для стабильности МНО
>5,0 но <9,0	пропустить 1-2 дозы варфарина и дать витамин К ₁ в дозе 1-2,5 мг per os с ожиданием, что снижение МНО произойдет в 24 часа мониторировать МНО более часто и возобновить терапию в откорректированной дозе при терапевтическом диапазоне МНО. Если необходима срочная коррекция - Витамин К ₁ 2-4 мг per os, мониторинг МНО, возобновление варфарина в терапевтическом диапазоне МНО.	
>9,0	приостановить терапию варфарином, витамин К ₁ (2,5 -5,0 мг per os). МНО должно снизиться в течение 24-48 часов участить определение МНО, при необходимости витамин К ₁ , возобновить терапию в откорректированной дозе при достижении терапевтических значений МНО	

В таблице 7 представлены принципы перехода с одного антикоагулянта на другой (в случае необходимости продолжить лечение антикоагулянтами).

Таблица 7. Принципы перехода с одного антикоагулянта на другой

Переход		Принципы и сроки
с варфарина	на дабигатран	Прекратить прием варфарина и начать прием дабигатрана, когда МНО станет <2,0
с варфарина	на ривароксабан	Прекратить прием варфарина и начать прием ривароксабана, когда МНО станет <3,0
с дабигатрана	на варфарин	Если клиренс креатинина не снижен, начать прием варфарина за 3 дня до прекращения приема дабигатрана; если снижен, период комбинированного лечения сокращается
с ривароксабана	на варфарин	Если клиренс креатинина не снижен, начать прием варфарина за 4 дня до прекращения приема дабигатрана; если снижен, период комбинированного лечения сокращается

с дабига-трана	на эноксапарин	Эноксапарин вводится минимум через 12 ч после приема последней дозы дабигатрана
с ривароксабана	на эноксапарин	Отменить ривароксабан и ввести эноксапарин в то время, когда должна была быть принята следующая доза ривароксабана
с эноксапарина	на дабигатран	Отменить эноксапарин и принять дабигатран за 2 ч до того, времени, когда должна была быть введена следующая доза эноксапарина
с эноксапарина	на ривароксабан	Отменить эноксапарин и принять ривароксабан за 2 ч до того, времени, когда должна была быть введена следующая доза эноксапарина

Рекомендации по ведению пациентов с ФП, получающих НОАК при развитии ОКС.

1. Временно прекратить НОАК.

2. Сразу инициировать ДАТТ, кроме ослабленных пациентов с высоким риском кровотечений (только аспирин; задержка ДАТТ до полного удаления эффекта НОАК).

3. Низкая доза аспирина (150-300 мг - нагрузочная; 75-100 мг/сут. - постоянная) предпочтительно в сочетании с ингибиторами рецептора ADP (тикагрелор или прасугрель предпочтительнее, чем клопидогрель).

4. После исчезновения эффекта НОАК следует начинать парентеральное введение антикоагулянтов. Фондапаринукс является предпочтительным в случае ОКСБПСТ из-за низкого риска кровотечений.

5. В случае ОКССПСТ, значительное предпочтение отдается первичному ЧКВ, чем фибринолизису:

(а) Если фибринолиз является единственным доступным способом реперфузии, избегать назначения НФГ или эноксапарина до исчезновения эффекта НОАК.

6. В случае ОКСБПСТ:

(а) в экстренных случаях коронарография проводится без ожидания полного исчезновения эффекта НОАК;

(б) перипроцедурная антикоагуляция проводится в соответствии с локальной практикой (предпочтительны НФГ или бивалирудин)

7. В случае ЧКВ:

(а) радиальный доступ является предпочтительным, поскольку это уменьшает риск кровотечения.

(б) если есть возможность и есть показания, баллонная ангиопластика без стентирования значительно уменьшает потребность в тройной антитромбоцитарной терапии

(в) ГМС минимизирует продолжительность двойной или тройнойтерапии и является предпочтительным;

(г) используется дополнительный парентеральный антикоагулянт, независимо от сроков приема последней дозы НОАК;

(д) в связи с коротким полупериодом действия и низким риском кровотечений предпочтительнее использовать перипроцедурно бивалирудин с последующей его отменой после ЧКВ;

(е) избегать назначения ингибитора гликопротеина IIb/IIIa, за исключением ситуаций спасительного характера.

8. У больных, нуждающихся в расширенном объеме реваскуляризации, шунтирование может быть предпочтительным, во избежание длительной тройной терапии;

9. При возобновлении приема НОАК рассмотреть возможность снижения дозы и продолжительности двойной или тройной терапии в соответствии с риском кровотечения и атеротромботическим риском.

10. Более новые ингибиторы тромбоцитов прасугрель и тикагрелор в комбинации с пероральными антикоагулянтами не изучались.

II. КОНТРОЛЬ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И РИТМА.

Контроль частоты сердечных сокращений и ритма сердца в качестве неотложных лечебных мероприятий.

Решение о неотложном восстановлении синусового ритма (у пациентов с выраженными нарушениями гемодинамики) или снижении частоты желудочкового ритма (у большинства остальных пациентов) зависит от выраженности симптомов ФП.

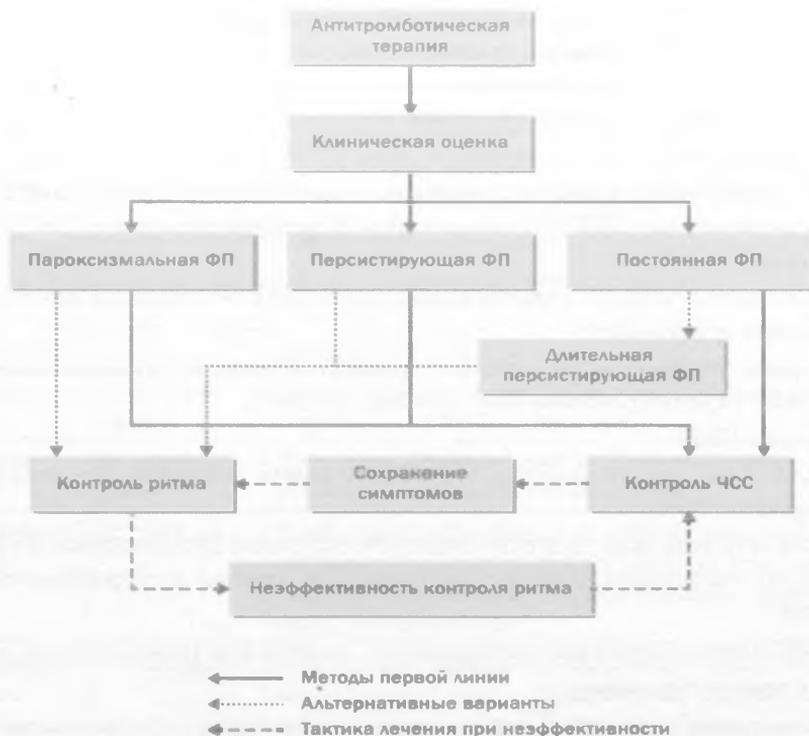


Рис. 2. Выбор стратегии контроля частоты сердечных сокращений или ритма

Если длительность фибрилляции предсердий превышает 48 часов, кардиоверсия должно предшествовать проведение ЧП ЭхоКГ для исключения тромбоза ушка левого предсердия или 3-х недельная антикоагулянтная терапия. При отсутствии тромбоза кардиоверсия рекомендуется незамедлительно после введения гепарина; гепарин продолжается в процессе подбора ОАК, после чего терапия ОАК продолжается 4 недели.

При проведении кардиоверсии у пациентов с высоким риском ТЭО рекомендуется до кардиоверсии применение гепарина (в/в в виде болюса и последующая инфузия) или НМГ в терапевтической дозе.

Гепарин-НФГ. Терапевтической дозой являются 400-800 МЕ/кг/сут. гепарина, повышающие АЧТВ в 1,5-2,5 раза от исходного уровня. Терапевтическая доза требует контроля АЧТВ, которое определяют до введения гепарина и через 6 часов после введения: АЧТВ в 1,5-2,5 раза должно превышать контрольный показатель, в дальнейшем необходимо стойко удерживать на этом уровне. Если АЧТВ находится в «терапевтических» пределах при 2-х последовательных измерениях, в последующем его можно определять через каждые 24 ч. Начальную дозу вводят болюсно в дозе 60МЕ/кг в/в, затем в/в 1000-1200 Ед/ч или подкожно 7500-12500 Ед. 2 раза в сутки. После кардиоверсии назначают или продолжают пероральные антикоагулянты, гепарин отменяют после достижения целевого уровня МНО (2-3).

При проведении кардиоверсии у пациентов с низким риском ТЭ возможно ограничиться введением терапевтических доз гепарина (в/в или п/к) до и на 1-3 сутки после кардиоверсии с последующим переходом на аспирин.

Эноксапарин (клексан) – НМГ, п/к 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 ч, п/к инъекции может предшествовать в/в струйное введение (болюс) 30 мг препарата.

Надропарин (фраксипарин) – НМГ, в/в струйно (болюс) 86 МЕ/кг, далее п/к 86 МЕ/кг каждые 12 ч .

Выбор кардиоверсии у пациентов с недавно развившейся ФП осуществляется согласно алгоритма на рис. 3.

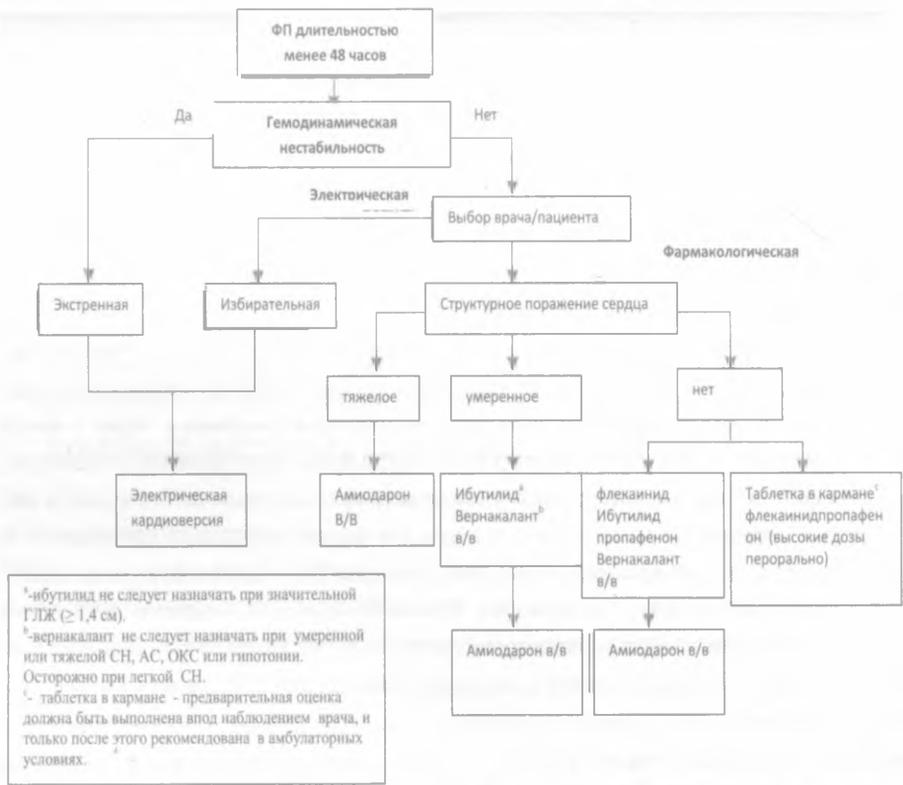


Рис. 3. Показания к электрической и фармакологической кардиоверсии, и выбор антиаритмических препаратов для фармакологической кардиоверсии у пациентов с недавно выявленной ФП (менее 48 часов).

Дозы препаратов для фармакологической кардиоверсии представлены в таблице 8.

Таблица 8. Препараты, предназначенные для медикаментозной кардиоверсии у больных с недавно развившимся приступом ФП, и их дозы

препарат	Доза	последующая доза	риски и осложнения
Амиодарон	5 мг/кг в/в в течение 1 ч	50 мг/ч	Флебит, гипотония. Снижает частоту ритма желудочков сердца. Отсроченное во времени восстановление синусового ритма.
Вернакалант (Бринэвис)	3 мг/кг в/в в течение 10 мин	Через 15 мин повторная инфузия 2 мг/кг в/в в течение 10	Изучался только в клинических исследованиях. Недавно разрешен к применению в Европе.

Ибутилид (не зарегистрирован в Казахстане)	1 мг в/в в течение 10 мин	Через 10 мин повторное введение 1 мг в/в в течение 10 мин	Может вызвать удлинение QT и развитие желудочковой тахикардии типа torsade de pointes (tdp). Контролировать появление аномальных волн T-U или удлинение QT. Снижает частоту ритма желудочков.
Нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид (Нибентан®) (не зарегистрирован в Казахстане)	0,065-0,125 мг/кг в/в в течение 3-5 мин	При отсутствии эффекта повторные инфузии в той же дозе с интервалом 15 мин (до общей дозы 0,25 мг/кг)	Удлиняет интервал QT с появлением волны U, существует вероятность развития полиморфной желудочковой тахикардии типа tdp (недопустимо превышение рекомендуемой дозы). Введение прекращается при восстановлении синусового ритма, при развитии аритмогенного действия или удлинении интервала QT >500 мс. Применение возможно только в условиях палаты интенсивной терапии с мониторным контролем ЭКГ на протяжении 24 часов после введения препарата.
Прокаинамид	500-1000 мг однократно в/в медленно (20-30 мг/мин)		Замедляет АВ и внутрижелудочковую проводимость, может вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа tdp, фибрилляцию желудочков, асистолию.
Пропафенон	2 мг/кг в/в в течение 10 мин или 450-600 мг внутрь		Нельзя назначать пациентам с выраженным структурным заболеванием сердца. Может вызвать удлинение QRS. Несколько снижает частоту ритма желудочков, но может вызвать ее увеличение вследствие трансформации в трепетание предсердий с проведением 1:1.
Флекаинид (не зарегистрирован в Казахстане)	2 мг/кг в/в в течение 10 мин или 200-300 мг внутрь	Не применяется	Нельзя назначать пациентам с выраженным структурным заболеванием сердца. Вызывает удлинения продолжительности QRS и, соответственно, интервала QT. Может повышать частоту ритма желудочков вследствие трансформации в трепетание предсердий с проведением 1:1.

Таблица 9. Рекомендации по электрической кардиоверсии.

Рекомендации	Класс	Уровень
Проведение неотложной кардиоверсии рекомендуется, если высокая частота ритма желудочков не поддается медикаментозному контролю и при этом сохраняются стенокардия или другие проявления ишемии миокарда, или выраженная гипотензия, или проявления сердечной недостаточности.	I	C
Проведение неотложной кардиоверсии рекомендуется пациентам с ФП и синдромом преждевременного возбуждения желудочков при наличии высокой частоты ритма желудочков и нестабильной гемодинамики.	I	B
Перед назначением длительной антиаритмической терапии, направленной на профилактику рецидивов ФП, целесообразно проведение плановой электрической кардиоверсии.	IIa	B
Перед выполнением электрической кардиоверсии для повышения ее эффективности и предупреждения рецидивов ФП целесообразно назначение амиодарона(B), флекаинида(B), пропafenона(B), ибутилида(B), соталола(B) .	IIa	B/C
Проведение повторных электрических кардиоверсий может быть целесообразным в тех случаях, когда ФП сопровождается выраженной симптоматикой и при этом рефрактерна к другим методам лечения.	IIb	C
Для контроля частоты сердечных сокращений перед электрической кардиоверсией могут применяться бета-адреноблокаторы, дилтиазем или верапамил, хотя их способность положительно влиять на успех кардиоверсии и предупредить ранние рецидивы ФП не установлена.	IIb	C
Электрическая кардиоверсия противопоказана пациентам с интоксикацией сердечными гликозидами.	III	C

При проведении электрической кардиоверсии имеют преимущества наружные дефибрилляторы с двухфазным (биполярным) импульсом разряда, требующим для достижения эффекта меньшего количества энергии (обычно не более 150-200 Дж). Проведение электрической кардиоверсии требует нанесения электрического импульса, синхронизированного с комплексом QRS. При передне-заднем наложении электродов эффективность кардиоверсии выше, чем при передне-боковом. Если первые разряды не устраняют аритмию, следует изменить положение электродов и повторить кардиоверсию.

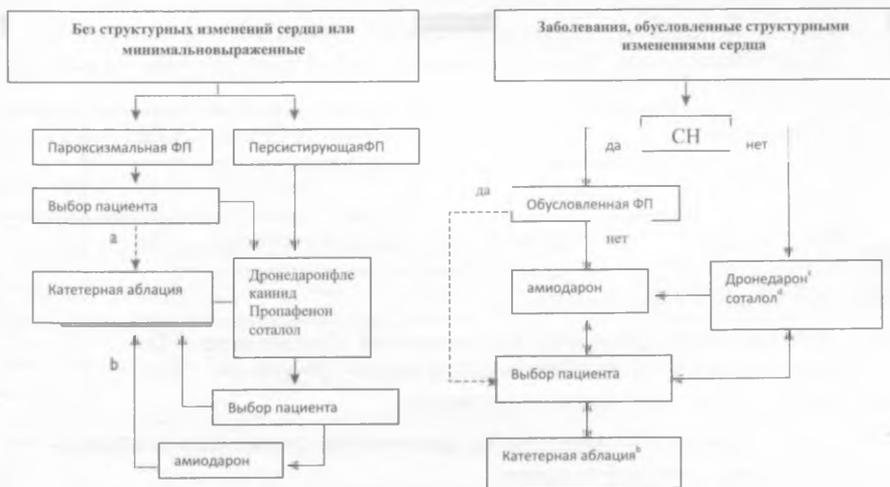
Стратегия контроля ритма для длительной терапии

После восстановления ритма назначается антиаритмическая терапия в соответствии с алгоритмом, представленным на рис. 4.



Рис. 4. Выбор антиаритмического препарата в зависимости от основной патологии.

Алгоритм выбора между фармакологической и инвазивной стратегией контроля ритма представлен рис. 5.



а- изоляция устья легочных вен является целесообразным, ^b может быть необходима более обширная абляция левого предсердия, ^c осторожно при ИБС, ^d не рекомендуется при ГЛЖ.

Рис. 5. Антиаритмические препараты и/или абляция левого предсердия для контроля ритма при ФП.

Таблица 10. Консенсусные показания к катетерной и хирургической абляции фибрилляции предсердий

	Класс	Уровень
<i>Фибрилляция предсердий, сопровождающаяся клинической симптоматикой, при неэффективности или непереносимости одного и более препаратов первого или третьего класса</i>		
Пароксизмальная ФП: Катетерная абляция рекомендована*	I	A
Персистирующая ФП: Катетерная абляция целесообразна	IIa	B
Длительно персистирующая ФП: возможно рассмотрение вопроса о катетерной абляции	IIb	B
<i>Фибрилляция предсердий, сопровождающаяся клинической симптоматикой, до начала антиаритмической терапии</i>		
Пароксизмальная ФП: Катетерная абляция целесообразна	IIa	B
Персистирующая ФП: возможно рассмотрение вопроса о катетерной абляции	IIb	C
Длительно персистирующая ФП: возможно рассмотрение вопроса о катетерной абляции	IIb	C
Показания к хирургической абляции фибрилляции предсердий в сочетании с другими кардиохирургическими вмешательствами		
<i>Фибрилляция предсердий, сопровождающаяся клинической симптоматикой, при неэффективности или непереносимости одного и более препаратов первого или третьего класса</i>		
Пароксизмальная ФП: Хирургическая абляция целесообразна у пациентов с запланированным кардиохирургическим вмешательством по другим показаниям	IIa	C
Персистирующая ФП: Хирургическая абляция целесообразна у пациентов с запланированным кардиохирургическим вмешательством по другим показаниям	IIa	C
Длительно персистирующая ФП: Хирургическая абляция целесообразна у пациентов с запланированным кардиохирургическим вмешательством по другим показаниям	IIa	C
<i>Фибрилляция предсердий, сопровождающаяся клинической симптоматикой, до начала антиаритмической терапии</i>		
Пароксизмальная ФП: Хирургическая абляция целесообразна у пациентов с запланированным кардиохирургическим вмешательством по другим показаниям	IIa	C

Персистирующая ФП: Хирургическая абляция целесообразна у пациентов с запланированным кардиохирургическим вмешательством по другим показаниям	IIa	C
Длительно персистирующая ФП: возможно рассмотрение вопроса о хирургической абляции у пациентов с запланированным кардиохирургическим вмешательством по другим показаниям	IIb	C
Показания к изолированной хирургической абляции фибрилляции предсердий		
<i>Фибрилляция предсердий, сопровождающаяся клинической симптоматикой, при неэффективности или непереносимости одного и более препаратов первого или третьего класса</i>		
Пароксизмальная ФП: вопрос об изолированной хирургической абляции может быть рассмотрен у пациентов без предшествующей катетерной абляции при предпочтении хирургического подхода	IIb	C
Пароксизмальная ФП: вопрос об изолированной хирургической абляции может быть рассмотрен у пациентов при неэффективности одной и более процедур катетерной абляции	IIb	C
Персистирующая ФП: вопрос об изолированной хирургической абляции может быть рассмотрен у пациентов без предшествующей катетерной абляции при предпочтении хирургического подхода	IIb	C
Персистирующая ФП: вопрос об изолированной хирургической абляции может быть рассмотрен у пациентов при неэффективности одной и более процедур катетерной абляции	IIb	C
Длительно персистирующая ФП: вопрос об изолированной хирургической абляции может быть рассмотрен у пациентов без предшествующей катетерной абляции при предпочтении хирургического подхода	IIb	C
Длительно персистирующая ФП: вопрос об изолированной хирургической абляции может быть рассмотрен у пациентов при неэффективности одной и более катетерной абляции	IIb	C
<i>Фибрилляция предсердий, сопровождающаяся клинической симптоматикой, до начала антиаритмической терапии</i>		
Пароксизмальная ФП: изолированная хирургическая абляция не показана	III	C
Персистирующая ФП: изолированная хирургическая абляция не показана	III	C
Длительно персистирующая ФП: изолированная хирургическая абляция не показана	III	C

Перед РЧА всем пациентам следует провести регистрацию ЭКГ в 12 отведениях и/или холтеровское мониторирование, а также эхокардиографию для исключения структурного заболевания сердца. Дополнительные методы исследования, такие как магнитно-резонансная и компьютерная томография, позволяют изучить трехмерную геометрию предсердий и количественно оценить степень фиброза предсердий. Чтобы снизить риск тромбоэмболических осложнений во время абляции, следует исключить тромбоз левого предсердия (чаще всего в ушке). После исключения тромбоза левого предсердия при чреспищеводной эхокардиографии до процедуры абляции (рекомендуемое время ≤ 48 ч) следует проводить адекватную антикоагулянтную терапию, чтобы не допустить образования тромба.

Таблица 11. Рекомендации по выбору антиаритмических препаратов для контроля синусового ритма

Рекомендации	Класс	Уровень
Следующие антиаритмические препараты рекомендуется применять для контроля ритма у больных с ФП с учетом заболевания сердца, лежащего в основе аритмии:		
Амиодарон	I	A
Дронедарон	I	A
Пропафенон	I	A
d,l-соталол	I	A
Флекаинид	I	A
Амиодарон более эффективно удерживает синусовый ритм, чем соталол, пропафенон, флекаинид (по аналогии) или дронедарон (уровень доказательств A), однако из-за токсичности его обычно следует применять, если другие средства оказались неэффективными или противопоказаны (уровень доказательств C).	I	A/C
У больных с тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функциональных классов по NYHA) или нестабильной сердечной недостаточностью II функционального класса по NYHA (декомпенсация в течение предыдущего месяца) амиодарон является препаратом выбора.	I	B
У больных без серьезного структурного заболевания сердца антиаритмическую терапию следует начинать с флекаинида, пропафенона, соталола или дронедарона	I	A
Дронедарон может применяться для сохранения синусового ритма у больных с рецидивирующей, преимущественно пароксизмальной формой ФП/трепетания предсердий в качестве умеренно эффективного антиаритмического препарата.	I	A
Бета-адреноблокаторы рекомендуется применять для профилактики адренергической ФП.	I	C

Если один антиаритмический препарат не снижает частоту рецидивов ФП до клинически приемлемого уровня, следует рассмотреть целесообразность использования другого антиаритмического препарата.	IIa	C
У пациентов с первым эпизодом ФП для контроля ритма сердца (и ЧСС) следует рассмотреть целесообразность применения бета-адреноблокаторов.	IIa	C
Дронедарон не рекомендуется для применения у больных с постоянной формой ФП/трепетания предсердий	III	B
Дронедарон не рекомендуется у больных с ФП/трепетанием предсердий, имеющих в настоящее время либо имевших в анамнезе клинические проявления хронической сердечной недостаточности, а также имеющих систолическую дисфункцию ЛЖ со снижением ФВ <40%	III	B
Антиаритмические препараты не рекомендуется применять для удержания синусового ритма у больных с выраженной дисфункцией синусового или атриовентрикулярного узла, если им не имплантирован функционирующий постоянный водитель ритма сердца.	III	C

Рекомендации по контролю ЧСС в неотложной ситуации представлены в таблице 12.

Таблица 12. Рекомендации по контролю частоты сердечных сокращений при оказании неотложной помощи

Рекомендации	Класс	Уровень
В острой ситуации при отсутствии синдрома преждевременного возбуждения желудочков для замедления желудочкового ритма у больных с ФП рекомендуется внутривенное введение бета-адреноблокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция; необходимо соблюдать осторожность у пациентов с артериальной гипотонией или сердечной недостаточностью.	I	A
Для контроля ЧСС в острой ситуации у больных с ФП и сердечной недостаточностью или артериальной гипотонией рекомендуется внутривенное введение сердечных гликозидов или амиодарона.	I	B
У пациентов с синдромом преждевременного возбуждения желудочков средствами выбора являются антиаритмические препараты I класса или амиодарон	I	C
При наличии синдрома преждевременного возбуждения желудочков и ФП бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция, дигоксин и аденозин противопоказаны.	III	C

Рекомендации по длительному контролю ЧСС при ФП представлены в таблице 13.

Таблица 13. Рекомендации по длительному контролю частоты сердечных сокращений

Рекомендации	Класс	Уровень
Контроль ЧСС (бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция, сердечные гликозиды или их комбинация) рекомендуется больным с пароксизмальной, персистирующей или постоянной ФП. Препарат выбирают индивидуально. Дозу следует подбирать таким образом, чтобы избежать брадикардии.	I	B
Если симптомы ФП возникают при физической нагрузке, необходимо оценить адекватность контроля ЧСС с помощью пробы с физической нагрузкой. Целесообразно модифицировать терапию таким образом, чтобы обеспечить физиологический хронотропный ответ и избежать брадикардии.	I	C
У больных с ФП и синдромом преждевременного возбуждения желудочков для контроля ЧСС предпочтительно применение пропafenона или амиодарона.	I	C
На начальном этапе лечения разумно добиваться “мягкого” контроля ЧСС (<110 в минуту в покое).	IIa	B
Если симптомы сохраняются или развивается тахикардиомиопатия, несмотря на “мягкий” контроль ЧСС, разумно уменьшить ЧСС до более низких значений (<80 в минуту в покое и <110 в минуту при умеренной физической нагрузке). Когда будет достигнут такой жесткий контроль ЧСС, для оценки безопасности следует провести суточное мониторирование ЭКГ.	IIa	B
Дигоксин показан больным с сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией ЛЖ, а также людям, ведущим малоподвижный образ жизни.	IIa	C
Если другие средства не эффективны или противопоказаны, для контроля ЧСС можно применять амиодарон внутрь.	IIb	C
Для контроля ЧСС у больных с непостоянной ФП/ТП не следует применять дронадарон	III	B
У больных с пароксизмальной ФП не следует применять сердечные гликозиды в качестве единственного средства для контроля ЧСС.	III	B

Препараты, которые используются для контроля ЧСС при ФП представлены в таблице 14.

Таблица 14. Средства для контроля частоты сердечных сокращений

	Внутривенно	Обычная поддерживающая пероральная доза
Бета-адреноблокаторы		
Бисопролол	нет	2,5-10 мг один раз в день
Карведилол	нет	3,125 – 25 мг два раза в день
Метопролол (пролонг. форма)	2,5-5 мг болюсно в течение 2 мин; до 3 доз	100-200 мг один раз в день
Эсмолол	50-200 мкг/кг/мин	нет
Недигидропиридиновые антагонисты кальция		
Верапамил	0,0375 – 0,15 мг/кг в течение 2 мин	40 мг два раза в день – 360 мг один раз в день (продолжительная форма)
Дилтиазем	нет	60 мг три раза в день – 360 мг один раз в день (продолжительная форма)
Сердечные гликозиды		
Дигоксин	0,5–1 мг	0,125-0,5 мг один раз в день
Другие		
Амиодарон	5 мг/кг в течение 1 ч, поддерживающая доза 50 мг/ч	100-200 мг один раз в день

Рекомендации по выбору препарата для длительного контроля ЧСС

1. Применение бета-адреноблокаторов может быть наиболее оправдано при наличии повышенного тонуса адренергической системы и ишемии миокарда на фоне ФП.
2. Недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил и дилтиазем) могут применяться для контроля ЧСС в острую фазу и для длительного лечения. Эти препараты оказывают отрицательное инотропное действие, поэтому их не следует назначать больным с систолической сердечной недостаточностью.
3. Дигоксин и дигитоксин эффективно контролируют частоту желудочкового ритма в покое, но не при физической нагрузке. В комбинации с бета-адреноблокатором они могут быть эффективными у пациентов с СН. Дигоксин может вызвать (угрожающие жизни) нежелательные эффекты, поэтому его следует применять с осторожностью. Возможно взаимодействие с другими препаратами.
4. Дронедарон не рекомендуется для контроля ЧСС.
5. Амиодарон – эффективный препарат, урязающий сердечный ритм. Внутривенное введение амиодарона эффективно и хорошо переносится при нарушениях гемодинамики. Амиодарон можно применять длительно при неэффективности других лекарственных средств, однако он может вызвать тяжелые экстракардиальные эффекты, включая дисфункцию щитовидной железы и брадикардию. Амиодарон, который

обычно сначала используют для контроля ритма сердца, может применяться для контроля ЧСС при трансформации ФП в постоянную форму. Показанием к лечению амиодароном является неэффективность других более безопасных препаратов.

Немедикаментозные методы контроля ЧСС при ФП.

Абляция или модификация атриовентрикулярного узлового проведения.

Абляция атриовентрикулярного узла обеспечивает высокоэффективный контроль ЧСС при ФП. Полную поперечную блокаду вызывают за счет катетерной деструкции атриовентрикулярного узла или пучка Гиса с помощью радиочастотного тока. Абляция атриовентрикулярного узла – это паллиативное вмешательство, однако эффект его необратимый. Соответственно, вмешательство обосновано в тех случаях, когда оказались неэффективными лекарственные средства, уржающие ритм (в том числе комбинированная терапия), или попытки сохранения синусового ритма с помощью антиаритмической терапии и/или катетерной абляции области устьев легочных вен и левого предсердия (таблицы 15-16).

Таблица 15. Рекомендации по абляции атриовентрикулярного узла у больных с фибрилляцией предсердий

Рекомендации	Класс	Уровень
Целесообразность абляции атриовентрикулярного узла для контроля ЧСС следует рассматривать, если частота желудочкового ритма не контролируется лекарственными средствами и не удается предупредить рецидивы ФП с помощью антиаритмических препаратов или последние вызывают серьезные побочные эффекты, а катетерная или хирургическая абляция ФП не показана, оказалась неэффективной или ее возможность отвергнута.	IIa	B
Абляция атриовентрикулярного узла возможна у больных с постоянной ФП и показаниями к ресинхронизации сердца (сердечная недостаточность III-IV функциональных классов по NYHA несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, фракция выброса ЛЖ $\leq 35\%$, продолжительность комплекса QRS ≥ 130 мс).	IIa	B
Целесообразность абляции атриовентрикулярного узла следует рассматривать у больных, не ответивших на ресинхронизацию, у которых ФП не позволяет проводить эффективную бивентрикулярную стимуляцию, а амиодарон не эффективен или противопоказан.	IIa	C
У пациентов с любой формой ФП, резко сниженной функцией ЛЖ (фракция выброса $\leq 35\%$) и тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функциональных классов по NYHA) после абляции атриовентрикулярного узла следует рассмотреть целесообразность бивентрикулярной стимуляции.	IIa	C

Абляция атриовентрикулярного узла для контроля ЧСС может быть проведена, если предполагается тахикардиомиопатия и частота желудочкового ритма не контролируется лекарственными средствами, а прямая абляция ФП не показана, оказалась неэффективной или ее возможность отвергнута.	IIb	C
Целесообразность абляции атриовентрикулярного узла с последующей ресинхронизацией может быть рассмотрена у больных с постоянной ФП, фракцией выброса ЛЖ $\leq 35\%$ и сердечной недостаточностью I-II функциональных классов по NYHA на фоне оптимальной лекарственной терапии по контролю ЧСС, если медикаментозное лечение недостаточно эффективно или вызывают побочные реакции.	IIb	C
Не следует проводить катетерную абляцию атриовентрикулярного узла без предшествующих попыток медикаментозного лечения или катетерной абляции ФП для контроля ФП и/или частоты сокращений желудочков сердца у больных с ФП.	III	C

Таблица 16. Рекомендации по имплантации водителя ритма после абляции атриовентрикулярного узла

Рекомендации	Класс	Уровень
У больных с любым типом ФП, умеренно сниженной функцией ЛЖ (фракция выброса $\leq 45\%$) и не выраженными симптомами сердечной недостаточности (II функциональный класс по NYHA) после абляции атриовентрикулярного узла можно рассмотреть целесообразность имплантации ресинхронизирующего водителя ритма сердца.	IIb	C
У больных с пароксизмальной ФП и нормальной функцией ЛЖ после абляции атриовентрикулярного узла можно рассмотреть целесообразность имплантации двухкамерного водителя ритма сердца с функцией переключения режима стимуляции (DDDR).	IIb	C
У больных с персистирующей или постоянной ФП и нормальной функцией ЛЖ после абляции атриовентрикулярного узла можно рассмотреть целесообразность имплантации однокамерного водителя ритма сердца (VVIR).	IIb	C

Список основных медикаментозных средств при лечении ФП

Наименование	Ед. изм.	Кол-во	Обоснование	Класс	Уровень
Антикоагулянты Варфарин 5 мг или Дабигатран 150 мг или Ривараксабан 20 мг	Табл	100	Антикоагулянтная терапия	I	A
	Табл	14			
	Табл	14			

Антитромботические препараты Клопидогрель 75 мг и/или Ацетилсалициловая кислота (500 мг). 75 мг, 100 мг, 150мг	Табл. Табл.		Антитромботическая терапия при противопоказании к антикоагулянтам	I	A
Антиаритмические препараты для контроля синусового ритма					
Амиодарон 200мг или Дронедарон 400 мг (мультак) или Пропафенон 150 мг, 300 мг или d,l-соталол 80 мг или Флекаинид 100 мг (не зарегистрирован)	Табл. Табл. Табл. Табл. Табл.	20 10 20 20 50	Антиаритмические препараты для контроля синусового ритма	I	A
Препараты для контроля частоты сердечных сокращений					
Бета-адреноблокаторы					
Карведилол 6,25 мг, 12,5 мг, 25 мг или Метопролол тартрат 25 мг, 50 мг, 100 мг или Бисопролол 2,5 мг, 5 мг, 10 мг	Табл. Табл. Табл.	28 30 14	Рекомендуется больным с пароксизмальной, персистирующей или постоянной ФП. Препарат выбирают индивидуально. Дозу следует подбирать таким образом, чтобы избежать брадикардии.	I	B
Недигидропиридиновые антагонисты кальция					
Верапамил 40 мг или Дилтиазем 90 мг	табл табл	30 20	При противопоказаниях к бета-блокаторам		
Сердечные гликозиды					
Дигоксин 0,25 мг	табл.	20	Показан больным с сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией ЛЖ, а также людям, ведущим мало подвижный образ жизни	IIa	C

Список дополнительных медикаментозных средств

Наименование	Ед. изм.	Кол-во	Обоснование	Класс	Уровень
Амиодарон 150 мг (3 мл) в амп.	Амп.	10	Стратегия «ритм-контроль»		
Вернакалант 500 мг (Бриневис)	фл	10	Стратегия «ритм-контроль»		
Ибутилид 1мг (не зарегистрирован в Казахстане)	фл	1	Стратегия «ритм-контроль»		
Нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид 10 мг (Нибентан®) (не зарегистрирован в Казахстане)	амп	5	Стратегия «ритм-контроль»		
Прокаинамид 5 мл	амп	5	Стратегия «ритм-контроль»		
Пропафенон 150 мг, 300 мг	табл	20	Стратегия «ритм-контроль»		
Пропафенон 3,5 мг	амп	10	Стратегия «ритм-контроль»		
Флекаинид 100 мг (не зарегистрирован в Казахстане)	табл	50	Стратегия «ритм-контроль»		
Бета-адреноблокаторы					
Эсмолол 100 мг	фл	5	В острой ситуации при отсутствии синдрома преждевременного возбуждения желудочков для замедления желудочкового ритма у больных с ФП, для профилактики адренергической ФП.	I	C
Антагонисты кальция недигидропиридинового ряда					
Верапамил (изоптин) 40мг	амп	5	В острой ситуации при отсутствии синдрома преждевременного возбуждения желудочков для замедления желудочкового ритма у больных с ФП		
Сердечные гликозиды					
Дигоксин 1,0 мл	амп.	5	Для контроля ЧСС в острой ситуации у больных с ФП и сердечной недостаточностью или артериальной гипотонией.	IIб	B

Прямые антикоагулянты (нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины-надропарин, эноксапарин)	16 шприцов	1	Полное антикоагулянтное действие варфарина проявляется на 3-5 сутки, в связи с чем его назначают на фоне лечения гепаринами. НФГ или НМГ применяют до тех пор, пока не будет достигнуто целевое МНО (2,0-3,0).		
Фондапаринукс 2,5 мг	10 шприцов	1	Назначение препарата в особых ситуациях (в случае ОКСБПСТ).		
Ингибиторы АПФ Каптоприл 25 мг, 50 мг Эналаприл 5мг,10мг, 20 мг Лизиноприл 2,5 м, 5мг, 10 мг, 20 мг Рамиприл 1,25 мг, 2,5 мг, 5 мг	Табл. Табл. Табл.	14 14 14	Для первичной профилактики ФП у пациентов с СН и сниженной ФВ. Для вторичной профилактики у пациентов с рецидивирующей ФП, которые получают антиаритмическую терапию, для профилактики пароксизмальной ФП, а также у пациентов с персистирующей ФП без серьезного заболевания сердца, которым проводится электрическая кардиоверсия, если имеются другие показания к назначению препаратов этих классов (например АГ)	I	A
Блокаторы рецептора ангиотензина II Кандесартан 4 мг Валсартан 40мг, 80 мг Лосартан 25 мг, 50 мг, 100 мг	Табл. Табл. Табл.	14 14 28	Как альтернатива ИАПФ	I	A
Статины Аторвастатин 20 мг Розувостатин 10 мг	Табл	30			

14.3 Другие методы лечения ФП

1. Нефармакологические методы профилактики инсульта:

- интервенционные - окклюзия ушка левого предсердия. Кандидатами на окклюзию ушка левого предсердия могут быть пациенты с высоким риском ТЭО, у которых имеются противопоказания к хронической антикоагуляции.
- хирургические - иссечение УЛП может рассматриваться у пациентов, которые подвергаются операции на открытом сердце

2. Нефармакологические методы контроля ритма:

- интервенционные – катетерная абляция левого предсердия (см. таблица 10)
- хирургические – хирургическая абляция левого предсердия (см. таблица 10)

3. Нефармакологические методы контроля ЧСС:

- интервенционные – абляция и модификация АВ-узла с установкой ЭКС (см. таблица 15,16).

Таблица 17. Рекомендации для особых групп пациентов с ФП

Рекомендации	Класс	Уровень
Гипертрофическая кардиомиопатия		
Антикоагуляция показана при гипертрофической КМП с ФП независимо от количества баллов по шкале CHA2DS2-VASc	I	B
Антиаритмические препараты могут быть полезны для предотвращения рецидивов ФП при гипертрофической КМП. Использование амиодарона или дизопирамида в сочетании с бета-блокаторами или недигидропиридиновыми антагонистами кальциевых каналов является разумным	IIa	C
Катетерная абляция ФП может быть полезной при гипертрофической КМП для облегчения стратегии контроля ритма, когда антиаритмические препараты неэффективны или противопоказаны	IIa	B
Применение соталола, дофетилида и дронедарона может рассматриваться в стратегии контроля ритма при гипертрофической КМП	IIb	C
ФП в сочетании в ОКС		
Неотложная кардиоверсия впервые выявленной ФП при ОКС рекомендуется для пациентов с гемодинамической нестабильностью, продолжающейся ишемией или при недостаточном контроле ЧСС	I	C
Бета-блокаторы рекомендуются для урежения ЧЖС при ОКС при отсутствии сердечной недостаточности, нестабильность гемодинамики или бронхоспазма	I	C
При ОКС с ФП с CHA2DS2-VASc (≥ 2 баллов) антикоагулянтная терапия варфарином рекомендуется, при отсутствии противопоказаний	I	C
Амиодарон или дигоксин можно использовать для урежения ЧЖС при ОКС с ФП, в сочетании с тяжелой дисфункцией ЛЖ и сердечной недостаточностью, или нестабильной гемодинамикой	IIb	C
Недигидропиридиновые антагонисты кальция могут рассматриваться для урежения ЧЖС при ОКС с ФП только при отсутствии значительной сердечной недостаточности и нестабильной гемодинамики	IIb	C
Гипертиреозидизм		

Бета-блокаторы рекомендуются для контроля ЧСС при ФП, осложняющей тиреотоксикоз, если нет противопоказаний	I	C
Недигидропиридиновые антагонисты кальция рекомендуются для контроля ЧСС при ФП и тиреотоксикозе, когда бета-блокаторы не могут быть использованы	I	C
Заболевания легких		
Недигидропиридиновые антагонисты кальция рекомендуются для контроля ЧСС у больных с ХОБЛ и ФП	I	C
Попытка кардиоверсия должна предпринята у пациентов с легочными заболеваниями, при развитии нестабильной гемодинамики с впервые выявленной ФП	I	C
WPW и синдром преждевременного возбуждения желудочков		
Кардиоверсия рекомендуется при пароксизме ФП и WPW, при гемодинамической нестабильности	I	C
Применение прокаинамида или ибутилида для восстановления синусового ритма или урежения ЧЖС рекомендуется при синдроме преждевременного возбуждения желудочков с тахисистолическим вариантом ФП, при стабильной гемодинамике	I	C
Катетерная абляция дополнительного пути рекомендуется у симптоматических пациентов с ФП и синдромом преждевременного возбуждения желудочков, особенно если дополнительный путь имеет короткий рефрактерный период	I	C
Использование амиодарона, аденозина, дигоксина, или антагонистов кальция недигидропиридинового ряда у больных с WPW и ФП является потенциально опасным	III: вред	B
Сердечная недостаточность		
Использование бета-блокаторов или антагонистов кальция недигидропиридинового ряда рекомендуется при постоянной или персистирующей ФП у пациентов с СН с сохраненной ФВ	I	B
При отсутствии синдрома преждевременного возбуждения желудочков, использование бета-блокаторов (или антагонистов кальция недигидропиридинового ряда при СН с сохраненной ФВ) рекомендуется для урежения ЧЖС при ФП в острой ситуации; соблюдать осторожность у больных с явной перегрузкой, гипотонией или СН со сниженной ФВ	I	B
В острой ситуации, при отсутствии синдрома преждевременного возбуждения желудочков, использование дигоксина или амиодарона рекомендуется для контроля ЧСС.	I	B
Оценить частоту сердечных сокращений во время тренировки и регулировать фармакологическое лечение у симптоматических пациентов в процессе деятельности	I	C
Дигоксин эффективно контролирует ЧСС в покое у пациентов с СН со сниженной ФВ.	I	C

Комбинация дигоксина и бета-блокатора (или антагонистов кальция недигидропиридинового ряда при СН с сохраненной ФВ), является оптимальной для контроля ЧСС покоя и нагрузки при ФП	IIa	B
Допустимо выполнять абляцию АВ узла с установкой ЭКС для контроля частоты сердечных сокращений, когда фармакологическая терапия неэффективна или противопоказана	IIa	B
Амиодарон может быть использован для контроля частоты сердечных сокращений при ФП, когда другие меры окажутся безрезультатными или противопоказаны	IIa	C
При тахисистолическом варианте ФП, являющейся причиной тахикардии индуцированной кардиомиопатии, допустимо для достижения контроля ЧСС проведение блокады АВ узла или стратегия контроля ритма	IIa	B
Если у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, не смотря на стратегию контроля ЧСС сохраняется симптоматика, целесообразно использовать стратегию ритм-контроля.	IIa	C
Амиодарон может рассматриваться если ЧСС покоя и нагрузки не контролируются бета-блокатором (или антагонистов кальция недигидропиридинового ряда при СН с сохраненной ФВ), или дигоксин, отдельно или в комбинации	IIb	C
Абляцию АВ узла можно считать допустимой, если ритм не может контролироваться и имеется подозрение на развитие тахикардии индуцированной кардиомиопатии	IIb	C
АВ узла абляции не должны проводиться без фармакологической пробы для контроля ЧСС	III: вред	C
Не использовать антагонисты кальция недигидропиридинового ряда, бета-блокаторы и дронадарон для контроля ЧСС у больных с СН в стадии декомпенсации	III: вред	C
Фамильная (генетическая) ФП		
С ФП и многофокусной ФП у членов семьи, направление в высокоспециализированный медицинский центр генетического консультирования и тестирования рекомендуется	IIb	C
Послеоперационная кардиохирургическая и торакальная хирургия		
Бета-блокатор рекомендуется для лечения послеоперационной ФП при отсутствии противопоказаний	I	A
Применение антагониста кальция недигидропиридинового ряда рекомендуется при недостаточном эффекте от бета-блокаторов, для достижения контроля ЧСС с послеоперационной ФП	I	B
Назначение амиодарона в предоперационный период снижает риск развития ФП в кардиохирургии, допустимо назначение в качестве профилактической терапии при высоком риске послеоперационной ФП	IIa	A

Допустимо восстановление синусового ритма с помощью ибутилида или электрической кардиоверсии при развитии послеоперационной ФП	IIa	B
Допустимо использование антиаритмических препаратов для поддержания синусового ритма с рецидивирующей или резистентной послеоперационной ФП	IIa	B
Допустимо назначение антитромботических препаратов для послеоперационной ФП	IIa	B
Если при впервые возникшей послеоперационной ФП не происходит спонтанного восстановления синусового ритма, рекомендуется контроль ЧСС и антикоагулянтная терапия, с последующей кардиоверсией.	IIa	C
Профилактическое назначение соталола может быть рассмотрено для пациентов с риском развития ФП при последующих кардиохирургических вмешательствах	IIb	B
Назначение колхицина может рассматриваться в послеоперационном периоде, для снижения риска развития ФП после кардиохирургического вмешательства	IIb	B

14.4. Фибрилляция предсердий у беременных

При беременности ФП редко встречается у женщин без органического поражения сердца и патологии щитовидной железы. Чаще она развивается при некоторых заболеваниях сердца (ВПС, ППС, КМП и др.) или других органов (тиреотоксикоз, хронические заболевания легких и др.). Высокая ЧСС во время ФП может стать причиной серьезных гемодинамических нарушений, как у матери, так и у плода.

Общие принципы лечения ФП:

Основными направлениями в лечении ФП являются:

- Установление причины ФП и воздействие на модифицируемые факторы: лечение гипертиреоза, прекращение приема алкоголя, устранение передозировки сердечных гликозидов, симпатомиметиков, нормализация электролитного баланса и др.
- Контроль ЧСС, купирование и предупреждение рецидивов аритмии.
- Профилактика ТЭО.

Короткие, асимптомные (малосимптомные) пароксизмы ФП требуют антиаритмической терапии. Профилактическая антиаритмическая терапия может потребоваться при устойчивых, рецидивирующих, симптомных приступах аритмии. Если принято решение о медикаментозном лечении ФП, надо выбрать ее стратегию: «ритм – контроль» - фармакологическая кардиоверсия или ЭИТ с последующей профилактической антиаритмической терапией или «частота – контроль» - только назначение препаратов, влияющих на проводимость в АВ узле, но без купирования приступов аритмии (исключение – осложненное течение ФП). В исследованиях, посвященных данной проблеме, не получено доказательств преимущества одной их стратегий: одинаковая общая смертность, частота ТЭО и др. Однако отсутствие

исследовании по сравнению двух вышеуказанных тактик ведения беременных с ФП позволяет, ориентируясь на конкретную клиническую ситуацию – тяжесть течения аритмии, эффективность, переносимость и, главное, безопасность антиаритмических препаратов, индивидуально определять тактику лечения ФП. В обоих случаях обязательным является проведение антитромботической терапии для предупреждения ТЭО.

14.4.1. Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий во время беременности

Класс I

- Электрическая кардиоверсия безопасна в любом триместре беременности и должно быть выполнена у пациенток с нестабильной гемодинамикой, развившейся вследствие аритмии (уровень доказательства С.)
- Проведение антитромботической терапии показано в течение всего срока беременности всем пациенткам с ФП при высоком риске ТЭО (исключение - идиопатическая ФП). Выбор антитромботического препарата (НГ, НМГ или варфарин) зависит от стадии беременности (уровень доказательства С).
- Применение оральных антикоагулянтов – антагонистов витамина К (варфарин) рекомендуется со второго триместра беременности и заканчивается за 1 месяц до родов (уровень доказательства В).
- Подкожное введение НМГ рекомендуется в первом триместре и в течение последнего месяца беременности. Альтернативой НМГ может быть НГ, вводимый в дозе, достаточной для удлинения АЧТВ в 1,5 раза по сравнению с контрольным значением (уровень доказательства В).

Класс IIa

- Для урежения частоты желудочковых сокращений рекомендуется β -АБ и недигидропиридиновые антагонисты кальция. Назначение β -АБ в первом триместре беременности должно быть ограничено из-за их возможного отрицательного влияния на плод (уровень доказательства С).

Класс IIb

- Если имеются показания для урежения частоты желудочковых сокращений, а β -АБ недигидропиридиновые антагонисты кальция противопоказаны, то можно обдумать использование дигоксина (уровень доказательства С).

Применение сердечных гликозидов и верапамила противопоказано при синдроме WPW, кроме того, верапамил не должен назначаться больным с систолической дисфункцией ЛЖ (СН и /или ФВЛЖ <40 %). В неотложных ситуациях урежение ЧСС при систолической СН или ФВЛЖ <40 % проводят в/в введением только сердечных гликозидов. При отсутствии эффекта от монотерапии для урежения частоты сокращения желудочков можно назначить перорально комбинацию дигоксина с β -АБ или верапамиллом. Нельзя сочетать β -АБ с верапамиллом и/или

дилтиаземом. Выбор препарата для удержания синусового ритма зависит от ряда факторов, которые включают в себя влияние антиаритмика на плод, его эффективность, риск развития кардиальных и некардиальных побочных реакций у беременной, наличие у неё сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих заболеваний. Лечение антиаритмическим препаратом должно начинаться с минимально эффективной дозы, а ЭКГ регистрироваться после каждого её увеличения. Необходимо учитывать сопутствующую терапию.

Для профилактики рецидивов ФП у беременных без органической патологии сердца или с АГ без гипертрофии миокарда используют антиаритмические препараты IC (пропафенон, флекаинид) и III (соталол) классов. Новый антиаритмический препарат III класса дронедарон не должен применяться у беременных.

Больным с систолической дисфункцией ЛЖ (систолическая СН или ФВЛЖ <40 %) терапия антиаритмиками IA, IC классов и соталолом противопоказана в связи с ухудшением прогноза жизни. У них возможен выбор стратегии лечения «частота – контроль».

Когда пароксизм ФП приводит к критическому ухудшению состояния беременной, показана ургентная синхронизированная ЭИТ с мощностью первого разряда монофазного тока 200 Дж. При отсутствии экстренных показаний решение о купировании ФП (электрическом или медикаментозном) должно быть принято в течение 48 часов, так как при длительном приступе (более 2-х суток) необходимо назначение антикоагулянтов. Новые оральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривороксабан) не должны назначаться у беременных вследствие их фетотоксичности.

Фармакологическую кардиоверсию можно проводить при отсутствии СН новокаиномидом: в/в инфузия 1,0-1,5г (до 15мг/кг) со скоростью 30-50 мг/мин. Более быстрое введение (струйно) приводит к выраженной гипотензии. При тахиформе ФП перед купированием новокаиномидом целесообразно урежение ЧСС.

Купирующая и профилактическая терапия ТП, в общем, проводится по тем же самым принципам, что ФП. Однако фармакотерапия при ТП менее эффективна, чем при ФП, а для восстановления синусового ритма чаще требуется проведение чрепбрюшной электрокардиостимуляции (ЧПЭКС) или ЭИТ. При тяжелых, рефрактерных к медикаментозному лечению пароксизмах ФП и ТП, возможно применение во время беременности РЧА. Она наиболее эффективна при типичном ТП.

14.5. Профилактические мероприятия:

Первичная профилактика

1. Ингибиторы АПФ и БРА можно применять для первичной профилактики ФП у пациентов с СН и сниженной ФВ.
2. Ингибиторы АПФ и БРА могут применяться для первичной профилактики ФП у пациентов с АГ, особенно гипертрофией ЛЖ

3. Статины можно применять для первичной профилактики ФП после АКШ (по отдельности или в комбинации с вмешательствами на клапанах)
4. Статины могут применяться для первичной профилактики ФП у пациентов с заболеванием сердца, особенно СН.
5. Лечение ингибиторами АПФ, БРА и статинами не рекомендуется для первичной профилактики ФП у пациентов без ССЗ.

Вторичная профилактика:

1. Лечение ингибиторами АПФ и БРА возможно у пациентов с рецидивирующей ФП, которые получают антиаритмическую терапию.
2. БРА и ингибиторы АПФ могут применяться для профилактики пароксизмальной ФП, а также у пациентов с персистирующей ФП без серьезного заболевания сердца, которым проводится электрическая кардиоверсия, если имеются другие показания к назначению препаратов этих классов (например АГ).
3. Антитромботическая терапия (профилактика тромбоэмболических осложнений).
4. Контроль ЧСС (целевой ЧСС 80-110) и ритма (профилактика тахикардиопатий).

14.6 Наблюдение пациентов с ФП.

Пациенты с ФП подлежат наблюдению, которое заключается в:

1. Оценка приверженности к лечению (ежемесячный контакт).
2. Контроль клинических показателей (жалобы, оценка общего состояния, гемодинамические параметры - ЧСС, АД) – частота контроля устанавливается индивидуально.
3. Регистрация ЭКГ, если пациент получает антиаритмические препараты, частота определяется индивидуально.
4. Оценка МНО, если пациент получает варфарин ежемесячно.
5. Оценка показателей печени и почек ежегодно, если пациент получает антикоагулянты.

15. Индикаторы эффективности лечения

1. Нормализация синусового ритма.
2. Достижение целевого уровня МНО (2-3, оптимально 2,5).
3. Достижение целевого ЧСС 80 или 110 в минуту в покое (в зависимости от наличия симптомов).
4. Уменьшение рецидивов ФП.
5. Уменьшение госпитализаций из-за развития тахикардиопатий, рецидивов ФП.
6. Отсутствие сердечной декомпенсации, обусловленной тахикардиопатией.
7. Отсутствие тромбоэмболических осложнений.
8. Отсутствие осложнений в виде кровотечений на фоне приема непрямых антикоагулянтов.
9. Улучшение показателей КЖ.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

16. Список разработчиков:

Жусупова Г.К., зав. кафедрой внутренних болезней №2 факультета непрерывного профессионального развития и дополнительного образования АО «Медицинский университет Астана»,

Айдаргалиева Н.Е., зав. кафедрой интернатуры и резидентуры по терапии №2 КазНМУ им. Асфендиярова.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует

18. Рецензенты:

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/ лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список литературы

1. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal (2010) 31, 2369–2429.

2. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation European Heart Journal (2012) 33, 2719–2747.

3. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anti-coagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation Europace (2013) 15, 625–651

4. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. Heart Rhythm, Vol 9, No 4, April 2012, 632-696.

5. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. www.cardiosource.org.

6. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции. 2012 г.

7. Рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий ESC. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011; приложение к №1-2

8. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и ACCX. 2012 г.

9. Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) Eur. Heart J. 2011, 32: 3147-97

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

НАРУШЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. **Название протокола:** Нарушения проводимости сердца

2. **Код протокола**

3. **Коды по МКБ-10:**

I44.0 Предсердно-желудочковая блокада первой степени

I44.1 Предсердно-желудочковая блокада второй степени

I44.2 Предсердно-желудочковая блокада полная

I44.3 Другая и неуточненная предсердно-желудочковая блокада

I45.2 Двухпучковая блокада

I45.2 Трехпучковая блокада

I49.5 Синдром слабости синусового узла

4. **Сокращения, используемые в протоколе:**

АВ блокада – атрио-вентрикулярная блокада

АД – артериальное давление

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

ВВФСУ - время восстановления функции синусового узла

ВСАП - время синоаурикулярного проведения

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

Интервал HV - время проведения импульса по системе Гиса-Пуркинье

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛЖ – левый желудочек

МПЦС - максимальная продолжительность цикла стимуляции

ПСЦ - продолжительность синусового цикла

ПЦС - продолжительность цикла стимуляции

СА блокада - сино-атриальная блокада

СН – сердечная недостаточность

СПУ – синусно-предсердный узел

ФГДС - фиброгастродуоденоскопия

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭКС – электрокардиостимулятор

ЭРП - эффективный рефрактерный период

ЭФИ – электрофизиологическое исследование

ЭхоКГ – эхокардиография

ЭЭГ - электроэнцефалография

HRS – Общество по изучению ритма сердца

NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца

5. Дата разработки протокола: 2014 год

6. Категория пациентов: взрослые и дети.

7. Пользователи протокола: интервенционные аритмологи, кардиологи, терапевты, врачи общей практики, кардиохирурги, педиатры, врачи скорой помощи, фельдшеры.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение [10]:

АВ блокада

АВ блокада представляет собой замедление или прекращение проведения импульсов со стороны предсердий на желудочки. Для развития АВ блокады уровень повреждения проводящей системы может быть разным. Это может быть нарушение проведения в предсердиях, АВ соединении и желудочках.

Классификация АВ блокады по степеням [10]:

- АВ блокада I степени характеризуется замедлением проведения импульсов со стороны предсердий на желудочки. На ЭКГ наблюдается удлинение интервала P-Q более 0,18-0,2 сек.

- При АВ блокаде II степени единичные импульсы из предсердий временами не проходят в желудочки. Если такое явление возникает редко и выпадает только один желудочковый комплекс, больные могут ничего не чувствовать, но иногда ощущают моменты остановки сердца, при которых появляется головокружение или потемнение в глазах.

АВ блокада II степени тип Мобитц I - на ЭКГ наблюдается периодическое удлинение интервала P-Q с последующим одиночным зубцом P, не имеющим следующего за ним желудочкового комплекса (тип I блокады с периодикой Венкебаха). Обычно этот вариант АВ блокады бывает на уровне АВ соединения.

АВ блокада II степени тип Мобитц II проявляется периодическим выпадением комплексов QRS без предшествующего удлинения интервала PQ. Уровень блокады обычно система Гиса-Пуркинье, комплексы QRS широкие.

- АВ блокада III степени (полная атриовентрикулярная блокада, полная поперечная блокада) возникает, когда электрические импульсы от предсердий не проводятся на желудочки. В этом случае предсердия сокращаются с нормальной частотой, а желудочки сокращаются редко. Частота сокращений желудочков зависит от уровня, на котором находится очаг автоматизма.

Синдром слабости синусового узла

СССУ - нарушение функции синусового узла, проявляющееся брадикардией и сопровождающимися её аритмиями.

Синусовая брадикардия - снижение ЧСС менее на 20% ниже допустимой по возрасту, миграция водителя ритма.

СА блокада представляет собой замедление (ниже 40 ударов в 1 минуту) или прекращение проведения импульса из синусового узла через синоатриальное соединение.

Классификация СА блокада по степеням [10]:

- I степень СА блокады не вызывает никаких изменений сердечной деятельности и на обычной ЭКГ не проявляется. При этом виде блокады все синусовые импульсы проходят на предсердия.

- При СА блокаде II степени синусовые импульсы через СА соединение временно не проходят. Это сопровождается выпадением одного или нескольких подряд предсердно-желудочковых комплексов. При блокаде II степени могут возникать головокружения, чувство нерегулярной сердечной деятельности или обмороки. В период пауз СА блокады возможно появление выскальзывающих сокращений или ритмов из нижележащих источников (АВ соединение, волокна Пуркинье).

- При СА блокаде III степени импульсы со стороны СПУ не проходят через СА соединение и деятельность сердца будет связана с активацией нижеследующих источников ритма.

Синдром тахикардии-брадикардии – сочетание синусовой брадикардии с суправентрикулярной гетеротопной тахикардией.

Синус-арест представляет собой внезапное прекращение сердечной деятельности с отсутствием сокращений предсердий и желудочков в связи с тем, что синусовый узел не может генерировать импульс для их сокращения.

Хронотропная недостаточность (некомпетентность) – неадекватное увеличение ЧСС в ответ на физическую нагрузку.

9. Клиническая классификация АВ блокад

- По степени АВ блокады

- АВ блокада I степени

- АВ блокада II степени

-тип Мобитц I

- тип Мобитц II
- АВ блокада 2:1
- АВ блокада высокой степени- 3:1, 4:1
- АВ блокада III степени
- Фасцикулярная блокада
- Бифасцикулярная блокада
- Трифасцикулярная блокада

По времени возникновения

- Врожденная АВ блокада
- Приобретенная АВ блокада

По устойчивости АВ блокады

- Постоянная АВ блокада
- Транзиторная АВ блокада

Дисфункция синусового узла:

- Синусовая брадикардия
- Синус-арест
- СА блокада
- Синдром тахикардии-брадикардии
- Хронотропная недостаточность

10. Показания к госпитализации:

Показания для плановой госпитализации:

- СССУ
- АВ блокада II-III степени

Показания для экстренной госпитализации:

- Синкопальные состояния, головокружение, нестабильность гемодинамики (систолическое АД менее 80 мм ртст).

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ЭКГ;
- Холтеровскоемониторирование ЭКГ;
- Эхокардиография.

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

1. При подозрении на органическую церебральную патологию или при синкопальных состояниях неясного генеза:

- рентгенография черепа и шейного отдела позвоночника
- исследование глазного дна и полей зрения
- ЭЭГ
- 12/24-часовая ЭЭГ (при подозрении на эпилептический генез пароксизмов)
- эхоэнцефалоскопия (при подозрении на объемные процессы мозга и внутричерепную гипертензию)
- компьютерная томография (при подозрении на объемные процессы мозга и внутричерепную гипертензию)
- ультразвуковая доплерография (при подозрении на патологию экстра- и интракраниальных сосудов)
- Общий анализ крови (6 параметров)
- Общий анализ мочи;
- Микрореакция преципитации с антилипидным антигеном;
- Биохимический анализ крови (АлАТ, АсАТ, общий белок, билирубин, креатинин, мочеви́на, глюкоза);
- Коагулограмма;
- ИФА на ВИЧ
- ИФА на маркёры вирусных гепатитов В, С
- Группа крови, резус фактор;
- Обзорная рентгенография органов грудной клетки
- ФГДС
- Дополнительные консультации профильных специалистов при наличии сопутствующей патологии (эндокринолог, пульмонолог)
- Консультация стоматолога, отоларинголога для исключения очагов хронической инфекции

11.3 Минимальный перечень обследований, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

- Общий анализ крови (6 параметров);
- Общий анализ мочи;
- Микрореакция преципитации с антилипидным антигеном;
- Биохимический анализ крови (АлАТ, АсАТ, общий белок, билирубин, креатинин, мочеви́на, глюкоза);
- Коагулограмма;
- ИФА на ВИЧ
- ИФА на маркёры вирусных гепатитов В, С

- Группа крови, резус фактор;
- Обзорная рентгенография органов грудной клетки
- ФГДС
- Дополнительные консультации профильных специалистов при наличии сопутствующей патологии (эндокринолог, пульмонолог)
- Консультация стоматолога, отоларинголога для исключения очагов хронической инфекции

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- ЭКГ
- Холтеровское мониторирование ЭКГ
- Эхокардиография

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- Массажкаротидного синуса
- Проба с физической нагрузкой
- Фармакологические пробы с изопротеренолом, пропранололом, атропином
- ЭФИ (проводится у пациентов с наличием клинических симптомов, у которых причина симптомов неясна; у пациентов с бессимптомной блокадой ветви пучка Гиса, если планируется проведение фармакотерапии, которая может вызвать АВ блокаду)

При подозрении на органическую церебральную патологию или при синкопальных состояниях неясного генеза:

- рентгенография черепа и шейного отдела позвоночника
- исследование глазного дна и полей зрения
- ЭЭГ
- 12/24 – часовая ЭЭГ (при подозрении на эпилептический генез пароксизмов)
- эхоэнцефалоскопия (при подозрении на объемные процессы мозга и внутричерепную гипертензию)
- компьютерная томография (при подозрении на объемные процессы мозга и внутричерепную гипертензию)
- ультразвуковая доплерография (при подозрении на патологию экстра- и интракраниальных сосудов)

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

- Измерение АД;
- ЭКГ.

12. Диагностические критерии:

12.1. Жалобы и анамнез – основные симптомы

- Потеря сознания
- Головокружение
- Головные боли
- Общая слабость
- Установить наличие заболеваний, предрасполагающих к развитию АВ блокады

12.2. Физикальное обследование

- Бледность кожных покровов
- Потливость
- Редкий пульс
- Аускультативно - брадикардия, I тон сердца меняющейся интенсивности, систолический шум над грудиной или между верхушкой сердца и левым краем грудины
- Гипотония

12.3. Лабораторные исследования - нет

12.4. Инструментальные исследования:

ЭКГ и суточное мониторирование ЭКГ (основные критерии):

При АВ блокаде:

- Паузы ритма более 2.5 сек (интервал R-R)
- Признаки АВ диссоциации (отсутствие проведения всех волн P на желудочки, что ведет к полной диссоциации между волнами P и комплексами QRS)

При СССУ:

- Паузы ритма более 2.5 сек (интервал P-P)
- Увеличение интервала P-P в 2 и более раз от нормального интервала P-P
- Синусовая брадикардия
- Отсутствие увеличения ЧСС при эмоционально/физической нагрузке (хронотропная недостаточность СПУ)

ЭхоКГ:

- Гипокинез, акинез, дискинез стенок левого желудочка
- Изменение анатомии стенок и полостей сердца, их соотношения, структуры клапанного аппарата, систолической и диастолической функции левого желудочка

ЭФИ (дополнительные критерии):

- При СССУ:

№	Тест	Нормальный ответ	Патологический ответ
1	ВВФСУ	<1,3 ПСЦ+101мс	>1.3 ПСЦ+101мс
2	Корригированное ВВФСУ	<550мс	>550мс
3	МПЦС	<600мс	>600мс
4	ВСАП (непрямой метод)	60-125мс	>125мс
5	Прямой метод	87+12мс	135+30мс
6	Электрограмма СУ	75-99мс	105-165мс
7	ЭРП СПУ	325+39мс (ПЦС 600мс)	522+39мс (ПЦС 600мс)

При АВ блокаде:

- Удлинение интервала HV более 100 мс

12.5. Показания для консультации специалистов(при необходимости по решению лечащего врача)

- стоматолога - санация очагов инфекции
- отоларинголога - для исключения очагов инфекции
- гинеколога – для исключения беременности, очагов инфекции

12.6 Дифференциальный диагноз нарушений проводимости сердца: СА и АВ блокады

Дифференциальная диагностика при АВ-блокадах	
СА блокада	Анализ ЭКГ в отведении, в котором хорошо видны зубцы Р, позволяет выявить в период пауз выпадение только комплекса QRS, что характерно для АВ блокады II степени, или одновременно этого комплекса и зубца Р, свойственное СА блокаде II степени
Выскальзывающий ритм из АВ соединения	Наличие на ЭКГ зубцов Р, следующих независимо от комплексов QRS с большей частотой, отличает полную АВ-блокаду от выскальзывающего ритма из предсердно-желудочкового соединения или идиовентрикулярного при остановке синусового узла

Блокированная предсердная экстрасистолия	В пользу блокированных предсердных или узловых экстрасистол, в отличие от АВ-блокады II степени, свидетельствуют отсутствие закономерности выпадений комплекса QRS, укорочение интервала P—P перед выпадением по сравнению с предыдущим и изменение формы зубца P, после которого выпадает желудочковый комплекс, по сравнению с предшествующими зубцами P синусового ритма
Предсердно-желудочковая диссоциация	Обязательное условие развития предсердно-желудочковой диссоциации и главный критерий ее диагностики - большая частота ритма желудочков по сравнению с частотой возбуждения предсердий, вызываемого синусовым или эктопическим предсердным водителем ритма.

Дифференциальная диагностика при СССУ			
	Тест	Нормальный ответ	Патологический ответ
1	Массаж каротидного синуса	Снижение синусового ритма (пауза < 2.5сек)	Синусовая пауза > 2.5 сек
2	Проба с физической нагрузкой	Синусовый ритм ≥ 130 на I ступени протокола Брюса	Изменения синусового ритма отсутствуют или пауза незначительна
3	Фармакологические пробы		
а	Атропин (0,04 мг/кг, в/в)	Увеличение синусового ритма $\geq 50\%$ или > 90 уд/мин	Увеличение синусового ритма < 50% или < 90 в 1 минуту
б	Пропранолол (0,05-0,1 мг/кг)	Снижение синусового ритма < 20%	Снижение синусового ритма более значительное
в	Собственный сердечный ритм (118,1-0,57* возраст)	Собственный сердечный ритм в пределах 15% от расчетного	< 15% от расчетного

13. Цели лечения:

- Улучшение прогноза жизни (предупреждение возникновения внезапной сердечной смерти, увеличение продолжительности жизни);
- Улучшение качества жизни пациента.

14. Тактика лечения:

14.1 Немедикаментозное лечение:

- постельный режим
- диета №10

14.2. Медикаментозное лечение:

Перечень основных лекарственных средств при остром развитии АВ блокады, СССУ до установки ЭКС (обязательные, 100% вероятность)

Препарат	Дозы, путь введения
0,1% раствор атропина сульфата 1 мл	1 мг внутривенно
1% раствор фенилэфрина 1 мл	1 мл внутривенно капельно
0.18% раствор эпинефрина 1 мл	1 мг внутривенно капельно

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне до госпитализации в стационар:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения).

№	Основные	Количество в сутки	Длительность применения	Вероятность применения
1	0,1% раствор атропина сульфата 1 мл	1-2	1-2	100%

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения).

№	Дополнительные	Количество в сутки	Длительность применения	Вероятность применения
1	0.5% раствор допамина 5 мл	1-2	1-2	50%
2	0.18% раствор эпинефрина 1 мл	1	1-2	50%
3	1% раствор фенилэфрина 1 мл	1-2	1-2	50%

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения).

№	Основные	Количество в сутки	Длительность применения	Вероятность применения
1	0,1% раствор атропина сульфата 1 мл	1-2	1-2	100%

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения).

№	Дополнительные	Количество в сутки	Длительность применения	Вероятность применения
1	0.5% раствор допамина 5 мл	1-2	1-2	50%
2	0.18% раствор эпинефрина 1 мл	1	1-2	50%
3	1% раствор фенилэфрина 1 мл	1-2	1-2	50%

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи:

№	Основные	Количество в сутки	Длительность применения	Вероятность применения
1	0,1% раствор атропина сульфата 1 мл	1-2	1-2	100%
2	0.18% раствор эпинефрина 1 мл	1	1-2	50%
3	1% раствор фенилэфрина 1 мл	1-2	1-2	50%

14.3. Другие виды лечения: (на всех уровнях оказания медицинской помощи)

При гемодинамически значимой брадикардии:

- уложить больного с приподнятыми под углом 20° нижними конечностями (если нет выраженного застоя в легких)
- оксигенотерапия
- при необходимости (в зависимости от состояния больного) — закрытый массаж сердца или ритмичное поколачивание по грудице («кулачный ритм»);
- Необходимо отменить препараты, которые могли вызвать или усугубить АВ блокаду (бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, антиаритмические препараты I и III классов, дигоксин).

Данные мероприятия проводятся до стабилизации гемодинамики пациента.

14.4. Хирургическое вмешательство:

Электрокардиостимуляция – основной метод лечения нарушений проводимости сердца. Брадиаритмии составляют 20–30% среди всех нарушений сердечного ритма. Критическая брадикардия угрожает развитием асистолии и является фактором риска внезапной смерти. Выраженная брадикардия ухудшает качество жизни пациентов, приводит к возникновению головокружения и синкопальных состояний. Устранение и профилактика брадиаритмий позволит решить проблему угрозы жизни и инвалидизации пациентов. ЭКС – имплантируемые автоматические устройства, предназначенные для профилактики брадикардических эпизодов.

Система электростимуляции включает сам аппарат и электроды. По количеству используемых электродов ЭКС подразделяются на однокамерные и двухкамерные.

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях - нет

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в условиях стационара:

Показания для постоянной кардиостимуляции при АВ блокаде

Класс I

- АВ блокада III степени и прогрессирующая АВ блокада II степени любого анатомического уровня, сочетающаяся с симптоматической брадикардией (включая сердечную недостаточность) и желудочковыми аритмиями, обусловленными АВблокадой (Уровень доказанности: C) [1,2,3,10]
- АВблокада III степени и прогрессирующая АВ блокада II степени любого анатомического уровня, сочетающаяся с аритмиями и другими медицинскими условиями, требующими медикаментозного лечения, вызывающего симптоматическую брадикардию (Уровень доказанности: C) [1,2,9]
- АВ блокада III степени и прогрессирующая АВ блокада II степени любого анатомического уровня с документированными периодами асистолии более или равными 2.5 секундам, либо любой выскальзывающий ритм <40 ударов в минуту, либо выскальзывающий ритм ниже уровня АВ узла в бодрствующем состоянии у бессимптомных пациентов с синусовым ритмом (Уровень доказанности: C) [1,2,8, 10]
- АВ блокада III степени и прогрессирующая АВ блокада II степени любого анатомического уровня у бессимптомных пациентов с ФП и документированной, по крайней мере, одной (или более) паузой 5 секунд и более (Уровень доказанности: C) [1,2,5,10]
- АВ блокада III степени и прогрессирующая АВ блокада II степени любого анатомического уровня у пациентов после катетерной абляции АВ-узла или пучка Гиса (Уровень доказанности: C) [1,2,3]
- АВ блокада III степени и прогрессирующая АВ блокада II степени любого анатомического уровня у пациентов с послеоперационной АВ блокадой, если ее разрешение после кардиохирургического вмешательства не прогнозируется (Уровень доказанности: C) [1,2,3]
- АВ блокада III степени и прогрессирующая АВ блокада II степени любого анатомического уровня у пациентов с нейромышечными заболеваниями с АВ блокадой, такими как миотоническая мышечная дистрофия, синдром Кернс-Сэйра, дистрофия Лейдена, перонеальная мышечная атрофия, с симптомами или без них (Уровень доказанности: B) [1,2,10]
- АВ блокада III степени, вне зависимости от типа и места блокады, с сопутствующей симптомной брадикардией (Уровень доказанности: B) [10]

• Персистентная АВ блокада III степени любого анатомического уровня с выскальзывающим ритмом менее 40 ударов в 1 минуту в бодрствующем состоянии – у пациентов с кардиомегалией, дисфункцией ЛЖ либо выскальзывающим ритмом ниже уровня АВ узла, не имеющих клинических проявлений брадикардии (Уровень доказанности: В) [1,2,10]

• АВ блокада II либо III степени, возникающая при тесте с физической нагрузкой при условии отсутствия признаков ИБС (Уровень доказанности: С) [1,2,3,10]

Класс IIa

• Бессимптомная персистентная АВ блокада III степени в любой анатомической локализации, при средней частоте желудочковых сокращений в состоянии бодрствования >40 ударов в минуту, особенно при кардиомегалии или дисфункции левого желудочка (Уровень доказанности: В,С) [1,2,10]

• Бессимптомная АВ блокада II степени II типа на интра- или инфрагисальном уровне, выявленная при ЭФИ (Уровень доказанности: В) [1,2,10]

• Бессимптомная АВ блокада II степени II типа с узким QRS. Если бессимптомная АВ блокада II степени возникает с расширенным QRS, включая изолированную блокаду ПНПГ, показания к кардиостимуляции переходят в класс I рекомендаций (см. следующий раздел о хронической двух- и трехпучковой блокаде) (Уровень доказанности: В) [1,2,10]

• АВ блокада I или II степени с нарушениями гемодинамики (Уровень доказанности: В) [1,2,10]

Класс IIb

• Нейромышечные заболевания: миотоническая мышечная дистония, синдром Кернс-Сэйра, дистрофия Лейдена, перонеальная мышечная атрофия с АВ блокадой любой степени (включая АВ блокаду I степени), с симптомами или без, т.к. может быть непредсказуемое прогрессирование заболевания и ухудшение АВ проводимости (Уровень доказанности: В) [1,2]

• При возникновении АВ блокады в связи с применением препаратов и/или их токсическим воздействием, когда разрешение блокады не ожидается, даже в условиях отмены данного препарата (Уровень доказанности: В) [1,2,7]

• АВ блокада I степени с интервалом PR более 0.30 сек у пациентов с дисфункцией левого желудочка и застойной сердечной недостаточностью, у которых более короткий интервал A-V приводит к гемодинамическому улучшению, предположительно за счет уменьшения давления в левом предсердии (Уровень доказанности: С) [1]

Класс III

• Бессимптомная АВ блокада I степени (Уровень доказанности: В) [1,2,10]

- Бессимптомная АВ блокада II степени I типа при блокаде проведения на уровне АВ узла или интра- или инфра-гисальном (Уровень доказанности: C) [1,2,10]

- Ожидаемое разрешение АВ блокады или маловероятный ее рецидив (например, лекарственная токсичность, болезнь Лайма, повышение вагального тонуса, ночное апноэ при отсутствии симптоматики) (Уровень доказанности: B) [1,2,10]

Показания для постоянной электрокардиостимуляции при хронической бифасцикулярной и трифасцикулярной блокадах

Класс I

- Прогрессирующая АВ блокада II степени либо интермиттирующая АВ блокада III степени (Уровень доказанности: B) [12,10]

- АВ блокада II степени II типа (Уровень доказанности: B) [1,2,10]

- Перемежающаяся (альтернирующая) блокада ножек пучка Гиса (Уровень доказанности: C) [1,2,10]

Класс IIa

- Отсутствие видимой связи синкопе с АВ блокадой при исключении их связи с желудочковой тахикардией (Уровень доказанности: B) [1,2,10]

- Случайное выявление во время инвазивного ЭФИ явно удлиненного интервала HV >100 мс у пациентов при отсутствии симптомов (Уровень доказанности: B)

- Выявление во время инвазивного электрофизиологического исследования нефизиологической АВ блокады ниже пучка Гиса, развивающейся при проведении стимуляции (Уровень доказанности: B) [1,2,10]

Класс IIb

- Нейромышечные заболевания, такие как миотоническая мышечная дистония, синдром Кернс-Сэйра, дистрофия Лейдена, перонеальная мышечная атрофия с фасцикулярной блокадой любой степени, с симптомами или без, т.к. может быть непредсказуемое нарастание нарушения предсердно-желудочковой проводимости (Уровень доказательности: C) [1,2,3,10]

Класс III

- Блокада ножек без нарушений АВ проводимости, а также бессимптомная блокада ножек (Уровень доказанности: B) [1,2,3,10]

- Бессимптомная блокада ножек при наличии АВ-блокады I степени (Уровень доказанности B) [1,2,3,10]

14.5 Профилактические мероприятия:

- Исключить препараты, подавляющие функцию проводимости сердца (бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, антиаритмические препараты I и III классов, дигоксин)

- Диагностика, терапия состояний, сопровождающихся нарушениями проводимости (врожденные, приобретенные пороки сердца, миотоническая мышечная дистония, синдром Кернс-Сэйра, дистрофия Лейдена, перонеальная мышечная атрофия)

14.6 Дальнейшее ведение:

- Наблюдение кардиолога по месту жительства
- Контроль системы ЭКС, подбор параметров стимуляции, определение времени замены ЭКС, осуществляемые в специализированных аритмологических центрах
- Ограничение физической и психоэмоциональной нагрузки в течение 3 месяцев
- Антибиотикопрофилактика
- Проверка ЭКС через 3, 6, 12 месяцев после операции, в последующем 1 раз в год в специализированных аритмологических центрах

15. Индикаторами эффективности лечения

- увеличение выживаемости пациентов
- улучшение общего состояния и качества жизни
- предупреждение повторных обмороков и физических травм
- отсутствие брадикардии

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола:

- Рашбаева Г.С., кандидат медицинских наук, старший клинический ординатор отделения интервенционной аритмологии АО «Национальный научный кардиохирургический центр»
- Кабаев У.Т., доктор медицинских наук, заведующий отделением аритмологии АО «Национальный научный медицинский центр»
- Абдрахманов А.С., доктор медицинских наук, заведующий отделением интервенционной аритмологии АО «Национальный научный кардиохирургический центр»
- Смагулов Ш.Ж., врач-аритмолог отделения интервенционной аритмологии АО «Национальный научный кардиохирургический центр»
- Макалкина Л.Г. - кандидат медицинских наук, PhD, и.о. заведующей кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии АО «Медицинский университет Астана»

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: конфликт интересов отсутствует.

18. Рецензент:

Мадалиев К.Н.– заведующий отделением аритмологии РГП на пхв «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», кандидат медицинских наук, врач-кардиохирург высшей категории.

19. Условия пересмотра протокола: 1 раз в 5 лет, либо при поступлении новых данных по диагностике и лечению соответствующего заболевания, состояния или синдрома.

20. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Brignole M, Auricchio A. et al. 2013 ESC The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal* (2013) 34, 2281–2329.
2. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, van Dijk JG, Fitzpatrick A, Hohnloser S, Janousek J, Kapoor W, Kenny RA, Kulakowski P, Masotti G, Moya A, Raviele A, Sutton R, Theodorakis G, Ungar A, Wieling W; Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope—update 2004. *Europace* 2004;6:467 – 537
3. Epstein A., DiMarco J., Ellenbogen K. et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2008;117:2820-2840.
4. Fraser JD, Gillis AM, Irwin ME, Nishimura S, Tyers GF, Philippon F. Guidelines for pacemaker follow-up in Canada: a consensus statement of the Canadian Working Group on Cardiac Pacing. *Can J Cardiol* 2000;16:355-76
5. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Am Coll Cardiol.* 40: 2002; 1703–19
6. Lamas GA, Lee K, Sweeney M, et al. The mode selection trial (MOST) in sinus node dysfunction: design, rationale, and baseline characteristics of the first 1000 patients. *Am Heart J.* 140: 2000; 541–51
7. Moya A., Sutton R., Ammirati F., Blanc J.-J., Brignole M, Dahm, J.B., Deharo J-C, Gajek J., Gjesdal K., Krahn A., Massin M., Pepi M., Pezawas T., Granell R.R., Sarasim F., Ungar A., J. Gert van Dijk, Walma E.P. Wieling W.: Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Europace* 2009. doi:10.1093/eurheartj/ehp29
8. Vardas P., Auricchio A. et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal* (2007) 28, 2256-2295

9. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). J AmCollCardiol. 48: 2006; e247–e346

10. Бокерия Л.А, Ревишвили А.Ш. и соавт. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований и катетерной абляции и по применению имплантируемых антиаритмических устройств. Москва, 2013 г.

Утверждено
на Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
протокол № 6
от «05» мая 2014 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С У ВЗРОСЛЫХ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Хронический вирусный гепатит С у взрослых

2. Код протокола:

3. Коды МКБ -10:

B18 Хронический вирусный гепатит

B18.2 Хронический вирусный гепатит С

4. Сокращения, используемые в протоколе

ANA – антинуклеарные антитела

AMA – антимитохондриальные антитела

anti-HBc – антитела к HBcAg

anti-HBe – антитела к HBeAg

anti-HBs – антитела к HBsAg

anti-HCV – антитела к вирусу гепатита С

anti-HDV – антитела к вирусу гепатита D

anti-HIV – антитела к ВИЧ

HBeAg – внутренний антиген вируса гепатита В

HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В

HCV RNA – РНК ВГС

IgG – иммуноглобулины класса G
IQR – интерквартильный коэффициент
LBx – биопсия печени
Rö – рентген
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АРВТ – антиретровирусная терапия
АСТ – аспаргатаминотрансфераза
АФП – альфа-фетопроtein
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БОЦ – боцепревир
ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия
ВГА – вирусный гепатит А
ВГВ – вирусный гепатит В
ВГЕ – вирусный гепатит Е
ВГН – верхняя граница нормы
ВГС – вирусный гепатит С
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВН – вирусная нагрузка
ВРВ – варикозно-расширенные вены
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ИЛ28В – интерлейкин 28В
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ИФА – иммуноферментный анализ
ИХА – иммунохимический анализ
КТ – компьютерная томография
МНН – международное непатентованное название
МНО – международное нормализованное отношение
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
ОБП – органы брюшной полости
ОГС – острый гепатит С
ОЗТ – опиоидная заместительная терапия
ПБП – пункционная биопсия печени

ПВ – протромбиновое время
ПВТ – противовирусная терапия
ПегИНФ – пегилированный интерферон
ПИ – протромбиновый индекс
ПИН – потребители инъекционных наркотиков
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РБВ – рибавирин
РВО – ранний вирусологический ответ
РНК - рибонуклеиновая кислота
СД – сахарный диабет
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТВ – тромбиновое время
ТВР – теллапревир
ТП – трансплантация печени
ТТГ – тиреотропный гормон
УВО – устойчивый вирусологический ответ
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФПП – функциональные пробы печени
ХГ – хронический гепатит
ХГС – хронический гепатит С
ЦП – цирроз печени
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ – электрокардиограмма

5. Дата разработки протокола: 2014 год

6. Категория пациентов: взрослые пациенты с хроническим гепатитом С

7. Пользователи протокола: гастроэнтерологи, инфекционисты, терапевты, врачи общей практики, а также врачи смежных специальностей, осуществляющие ведение и лечение пациентов с гепатитом С на разных стадиях заболевания

Методология: Протокол разработан на основе Клинических руководств ведущих международных сообществ (EASL, AASLD, CASL, SASL, FASL, EACS, РОПИП) и адаптирован с учетом используемых на территории Казахстана методов диагностики и лечения. Классификация рекомендаций, использованная в данном протоколе, представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Классификация рекомендаций

Уровень доказательности	Примечание	Классификация
Высокая	Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение	A
Умеренная	Дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения	B
Низкая	Дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении	C
Рекомендации	Примечание	Классификация
Высокой силы	Основаны на результатах исследований, проведенных в соответствии с требованиями доказательной медицины	1
Слабой силы	Основаны на исследованиях, отражающих различные мнения. Соответственно, рекомендации выглядят как менее четкие и определенные	2

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение:

Хронический гепатит С – заболевание печени, вызванное вирусом гепатита С, длительностью 6 и более месяцев. В 10 – 40% случаев хронический гепатит С прогрессирует до цирроза печени, а в 5% случаев до гепатоцеллюлярной карциномы (чаще у пациентов с циррозом или выраженным фиброзом)

9. Клиническая классификация:

Общепринятой классификации ХГС не существует. При постановке диагноза необходимо указывать вирусологический статус (генотип и вирусную нагрузку), активность (биохимическую и/или гистологическую), а также стадию заболевания (по данным непрямой эластографии или морфологического исследования)

10. Показания для плановой госпитализации:

- Выраженная активность заболевания
- Декомпенсация заболевания печени (включая осложнения цирроза печени)
- Определение показаний и подготовка к трансплантации печени
- Пункционная биопсия печени
- Начальный период двойной противовирусной терапии, особенно у пациентов с прогнозируемыми побочными явлениями
- Начальный период тройной противовирусной терапии
- Побочные явления в результате противовирусной терапии (цитопении, инфекции, психоневрологические нарушения и другие побочные явления средней и тяжелой степени)

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

Таблица 8. Рутинные исследования для пациентов с ХГС (на примере 48-недельного курса ПВТ)

	Недели	0	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	72	96	120	144		
Оценка функций/тяжести заболевания печени	АЛТ, АСТ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+		
	ГГТ*	+																				
	ЩФ*	+																				
	билирубин*	+																				
	МНО или ПВ*	+																				
	альбумин*	+																				
	глюкоза*	+																				
	креатинин*	+																				
	холестерин*	+																				
	K ⁺ , Na ⁺ *	(+)																				
	АФП	+						(+)			+			(+)			+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
УЗИ ОБП	+						(+)			+			(+)			+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	
LVx/Эластометрия	+																+					
ЭГДС	+										(+)						(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	
Оценка побочных явлений/противопоказаний	ОАК с подсчетом тромбоцитов	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+		
	ОАМ																					
	осмотр глазного дна	+					+			+			+			+	+					
	ТТГ	+					+			+			+			+	+	+		+		
	скрининг депрессии	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	физикальный осмотр, состояние кожи и слизистых	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
	тест на беременность	+																				
	ЭКГ**																					
	Rö органов грудной клетки и другие исследования***																					
	осмотры профильных специалистов***																					

12. Диагностические критерии:

- Наличие в крови HCV RNA свыше 6 месяцев

12.1 Жалобы и анамнез

Хронический гепатит С протекает бессимптомно или малосимптомно и может сопровождаться такими неспецифичными симптомами как:

- Усталость
- Гриппоподобные симптомы
- Боль в суставах
- Зуд
- Нарушение сна и аппетита
- Тошнота
- Депрессия (оценивается у всех пациентов с использованием шкалы Бека)

Хронический гепатит С может быть ассоциирован с внепеченочными проявлениями, такими как:

- депрессия (оценивается у всех пациентов с использованием шкалы Бека)
- криоглобулинемия
- В-клеточные лимфопролиферативные заболевания
- поздняя кожная порфирия
- васкулиты
- красный плоский лишай
- синдром Шегрена
- гломерулонефрит
- сахарный диабет 2 типа

При сборе анамнеза следует учитывать указания на гемотрансфузии, трансплантацию органов и тканей, небезопасные инвазивные (немедицинские) манипуляции, принадлежность в группах риска (потребители наркотиков, лица с беспорядочными половыми связями, пациенты, находящиеся на хроническом гемодиализе, пациенты с онкогематологическими заболеваниями, лица, живущие с ВИЧ и другими парентеральными инфекциями, сексуальные партнеры лиц с ВГС, медицинские работники, дети, рожденные от HCV-инфицированных матерей, лица с измененными функциональными пробами печени). Лицам с указанными факторами риска необходим профилактический скрининг на наличие ВГС (anti-HCV)

12.2 Физикальное обследование

При физикальном обследовании на начальной стадии ХГС патологии не выявляется, за исключением незначительной гепатомегалии. По мере прогрессирования заболевания может отмечаться увеличение и уплотнение печени. Спленомегалия и другие стигмы хронического заболевания печени могут проявляться на более поздних стадиях.

Вирусный гепатит С преимущественно протекает бессимптомно. При переходе хронического гепатита С в цирроз в 6,4% случаев отмечаются симптомы, обусловленные дисфункцией печени и портальной гипертензией:

- Периферические отеки
- Асцит
- Желтуха
- Кровоподтеки и кровотечения
- Звездчатые гемангиомы (телеангиоэктазии)
- Выпадение волос на коже груди и живота (у мужчин)
- Гинекомастия
- Варикозное расширение вен пищевода и желудка
- Нарушение когнитивных функций, связанное с печеночной энцефалопатией.

В ряде случаев ВГС выявляется у пациентов с ГЦК, которая, как правило, протекает бессимптомно, кроме случаев запущенной стадии, когда опухоль достигает значительных размеров, вызывая ухудшение функции печени (желтуха, асцит, печеночная энцефалопатия), боли в верхнем правом квадранте, астенизацию и потерю веса.

12.3 Лабораторные исследования

12.3.1 Исследования, необходимые для всех пациентов с ВГС

ОАК с подсчетом тромбоцитов. Могут быть выявлены анемия (в результате гиперспленизма, кровотечений из ВРВ), лейкопения, тромбоцитопения (в результате гиперспленизма и прямого миелодепрессивного влияния ВГС), ускорение СОЭ (при инфекционных осложнениях).

Биохимический профиль включает определение показателей АЛТ, АСТ, ГГТП, альбумина, билирубина, щелочной фосфатазы, МНО или ПВ, а также рутинных (глюкозы, креатинина, холестерина) и некоторых специфических показателей, таких как, гамма-глобулины, IgG (скрининг аутоиммунного гепатита), сывороточное железо и ферритин (скрининг гемохроматоза и вторичной перегрузки железом), церулоплазмин (скрининг болезни Вильсона-Коновалова), АФП (скрининг ГЦК). Активность АЛТ и АСТ может быть минимальной (< ВГН), слабовыраженной (< 5 ВГН), умеренной (5-10 ВГН), выраженной (> 10 ВГН) и не всегда коррелирует с гистологической активностью. Уровень билирубина при ХГС, как правило, нормальный. Его увеличение может наблюдаться при остром гепатите или свидетельствовать об ухудшении деятельности печени на поздней стадии заболевания, что также сопровождается снижением уровня альбумина и увеличением МНО или ПВ. Показатели щелочной фосфатазы и ГГТП могут увеличиваться при остром гепатите и оставаться на уровне нормы при хроническом гепатите.

В план клинического лабораторного обследования включаются также ОАМ, копрограмма.

Серологические исследования (ИФА/ИХА) включают:

anti-HCV, маркеры других парентеральных инфекций таких как ВГВ (HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc total/IgM), ВГД (anti-HDV у носителей HBsAg), ВИЧ (anti-HIV), а также (при подозрении на острый гепатит) ВГА (anti-HAV) и ВГЕ (anti-HEV)

Молекулярная диагностика включает:

Качественное определение HCV RNA с помощью высокочувствительной ПЦР в режиме реального времени с нижним лимитом определения 15 МЕ/мл на автоматических анализаторах закрытого типа.

В целом, вирусологическая диагностика проводится исходя из следующих принципов:

- Определение anti-HCV – первая линия диагностики ВГС (рекомендация А1)
- В случае подозрения на острый ВГС или у иммуносупрессивных пациентов необходимо определение HCV RNA (рекомендация А1)
- Если тест на anti-HCV положительный, необходимо определить HCV RNA, чувствительным молекулярным методом (рекомендация А1)
- Пациенты с положительным тестом anti-HCV и отрицательным молекулярным тестом на HCV RNA должны быть протестированы на HCV RNA через 3 месяца для подтверждения элиминации вируса (рекомендация А1)

Интерпретация результатов ИФА/ИХА и ПЦР проводится согласно Таблице 2.

Таблица 2. Интерпретация результатов ИФА/ИХА и ПЦР

Маркеры	Интерпретация	Дальнейшая тактика
anti-HCV (+) HCV RNA (+)	ВГС	Установление активности и стадии заболевания, при определении показаний к ПВТ – количественный тест ПЦР и генотипирование
anti-HCV (-) HCV RNA (+)	Лабораторная ошибка ОГС (в первые недели) ИФА (+) в 50% в момент острых проявлений, поэтому ПЦР при подозрении на ОГС проводится во всех, в том числе, ИФА (-) случаях ВГС у лиц с иммуносупрессией Пациенты, получающие иммуносупрессивные препараты Находящиеся на гемодиализе После трансплантации Пациенты с ВИЧ-инфекцией	ИФА и ПЦР в динамике

anti-HCV (+) HCV RNA (-)	Выздоровевшие пациенты после перенесенного гепатита С (пастинфекция) Ложноположительный результат ИФА Пассивно приобретенные антитела во время гемотрансфузии Пассивно приобретенные ребенком антитела матери Интермиттирующая вирусемия Низкая вирусная нагрузка < лимита определения	ПЦР через 3 месяца для подтверждения элиминации вируса
--------------------------------	---	--

12.3.2 Исследования, проводимые у пациентов перед планируемой ПВТ

Молекулярная диагностика включает:

Количественное определение HCV RNA с помощью высокочувствительной ПЦР в режиме реального времени с нижним лимитом определения 15 МЕ/мл на автоматических анализаторах закрытого типа, а также определение генотипа ВГС.

В настоящий момент известно 6 различных типов вируса, которые обозначаются цифрами от 1 до 6. Также существует подтипы, обозначаемые буквами (например, подтип 1a и 1b). На территории РК преимущественно распространены генотипы 1b, 2 и 3.

Функциональные пробы щитовидной железы (ТТГ)

Тест на беременность

Определение полиморфизма гена интерлейкина – 28В. Результат анализа полиморфизма в гене ИЛ28В полезен в прогнозе эффективности лечения и принятии решения о выборе режима терапии у пациентов с ВГС 1 генотипа.

12.4 Инструментальные исследования

12.4.1 Радиологическое исследование

Радиологическое исследование печени (в первую очередь УЗИ) позволяет идентифицировать признаки стеатоза, выраженного фиброза и перехода в цирроз печени (закругление контуров печени, неравномерность поверхности и крупнозернистость паренхимы печени), признаки портальной гипертензии и тромбоза (увеличение диаметра, кавернозная трансформация, наличие тромбов воротной и селезеночной вен, асцит, спленомегалия), а также наличие объемных образований (ГЦК). Могут использоваться и другие визуализирующие технологии (КТ, МРТ).

12.4.2 Эндоскопическое исследование

При прогрессировании хронического гепатита С в цирроз диагностика портальной гипертензии может, помимо прочих методов, осуществляться путем эндо-

скопического обследования, позволяющего выявить варикозное расширение вен (пищевода и желудка) и портальную гастропатию.

12.4.3 Исследование стадии фиброза

Оценка тяжести заболевания печени должна проводиться до ПВТ. Выявление пациентов с циррозом печени имеет особое значение, так как эффективность ПВТ обратно пропорциональна стадии фиброза. Отсутствие выраженного фиброза имеет значение при принятии решения о времени начала ПВТ. Пациенты с явными клиническими признаками цирроза не нуждаются в биопсии печени для оценки стадии фиброза. Пациенты с признаками цирроза печени должны быть обследованы на ГЦК. Выраженный фиброз может быть у пациентов с нормальной активностью АЛТ, поэтому оценка степени тяжести заболевания должна проводиться независимо от показателей АЛТ. Пункционная биопсия остается эталонным методом оценки стадии фиброза печени. Риск тяжелых осложнений при биопсии очень низок (от 1/4000 до 1/10000). У пациентов с нарушением свертываемости крови можно использовать трансюгулярную биопсию печени с одновременной оценкой давления в портальной вене. При ХГС альтернативные, неинвазивные методы (непрямая эластография и биомаркеры) могут быть использованы вместо биопсии. Непрямая эластография может быть использована для оценки стадии фиброза печени у пациентов с ХГС, но необходимо учитывать факторы, которые могут повлиять на достоверность результатов, например выраженная активность заболевания, ожирение. Оба метода (непрямая эластография и биомаркеры) точны при оценке цирроза и нулевого фиброза, но менее точны при промежуточных стадиях фиброза. Комбинирование биомаркеров и непрямого эластографии повышает точность оценки стадии фиброза и уменьшает необходимость в проведении пункционной биопсии. В случае противоречивых результатов биомаркеров и непрямого эластографии, можно использовать пункционную биопсию печени. Гистологическая оценка также необходима при смешанной этиологии (например, ВГС с ВГВ, метаболическим синдромом, алкоголизмом или аутоиммунными заболеваниями) Пункционная биопсия печени (ПБП) – относительно безопасный метод оценки морфологических изменений печени у пациентов с ХГС. ПБП позволяет оценить выраженность фибротического процесса и некровоспалительных изменений. Результаты ПБП легко интерпретируются и поддаются полуколичественной оценке. ПБП проводится в динамике с целью оценки прогрессирования поражения печени при ХГС. ПБП – единственный доступный метод, позволяющий оценить вклад сопутствующих заболеваний (стеатогепатит, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и т.д.) в патологическом процессе и их влияние на течение и эффективность лечения ХГС. Необходимо помнить, что ПБП имеет ряд ограничений. В частности, имеет значение опыт врача, проводящего пункцию, и морфолога, оценивающего морфологические изменения; малый объем образцов ткани печени; инвазивность и дискомфорт для пациентов; риск развития осложнений. ПБП требует строгого

выполнения правил ее выполнения в условиях специализированных отделений и наличия квалифицированных морфологов.

Проведение ПБП требует соблюдения следующих правил:

1. Перед проведением биопсии необходимо четко сформулировать показания к ее выполнению.

2. Всем пациентам перед выполнением биопсии печени должно быть выполнено УЗИ ОБП. Данное исследование позволяет выявить анатомический вариант строения печени и наличие очаговых образований в ее паренхиме, что может потребовать проведения прицельной биопсии под визуальным контролем.

3. В течение недели перед проведением пункции необходимо определить количество тромбоцитов и протромбиновое время (ПВ), либо протромбиновый индекс (ПИ)

- Если количество тромбоцитов $\geq 90\ 000$ /мм³, то манипуляцию можно выполнять рутинным способом (чрескожная биопсия печени)

- Если ПВ удлинено менее чем на 3 сек. в сравнении с контрольным значением (предоставляется лабораторией, в которой выполняется исследование образца крови), ПИ не менее 70%, тромбиновое время (ТВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) не превышают 1,5 нормы, биопсию можно проводить чрескожным доступом

- Во всех других случаях решение о выполнении биопсии печени принимается на индивидуальной основе путем оценки пользы и риска от планируемой манипуляции. В случае строгой необходимости в проведении биопсии печени у пациентов с гипокоагуляцией или низким количеством тромбоцитов в некоторых случаях может быть оправдана заместительная терапия

4. Перед биопсией необходимо подписать у пациента информированное согласие, в котором доступно описана методика манипуляции и возможные осложнения.

5. Во время выполнения биопсии врач и пациент должны быть в постоянном контакте. Больной четко и своевременно должен выполнять команды врача. При повышенной возбудимости пациента и отсутствии признаков печеночной недостаточности возможно назначение седативных препаратов.

6. Выбор иглы для биопсии целесообразно осуществлять с учетом личного опыта оператора. В повседневной практике удобны в применении иглы Менгини и иглы типа Tru-cut.

7. Врачи, личный опыт которых не превышает 20 манипуляций, выполняют биопсию в присутствии и под контролем более опытного доктора в условиях специализированного гепатологического центра.

8. В случае «пустой» биопсии (не удастся получить ткань или ее количество недостаточно для морфологического исследования), особенно у больных с выраженным фиброзом ткани или циррозом печени, возможно одномоментное проведение повторного забора, что не сопровождается увеличением риска осложнений.

9. Активное наблюдение пациентов в течение 8 часов и первой ночи после манипуляции должно проводиться в условиях медицинской организации. Оценка результатов ПБП проводится с применением полуколичественных шкал описания степени некро-воспалительных изменений и стадии фиброза ткани печени (см. Таблицы 3 и 4).

Таблица 3. Морфологическая диагностика степени некровоспалительной активности гепатита

Диагноз гистологический	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
ХГ минимальной активности	A1	0-3	0-3
ХГ слабовыраженной активности	A1	4-5	4-6
ХГ умеренной активности	A2	6-9	7-9
ХГ выраженной активности	A3	10-12	10-15
ХГ выраженной активности с мостовидными некрозами	A3	13-18	16-18

Измерение эластичности печени (непрямая эластография или эластометрия) проводится на аппарате «FibroScan» и позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и последующего их компьютерного анализа. Интерпретация результатов непрямой эластографии представлена в Таблице 4.

Таблица 4. Морфологическая диагностика стадии заболевания печени (выраженности фиброза)

Стадия фиброза	METAVIR*	Knodell (IV)	Ishak
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз нескольких портальных трактов	F1	1	1
Портальный фиброз большинства портальных трактов	F1	1	2
Несколько мостовидных фиброзных септ	F2	3	3
Много мостовидных фиброзных септ	F3	3	4
Неполный цирроз	F4	4	5
Полностью сформировавшийся цирроз	F4	4	6

*Для определения стадии заболевания печени чаще применяется шкала METAVIR

К преимуществам метода относятся:

- Неинвазивность
- Воспроизводимость
- Большой чем при биопсии оцениваемый объем ткани печени (в 100-200 раз больше)
- Быстрота и удобство применения (обследование занимает в среднем 5 мин)
- Немедленный результат
- Оценка эффективности терапии
- Возможность обследования детей

Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях:

- Избыточного веса (ИМТ > 35 кг/м²)
- Выраженного стеатоза печени
- Высокой биохимической активности (АЛТ/АСТ выше верхнего лимита нормы в 3 и более раз)

Критерии успешного результата исследования:

- Интерквартильный коэффициент (IQR) - не более 30% показателя эластичности.
- Не менее 10 достоверных измерений в одной точке исследования
- Не менее 60% успешных измерений.

Таблица 5. Интерпретация результатов непрямой эластографии

Гистологические данные	Результаты непрямой эластометрии печени на аппарате «FibroScan»	
	Размах Значений, кПа	Диагностическая точность, %
F0	1,5 – 5,8	88,6
F1	5,9 – 7,2	87,2
F2	7,3 – 9,5	93,2
F3	9,6 – 12,5	90,9
F4	Более 12,5	95,5

Биомаркеры определяются с помощью лабораторных тестов и позволяют оценить активность некрвоспалительного процесса (ActiTest и аналоги) и выраженность фиброза печени (FibroTest и аналоги). Интерпретация результатов биомаркерных тестов приведена в Таблицах 6 и 7.

Таблица 6. Интерпретация результатов ActiTest

Степень некрвоспалительной активности по METAVIR	Результаты ActiTest
A0	0,00 – 0,17
A0 – A1	0,18 – 0,29

A1	0,30 – 0,36
A1 – A2	0,37 – 0,52
A2	0,53 – 0,60
A2 – A3	0,61 – 0,62
A3	0,63 – 1,00

Таблица 7. Интерпретация результатов FibroTest

Результаты FibroTest	METAVIR	Knodell	Ishak
0,00 – 0,21	F0	F0	F0
0,22 – 0,27	F0-F1	F0-F1	F1
0,28 – 0,31	F1	F1	F2
0,32 – 0,48	F1-2	F1-F3	F2-3
0,49 – 0,58	F2	F1-F3	F3
0,59 – 0,72	F3	F3	F4
0,73 – 0,74	F3-4	F3-F4	F5
0,75 – 1,00	F4	F4	F6

12.5 Показания для консультации специалистов:

- Консультация офтальмолога (состояние глазного дна) – до и во время ПВТ
- Консультация психиатра - при подозрении на депрессию
- Консультация дерматолога/аллерголога – при наличии кожных/аллергических и аутоиммунных реакций
- Консультация онколога – при подозрении на ГЦК
- Консультация других специалистов - по клиническим показаниям

12.6 Дифференциальный диагноз:

- Гепатит В и другие вирусные гепатиты
- Алкогольный гепатит
- Аутоиммунный гепатит
- Первичный билиарный цирроз и склерозирующий холангит
- Болезнь Вильсона-Коновалова
- Гемохроматоз
- Дефицит альфа-1-антитрипсина
- Медикаментозное повреждение печени
- Неалкогольный стеатогепатит
- Сопутствующая ВИЧ-инфекция

13. Цели лечения

- Эрадикация ВГС с целью предотвращения развития цирроза печени, ГЦК и смерти (рекомендация А1)

- У пациентов с циррозом печени – снижение частоты декомпенсации и риска ГЦК (для данной группы пациентов необходимо продолжать скрининг ГЦК) (рекомендация А1)
- Конечная точка терапии – устойчивый вирусологический ответ (УВО) – неопределяемый уровень HCV RNA (<15 МЕ/мл) на 24 неделе после окончания терапии (рекомендация А1)

14. Тактика лечения

14.1 Немедикаментозное лечение

- Охранительный режим (избегать инсоляции, перегрева тела, в продвинутых стадиях заболевания и портальной гипертензии – ограничение физических нагрузок, облегчение режима работы)
- Обильное питье до 2–3 литров в сутки
- Минимизация факторов риска прогрессирования (исключение алкоголя, табака, марихуаны, гепатотоксичных лекарственных средств, включая биологически активные добавки, нормализация веса тела и т.д.)

14.2 Медикаментозное лечение

Основой лечения ХГС является ПВТ на основе комбинации пегилированных интерферонов, рибавирина, а также агентов прямого противовирусного действия (телапревира или боцепревира). Список лекарственных средств, одобренных для лечения ХГС в РК, представлен в Таблице 9. После одобрения в РК других противовирусных препаратов их следует применять в соответствии с официально утвержденной инструкцией.

Таблица 9. Список лекарственных средств, одобренных для лечения ХГС в РК

Фармакотерапевтическая группа	МНН	Форма выпуска
Интерфероны. Код АТС L03AB11	Пегилированный интерферон альфа-2а	Раствор для инъекций 180 мкг/0,5 мл
Интерфероны. Код АТС L03AB10	Пегилированный интерферон альфа-2b	Раствор для инъекций 50 мкг/0,5 мл 80 мкг/0,5 мл 100 мкг/0,5 мл 120 мкг/0,5 мл 150 мкг/0,5 мл
Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды. Код АТС J05AB04	Рибавирин	Капсулы/таблетки 200 мг

Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор протеазы. Код АТС J05AE11	Телапревир	Таблетки 375 мг
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор протеазы Код АТС J05AE12	Боцепревир	Капсулы 200 мг

Показания для начала ПВТ:

- Все пациенты с ХГС с компенсированным заболеванием печени должны быть рассмотрены в качестве кандидатов для назначения терапии (рекомендация А1)
- Лечение пациентов со стадией фиброза F3-F4 по METAVIR должно проводиться в первоочередном порядке (рекомендация А1)
- Лечение пациентов со стадией фиброза F2 по METAVIR показано в плановом порядке
- У пациентов с менее тяжелым заболеванием (F0-F1) проведение терапии может быть рассмотрено в индивидуальном порядке (рекомендация В1)

Противопоказания для начала ПВТ

Абсолютные противопоказания:

- Неконтролируемая депрессия
- Психоз
- Эпилепсия
- Неконтролируемые аутоиммунные заболевания
- ЦП (Чайлд-Пью В7 и выше)
- Беременность и нежелание соблюдения контрацепции
- Тяжелые сопутствующие заболевания
- Сердечная недостаточность
- Плохо контролируемый СД
- Плохо контролируемая артериальная гипертензия
- Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)
- Другие, указанные в инструкциях по применению препаратов

Относительные противопоказания:

- Гематологические изменения
- Hb < 130 г/л (муж), 120 г/л (жен)
- Нейтрофилы < 1500/мл
- Тромбоциты < 90,000/мл
- Креатинин > 1.5 мг/дл (132,6 мкмоль/л)

- Декомпенсированный ЦП
- Другие, указанные в инструкциях по применению препаратов

Мониторинг вирусологического ответа

Во время ПВТ оцениваются быстрый вирусологический ответ (БВО), ранний вирусологический ответ (РВО, который может быть полным и неполным), полный медленный вирусологический ответ (МВО), непосредственный ответ или ответ по окончании терапии (ООТ), устойчивый вирусологический ответ (УВО), нулевой ответ, частичный ответ, вирусологический прорыв и рецидив согласно критериям, представленным в Таблице 10.

Таблица 10. Мониторинг противовирусной терапии. Варианты ответа на лечение

Комбинация/ответ	Определение
ПегИнф/РБВ	
Быстрый вирусологический ответ (БВО)	Неопределяемый уровень HCV RNA в крови на 4 неделе лечения
Ранний вирусологический ответ (РВО) = Ранний полный вирусологический ответ	Неопределяемый уровень HCV RNA в крови на 12 неделе лечения, сохраняющийся до окончания лечения
Медленный вирусологический ответ (МВО) = Ранний неполный вирусологический ответ	Снижение уровня HCV RNA в крови более чем на 2 \log_{10} ниже исходного на 12-й неделе терапии, но при этом неопределяемый уровень не достигается. На 24 неделе лечения уровень HCV RNA уже не определяется и сохраняется неопределяемым до окончания лечения
Ответ по окончании терапии (ООТ) *	Неопределяемый уровень HCV RNA на момент окончания терапии
Устойчивый вирусологический ответ (УВО) *	Неопределяемый уровень HCV RNA в крови через 24 недели после окончания лечения
Нулевой ответ	Снижение уровня HCV RNA в крови менее чем на 2 \log_{10} на 12 неделе лечения
Частичный ответ	Снижение уровня HCV RNA в крови более чем на 2 \log_{10} на 12 неделе терапии, но при этом неопределяемый уровень HCV RNA не достигается как на 12, так и на 24 неделе лечения
Вирусологический прорыв*	Повторное появление HCV RNA в крови после достижения неопределяемого уровня HCV RNA в любое время в процессе противовирусной терапии
Рецидив*	Появление HCV RNA в крови в течение 24 недель после окончания успешного курса терапии (т.е. после достижения неопределяемого уровня HCV RNA на момент окончания лечения)

ПегИнф/РБВ + Телапревир	
Продленный быстрый вирусологический ответ (пБВО)	Неопределяемый уровень HCV RNA в крови на 4 и 12 неделе лечения
ПегИнф/РБВ + Боцепревир	
Ранний ответ	Неопределяемый уровень HCV RNA на 8 неделе лечения (после 4 недель БОЦ)
Поздний ответ	Определяемый уровень HCV RNA в крови на 8 неделе лечения, но неопределяемый на 12 неделе (после 8 недель БОЦ)

* также применяется при тройной терапии с теллапревиром и боцепревиром

Общие рекомендации по проведению ПБТ

- Полная приверженность к ПБТ – важный фактор достижения УВО (рекомендация А1)
- Обе молекулы ПегИНФ- α 2а (180мкг/неделю) и ПегИНФ- α 2b (1,5мкг/кг/неделю) могут использоваться в двойной и тройной терапии (рекомендация В1)
- Избыточный вес негативно влияет на достижение УВО (рекомендация А2). Снижение веса при его избытке перед ПБТ может повысить вероятность достижения УВО (рекомендация С2)
- Инсулинорезистентность ассоциирована с неудачей ПБТ, однако в настоящий момент нет достаточной доказательной базы использования инсулинсинтетайзеров у данной категории пациентов (рекомендация С2)
- Пациентам рекомендуется воздержание от употребления алкоголя во время ПБТ (рекомендация С1)
- Постоянная, поддерживающая терапия с использованием низких доз ПегИНФ не рекомендуется (рекомендация А1)
- Для мониторинга эффективности ПБТ следует использовать ПЦР-анализ в режиме реального времени с нижним лимитом определения <15 МЕ/мл на автоматических анализаторах закрытого типа.
- (рекомендация В1)
- С целью оценки эффективности ПБТ вирусологический ответ определяется во время терапии, по окончании терапии, а также через 24 недели после окончания лечения (УВО) (рекомендация А2)
- Пороговым уровнем для отличия низкой ВН от высокой ВН является уровень HCV RNA 400 000 МЕ/мл (рекомендация С2)
- Перед началом ПБТ необходимо оценить все возможные лекарственные взаимодействия. В связи с тем, что список лекарственных средств с возможными взаимодействиями постоянно обновляется, необходимо в первую очередь обращаться к

инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, и использовать доступные он-лайн ресурсы (например, www.hep-duginteractions.org)

Рекомендации по ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа

- У пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, могут быть использованы схемы двойной терапии¹ или тройной терапии²
- У пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, ранее не получавших ПВТ, со стадией заболевания <F3 и генотипом СС 1L28В, достигших БВО при использовании двойной терапии, данная терапия может быть продолжена без добавления третьего компонента (ТВР или БОЦ), так как ожидаемая эффективность двойной терапии в этих случаях достаточно высока и составляет 90%
- Пациенты, ранее не получавшие ПВТ, с высокой вероятностью достижения УВО (со стадией заболевания <F3 и генотипом СС 1L28В) при отсутствии неблагоприятных факторов, а также пациенты с противопоказаниями к теллапревиру или бопревиру могут лечиться в режиме двойной терапии
- У пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, с неудачей предшествующей двойной терапии, повторное лечение должно осуществляться в режиме тройной терапии (рекомендация А1)
- Во всех остальных случаях у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, ранее не получавших ПВТ, выбор в пользу двойной или тройной терапии определяется в индивидуальном порядке

Рекомендации по двойной ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусами 1 и 4 генотипов

- **При двойной терапии доза РБВ должна быть подобрана исходя из веса пациента, 15 мг/кг (рекомендация В2)**
- Длительность терапии определяется исходными характеристиками пациента, вируса, а также вирусологическим ответом на 4, 12, (24) неделях лечения. Вероятность УВО прямо пропорционально скорости клиренса HCV RNA (рекомендация В1)
- Высокая или низкая исходная вирусная нагрузка может быть полезным критерием при лечении пациентов двойной терапией (рекомендация В2)
- У пациентов, достигших БВО, с исходной высокой ВН (>400,000 МЕ/мл) и/или имеющих неблагоприятные факторы³, а также у пациентов, достигших РВО (без БВО), рекомендуемая длительность терапии составляет 48 недель
- У пациентов с исходной низкой ВН (<400,000 МЕ/мл), отсутствием неблагоприятных факторов и достигших БВО при лечении в режиме двойной терапии, можно рассмотреть вариант сокращения длительности лечения до 24 недель

1 на основе комбинации ПегИНФ-α и РБВ

2 на основе комбинации ПегИНФ-α, РБВ, ТВР или БОЦ

3 ИМТ>25, ИР, МС, тяжелый фиброз или ЦП

- У пациентов, достигших МВО, оптимальная длительность лечения должна составлять 72 недели (рекомендация В2)

- Терапия должна быть остановлена на 12 неделе, если к этому времени уровень HCV RNA снизился менее чем на 2 log₁₀ МЕ/мл или если HCV RNA определяется на 24 неделе лечения (рекомендация В1)

- Алгоритм лечения в режиме двойной терапией ХГС, вызванного 1 генотипом, представлен на Схеме 1

*Используется высокочувствительный метод с нижним лимитом определения <15 МЕ/мл на автоматических анализаторах закрытого типа.

**К неблагоприятным факторам (НФ) относятся: ИМТ>25, инсулинорезистентность, метаболический синдром, тяжелый фиброз, ЦП или ко-инфекция ВИЧ

Рекомендации по тройной ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа

- Прямые противовирусные агенты (телапревир и боцепревир) назначаются только в комбинации с ПегИНФ и РБВ (рекомендация А1)

- При тройной терапии доза РБВ должна быть определена согласно инструкции (рекомендация В2)

- Дозы телапревира и боцепревир не могут быть снижены, а в случае отмены препаратов их прием не может быть возобновлен

- Пациенты с неудачей ПВТ, у которых не уточнен вариант вирусологического ответа (рецидив, частичный ответ, нулевой ответ, вирусологический прорыв), не должны получать укороченный курс повторной ПВТ

- Пациенты с неудачей тройной терапией на основе телапревира не должны получать повторный курс тройной терапии на основе боцепревир и наоборот

- Основные принципы тройной терапии с телапревиром:

- Рекомендуемая доза телапревира составляет 2250 мг/сутки (750 мг, каждые 8 часов или 1125 мг каждые 12 часов во время приема пищи, содержащей достаточное количество жиров)

- При приеме телапревира два раза в сутки, если прием пропущен, и прошло менее 6 часов после запланированного приема, пациенту следует принять назначенную дозу препарата вместе с пищей как можно скорее. Если прием пропущен, и прошло более 6 часов с момента запланированного приема, следует данную дозу пропустить, и продолжить обычный график приема препарата. При приеме телапревира каждые 8 часов, если прием препарата пропущен, и с момента обычного приема прошло менее 4 часов, пациенту следует принять предписанную дозу телапревира с пищей как можно скорее. Если прием пропущен, и прошло более 4 часов с момента обычного приема, следует данную дозу пропустить, и пациенту необходимо продолжить обычный график приема препарата.

– У пациентов без ЦП, ранее не получавших лечение, а также пациентов с рецидивом, достигших пБВО, общая длительность терапии составляет 24 недели и состоит из 12-недельного курса тройной терапии и последующего 12-недельного курса двойной терапии (рекомендация В1)

– У пациентов без ЦП, ранее не получавших лечение и пациентов с рецидивом, не достигших пБВО, пациентов с предыдущим частичным, нулевым ответом, а также всех пациентов с ЦП общая длительность терапии составляет 48 недель и состоит из с 12-недельного курса тройной терапии и последующего 36-недельного курса двойной терапии (рекомендация В1)

– Во время тройной терапии с теллапревиром определение HCV RNA следует проводить на 4, 12, 24 неделях и на момент окончания лечения (рекомендация А2)

– Тройная терапия с теллапревиром должна быть остановлена, если уровень HCV RNA >1000 МЕ/мл на 4 или 12 неделе лечения (рекомендация В1)

– Алгоритм лечения ХГС, вызванного 1 генотипом тройной терапией с теллапревиром представлен на Схеме 3

• Основные принципы тройной терапии с боцепревиром:

– Рекомендуемая доза боцепревира составляет 2400 мг/сутки (800 мг каждые 8 часов во время приема пищи)

– Если пациент пропустил прием препарата и до приема следующей дозы остается менее 2 часов, пропущенную дозу принимать не следует. Если пациент пропустил прием препарата и до приема следующей дозы остается более 2 часов, пациенту следует принять пропущенную дозу во время приема пищи и возобновить нормальный режим приема препарата

– Тройной терапии с боцепревиром должна предшествовать 4-недельная вводная фаза на основе ПегИНФ и РБВ

– У пациентов без ЦП, ранее не получавших лечение, достигших раннего ответа и неопределяемой HCV RNA на 24 неделе, общая длительность терапии составляет 28 недель и состоит из 4-недельной вводной фазы и последующего 24-недельного курса тройной терапии (рекомендация В1)

– У пациентов без ЦП, ранее не получавших лечение, достигших позднего ответа с неопределяемой HCV RNA на 24 неделе, а также у всех пациентов без ЦП с предыдущим рецидивом или частичным ответом, общая длительность терапии составляет 48 недель и состоит из 4-недельной вводной фазы, последующего 32-недельного курса тройной терапии и 12-недельного курса двойной терапии (рекомендация В1)

– У пациентов с ЦП, а также у пациентов с предыдущим нулевым ответом общая длительность терапии составляет 48 недель и состоит из 4-недельной вводной фазы и последующего 44-недельного курса тройной терапии (рекомендация В1)

- Во время тройной терапии с боцепревирином определение HCV RNA следует проводить на 4, 8, 12, 24 неделях и на момент окончания лечения (рекомендация A2)
- Тройная терапия с боцепревирином должна быть остановлена, если уровень HCV RNA >100 МЕ/мл на 12 неделе или если HCV RNA определяется на 24 неделе лечения (рекомендация B1)
- Алгоритм лечения ХГС, вызванного 1 генотипом тройной терапией с боцепревирином представлен на Схеме 4

Рекомендации по ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусами 2,3 (5,6) генотипов

- У пациентов с ХГС, вызванным вирусами 2,3 генотипов, используется схема терапии на основе комбинации ПегИНФ и РБВ
- У пациентов с ХГС, вызванным вирусами 2 и 3 генотипов, доза РБВ должна составлять 800 мг/сутки (рекомендация A2). При наличии неблагоприятных факторов (ИМТ >25, ИР, МС, тяжелый фиброз, ЦП или старший возраст) доза РБВ должна подбираться исходя из расчета 15мг/кг
- У пациентов с ХГС, вызванным вирусами 5 и 6 генотипов, доза РБВ должна составлять 15мг/кг (рекомендация A2)
- Высокая или низкая исходная вирусная нагрузка может быть полезным критерием при лечении пациентов двойной терапией (рекомендация B2).
- Длительность терапии определяется исходными характеристиками пациента, вируса, а также вирусологическим ответом на 4, 12, (24) неделях лечения. Вероятность УВО прямо пропорциональна скорости клиренса HCV RNA (рекомендация B1)
- У пациентов, достигших БВО, не имеющих неблагоприятных факторов, длительность терапии составляет 24 недели
- У пациентов, достигших РВО (без БВО), длительность терапии составляет 24 недели. Возможно рассмотреть вопрос об увеличении длительности терапии у данной категории пациентов до 48 недель, особенно при наличии неблагоприятных факторов, в целях повышения вероятности достижения УВО
- У пациентов, достигших МВО, длительность терапии должна составлять 48 недель
- Терапия должна быть остановлена на 12 неделе, если к этому времени уровень HCV RNA снизился менее чем на 2 log₁₀ МЕ/мл или если HCV RNA определяется на 24 неделе лечения (рекомендация B1)
- Пациентам с неудачей предшествующей терапии при наличии показаний может быть назначен повторный курс ПВТ на основе ПегИНФ и РБВ, пока не будут доступны другие варианты лечения (рекомендация B2)
- Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусами 2,3 генотипов, в режиме двойной терапии представлен на Схеме 2

*Используется высокочувствительный метод с нижним лимитом определения <15 МЕ/мл

**К неблагоприятным факторам относятся ИМТ>25, инсулинорезистентность, метаболический синдром, тяжелый фиброз или ЦП

***Пациенты с генотипами 2 и 3 HCV, достигшие полного РВО (без БВО) и не имеющие неблагоприятных факторов, могут также получать терапию в течение 48 недель

14.2.1 Коррекция побочных явлений ПВТ

- Коррекция наиболее частых побочных явлений должна проводиться согласно Таблице 11 (рекомендация С2)
- Рекомендации по коррекции сыпи на фоне применения терапревира представлены в Таблице 12

Таблица 11. Коррекция наиболее частых побочных явлений ПВТ (рекомендация С2)

Побочное явление	Тактика
Гриппоподобные симптомы, миалгия, артралгия	Парацетамол (0,5-1 г за 30 мин до ИНФ) Щадящий режим Питье (2-3 литра в сутки)
Поражение кожи в месте инъекции	Проверка техники Инъекции в другую область
Тяжелая контролируемая депрессия	Снижение дозы ПегИНФ-α 2а по схеме:
Абсолютное число нейтрофилов < 750/мм ³	180мг/неделю→135мг/неделю→90мг/неделю
Тромбоциты < 50,000/мм ³	Снижение дозы ПегИНФ-α 2в по схеме: 1,5 мг/кг/неделю→1 мг/кг/неделю→0,5мг/кг/неделю
Гемоглобин <100 г/л	Снижение дозы РБВ на 200мг (минимальная доза 400 мг/сутки)
Тяжелая неконтролируемая депрессия	Отмена ПегИНФ-α 2а/2в
Абсолютное число нейтрофилов < 500/мм ³	Если количество нейтрофилов и тромбоцитов начало увеличиваться, можно возобновить инъекции ПегИНФ, но с уменьшенной дозировкой
Тромбоциты < 25,000/мм ³	
Гемоглобин <8 5г/л	Отмена РБВ
Повышение АЛТ в 10 раз выше нормы (если этого не было на момент начала терапии)	Отмена всей терапии
Тяжелая бактериальная инфекция/сепсис (независимо от количества нейтрофилов)	

Дисфункции щитовидной железы	Коррекция гипотиреоза и гипертиреоза согласно соответствующим протоколам При клинически выраженном гипертиреозе - прекращение ПВТ
Обострение аутоиммунных заболеваний	Отмена всей терапии

- Во избежание отмены ПегИНФ или РБВ, в случае если снижение доз не обеспечивает улучшения гемограммы, возможно использование ростовых факторов
- Рекомбинантный эритропоэтин может быть использован при снижении уровня Hb ниже 100 г/л, во избежание снижения дозы или отмены РБВ, особенно у пациентов с ЦП (рекомендация С2)
- Агонист тромбопоэтина может быть использован в целях коррекции тромбоцитопении во избежание снижения дозы или отмены ПегИФН, особенно у пациентов с ЦП (рекомендация С2) после одобрения данного показания в РК; при этом необходимо иметь ввиду риск развития тромботических осложнений
- Нет достаточных свидетельств того, что нейтропения во время ПВТ ассоциирована с большей частотой развития инфекционных осложнений, а также того, что использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора снижает частоту инфекций и/или повышает вероятность достижения УВО (рекомендация В1)
- Пациенты с признаками или анамнезом депрессии должны быть осмотрены психиатром до начала ПВТ. Пациентам с депрессией, развившейся во время ПВТ, показано назначение антидепрессантов. Профилактическая терапия антидепрессантами в некоторых случаях может уменьшить частоту развития депрессии, не влияя на достижение УВО (рекомендация В2)

Таблица 12. Классификация кожных нежелательных явлений в зависимости от степени тяжести и рекомендации по ведению пациентов

Степень тяжести в зависимости от распространенности и клинических проявлений	Рекомендации по ведению
Легкая: отдельные очаги поражения кожи и/или ограниченные участки кожных высыпаний (на теле может быть несколько ограниченных участков поражения)	Контролировать признаки прогрессирования сыпи или появление системных проявлений до полного исчезновения сыпи

<p>Умеренная: диффузная сыпь, охватывающая $\leq 50\%$ поверхности тела</p>	<p>Контролировать признаки прогрессирования сыпи или появление общих симптомов до полного исчезновения сыпи</p> <p>Желательно проконсультироваться с дерматологом</p> <p>При прогрессировании сыпи умеренной степени тяжести следует рассмотреть вопрос об отмене ТВР</p> <p>При неразрешающейся сыпи через 7 дней после отмены ТВР (или раньше, если интенсивность кожных проявлений нарастает), следует отменить РБВ</p> <p>Лечение ПегИНФ можно продолжать, если у пациента нет медицинских показаний к его отмене</p>
<p>Тяжелая: сыпь, охватывающая $>50\%$ площади поверхности тела или сопровождающаяся выраженными системными проявлениями, изъязвлением слизистых оболочек, появлением кольцевидных элементов, отслойкой эпидермиса</p>	<p>Немедленно отменить теллапревир</p> <p>Рекомендуется обратиться за консультацией к дерматологу</p> <p>Контролировать признаки прогрессирования сыпи или появление общих симптомов до полного исчезновения сыпи.</p> <p>При отсутствии признаков разрешения сыпи через 7 дней после отмены ТВР (или раньше, если интенсивность кожных проявлений нарастает), следует рассмотреть возможность последовательной или одновременной временной или постоянной отмене РБВ и/или ПегИНФ</p>
<p>Серьезные кожные нежелательные явления: генерализованные буллезные высыпания, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями, синдром Стивенса - Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, многоформная эритема</p>	<p>Немедленно отменить теллапревир, ПегИНФ и РБВ</p> <p>Госпитализация пациента</p> <p>Консультация дерматолога</p>

14.2.2 Рекомендации для особых групп пациентов

Пациенты с компенсированным циррозом

Лечение настоятельно рекомендуется пациентам с компенсированным циррозом для предотвращения осложнений ХГС, которые происходят у данной группы пациентов в краткосрочной и среднесрочной перспективе. Большие когортные ис-

следования и мета-анализы показали, что достижение УВО у пациентов с выраженным фиброзом связано со значительным снижением случаев декомпенсации и развития ГЦК.

- При отсутствии противопоказаний пациенты с компенсированным циррозом печени должны получать лечение для предотвращения развития краткосрочных и долгосрочных осложнений (рекомендация В2)
- Мониторинг и менеджмент побочных явлений, особенно у пациентов с портальной гипертензией, низким числом тромбоцитов (<100,000/мл), лейкоцитов, эритроцитов и низким уровнем альбумина в плазме (35г/л) должен быть особенно тщательным. Факторы роста (рекомбинантный эритропоэтин, агонист тромбопоэтина) могут быть полезны для данной группы пациентов (рекомендация С2)
- Независимо от УВО, пациентам с циррозом печени необходимо не реже 1 раза в 3-6 месяцев проводить УЗИ ОБП и определять уровень АФП с целью скрининга ГЦК. (рекомендация А1)

Пациенты, которым показана трансплантация печени

Трансплантация печени является методом выбора для пациентов с терминальной стадией заболевания печени. Однако при ВГС происходит повторное инфицирование графта после трансплантации.

- У пациентов, ожидающих трансплантацию печени, ПВТ при достижении УВО предотвращает возможное повторное инфицирование графта (рекомендация В2)
- ПВТ может быть начата во время ожидания ТП с целью достижения УВО или как минимум снижения HCV RNA до уровня неопределяемого перед ТП (рекомендация С2)
- У пациентов со стадией цирроза В по Чайлд-Пью проведение ПВТ может быть рассмотрено в индивидуальном порядке в высокоспециализированных центрах, предпочтительно у пациентов с благоприятными предикторами ответа (рекомендация С2)
- Пациентам со стадией цирроза С по Чайлд-Пью проведение ПВТ не рекомендуется, так как сопряжено с высоким риском жизнеугрожающих осложнений (рекомендация А1)
- Лечение может быть начато с низких доз ПегИНФ и РБВ, с последующим повышением дозы или с полной дозы. В последнем случае снижение дозы и перерывы в лечении потребуются более чем в 50% случаев (рекомендация А2)
- У пациентов с асцитом во время ПВТ целесообразно профилактическое назначение норфлоксацина

Пациенты после трансплантации печени

Прогрессирование заболевания печени у пациентов после ТП и повторным инфицированием графта происходит быстрее, и у одной трети реципиентов в течение 5 лет после ТП развивается ЦП. Успешно проведенная ПВТ оказывает положительное влияние на сохранение графта и выживаемость пациента.

- Пациентам после трансплантации печени, в случае гистологического подтверждения ХГС, необходимо рассмотреть возможность назначения ПВТ (рекомендация В2) Наличие выраженного фиброза или портальной гипертензии через 1 год после ТП являются предикторами быстрой прогрессии заболевания и потери графта, в этом случае ПВТ должна быть проведена как можно раньше (рекомендация В2)

- Пациентам, инфицированным вирусом 1 генотипа, может быть назначена тройная терапия с использованием телопревира или боцепревира, но при этом необходим тщательный мониторинг и подбор соответствующих дозировок такролимуса и циклоспорина (рекомендация В1)

- Отторжение графта происходит редко, но может наблюдаться во время лечения ИНФ- α (рекомендация С2)

- Биопсия печени должна проводиться каждый раз при ухудшении ФПП во время ПВТ (рекомендация С2)

Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ

Прогрессирование заболевания печени происходит быстрее при ко-инфекции ВГС/ВИЧ, в особенности при низком уровне CD4 клеток и ослабленной иммунной системе. По этой причине, у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, необходимо рассмотреть возможность более раннего назначения АРВТ.

- Показания для назначения ПВТ пациентам с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ аналогичны показаниям для пациентов с моноинфекцией ВГС (рекомендация В2)

- Для пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ могут быть использованы такие же схемы ПВТ на основе ПегИНФ- α , что и пациентам с моноинфекцией ВГС (рекомендация В2). Следует иметь в виду, что сокращение сроков терапии у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, до 24 недель не допускается

- Пациенты, инфицированные ВИЧ и ВГС 1 генотипа, могут быть рассмотрены в качестве кандидатов для назначения тройной терапии с телопревиrom или боцепревиrom, но особое внимание должно быть уделено предотвращению нежелательных лекарственных взаимодействий (рекомендация В1)

- Пациентам с количеством CD4 лимфоцитов >500 клеток/мкл назначается только ПВТ ХГС

- При снижении количества CD4 лимфоцитов <350 клеток/мкл возможно одновременное назначение АРВТ и ПВТ, но необходимо учитывать возможное лекарственное взаимодействие и усугубление нежелательных побочных явлений

- В случае выраженного иммунодефицита (CD4 лимфоциты <200 клеток/мкл), следует начать с АРВТ и после повышения иммунитета (CD4 лимфоциты >350 клеток/мкл) можно подключать ПВТ

- Во время лечения ХГС ПегИНФ и РБВ нельзя применять в схемах АРВТ зидовудин (AZT), ставудин (D4T) и диданозин (ddI)

- Тройная терапия с теллапревиром может быть использована со следующими АРВ-препаратами без коррекции дозы: атазанавир/ритонавир, ралтегравир, рил-привирин, этравирин, тенофовир, абакавир, эмтрицитабин и ламивудин. При одновременном применении эфавиренза и теллапревира следует увеличить дозу теллапревира до 1125 мг три раза в сутки
- Тройная терапия с боцепревиром может быть использована со следующими АРВ-препаратами без коррекции дозы: ралтегравир, этравирин, тенофовир, абакавир, эмтрицитабин и ламивудин
- Возможно более раннее (CD4 лимфоциты >350 и <500 клеток/мкл) назначение АРВТ пациентам с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, учитывая взаимоотношающее действие вирусов на течение обоих заболеваний (в случае принятия соответствующих рекомендаций в Национальном протоколе по АРВТ при ВИЧ-инфекции)

Пациенты с ко-инфекцией ВГВ

Чаще у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВГВ, уровень ДНК ВГВ низкий или неопределяемый. Несмотря на то, что данный показатель может широко варьировать, ВГС обычно является основным фактором активности ХГВ

- Пациенты должны быть пролечены ПегИНФ- α , РБВ и ИП по тем же правилам, что и пациенты с моноинфекцией ВГС (рекомендация В2)
- Если репликация ВГВ находится на значительном уровне до, во время или после эрадикации ВГС, можно назначить нуклеозидные/нуклеотидные аналоги (рекомендация С2)
- Длительность терапии ПегИНФ- α у данной категории пациентов должна коррелироваться с соответствующими стандартами лечения ХГВ

Пациенты с хроническим заболеванием почек/находящиеся на гемодиализе

ВГС инфекция является наиболее распространенной у пациентов, находящихся на гемодиализе, и ассоциируется с повышенным риском общей летальности и летальности, связанной с заболеваниями печени. Модификация доз препаратов в зависимости от почечной функции приведена в Таблице 13.

- Пациенты, находящиеся на гемодиализе, особенно те из них, кому планируется трансплантации почки, должны быть рассмотрены в качестве кандидатов для ПВТ (рекомендация А2)
- ПВТ должна включать ПегИНФ- α в уменьшенной дозировке (рекомендация А1)
- РБВ может быть использован в уменьшенных дозах с осторожностью (рекомендация В2)
- Теллапревир и боцепревир могут быть с осторожностью использованы у пациентов с нарушением клиренса креатинина, возможно потребуются коррекция дозировок (рекомендация С1)

Таблица 13. Модификация дозы препаратов в зависимости от почечной функции

Клиренс креатинина	ПегИНФ-α 2а мкг/неделю	ПегИНФ-α 2b мкг/кг/неделю	Рибавирин
30-50 мл/мин	180	1,125	200 мг и 400 мг через день
< 30 мл/мин	135	0,75	200 мг/день
Гемодиализ	135	0,75	200 мг/день

Пациенты с трансплантацией других органов

- Перед трансплантацией почки ПВТ может предотвратить связанную с поражением печени летальность у пациентов после трансплантации и специфические причины дисфункции почечного графта. При наличии возможности ПВТ должна проводиться у потенциальных реципиентов до трансплантации почки (рекомендация В1)
- После трансплантации ПВТ на основе ПегИНФ-α связана со значительным риском отторжения графта и может назначаться только при наличии строгих (жизненных) показаний, например агрессивных холестатических вариантах гепатита (рекомендация А1)

Пациенты, активно употребляющие наркотики или находящиеся на постоянной заместительной терапии

- ПИН необходимо регулярно и добровольно тестировать на наличие anti-HCV и, в случае отрицательного результата, не реже чем каждые 6-12 месяцев (рекомендация В1)
- ПИН должны быть проконсультированы в отношении воздержания от употребления наркотиков (рекомендация В1)
- ПИН должны быть проконсультированы в отношении воздержания от употребления алкоголя (рекомендация А1)
- ПИН могут быть включены в реализуемые на территории РК комплексные программы по снижению вреда, в том числе в местах лишения свободы (рекомендация В1)
- Использование инъекционных наркотиков в прошлом или на момент начала лечения не ассоциируется со снижением УВО, и решение о лечении должно приниматься в индивидуальном порядке (рекомендация В1)
- Помимо медицинских показаний, до принятия решения о проведении ПВТ необходимо оценить социальные факторы и прогнозируемую приверженность пациента к терапии (рекомендация А1)
- Обучение перед лечением должно включать обсуждение способов передачи ВГС, факторов риска прогрессирования фиброза, методов лечения, риска повторного заражения и комплекса мер по снижению вреда (рекомендация В1)

- ПВТ у данной категории пациентов должна проводиться мультидисциплинарной командой с участием психиатра/нарколога (рекомендация А1)
- В индивидуальном порядке телапневир и боцепневир можно использовать у ПИН, находящихся на ОЗТ (рекомендация В1). При лечении телапневиром и боцепневиром не требуется индивидуальный подбор доз метадона и бупренорфина, но необходимо отслеживать признаки опиоидной токсичности или абстиненции (рекомендация В1)
- ОЗТ не является противопоказанием к трансплантации печени (рекомендация А1)

Пациенты с гемоглинопатиями

Наиболее распространенной гемоглинопатией, связанной с ХГС, является талассемия, при которой требуется частое переливание крови. В нескольких опубликованных отчетах по клиническим исследованиям у таких пациентов прослеживалась более высокая частота возникновения анемии во время лечения ПегИНФ и РБВ. Поэтому их можно лечить при помощи стандартной комбинированной терапии, но такие осложнения, как анемия должны находиться под строгим контролем с использованием факторов роста и переливаний крови в случае необходимости.

ХГС также часто наблюдается у лиц, имеющих серповидноклеточную анемию. В отношении данной популяции не было опубликовано каких-либо результатов клинических исследований с применением ПВТ. Отдельные случаи были успешно пролечены с помощью ПегИНФ и РБВ.

Наблюдение за пациентами, которые еще не получили лечение или у которых предыдущая терапия была неудачной

Пациенты, которые еще не получили лечение или у которых предыдущая терапия была неудачной должны находиться под постоянным наблюдением. Причины по которым пациент не получил лечение, а также причины неэффективности лечения должны быть документально зафиксированы. В случае неэффективности двойной или тройной терапии необходимо четко документировать вариант вирусологического ответа на терапию

- Пациенты с ХГС, которые не проходили курс лечения, и те, у которых отсутствовал ответ на предыдущую терапию, должны находиться под постоянным врачебным наблюдением (рекомендация С2)
- Неинвазивные методы диагностики стадии фиброза лучше всего подходят для динамического наблюдения за пациентами (рекомендация С2)
- Скрининг ГЦК должен проводиться регулярно (рекомендация А2) с интервалом в 6 месяцев при ХГС без ЦП и каждые 3 месяца – в случаях ЦП
- В целом, данной категории пациентов целесообразно проводить динамическое обследование, включающее ОАК с подсчетом тромбоцитов, ФПП, АФП, УЗИ

ОБП, непрямую эластографию печени (за исключением пациентов с верифицированным ЦП), ЭГДС (при ЦП)

Беременные с ХГС

- Частота носительства anti-HCV у беременных в популяции РК не превышает 2%
- Наличие хронической инфекции ВГС при компенсированном заболевании печени не является противопоказанием для вынашивания беременности, естественного родоразрешения и грудного вскармливания
- Риск инфицирования детей, рожденных от матерей, инфицированных HCV, составляет 1-5%
- ПВТ во время беременности абсолютно противопоказана

14.3 Другие виды лечения. Аджьювантная терапия

У пациентов с явлениями внутрипеченочного холестаза обосновано применение урсодезоксихолевой кислоты (500 мг на ночь) и адеметионина (1200 мг в первой половине дня). Кроме того, на основании проведенного в России исследования показано, что добавление перорального адеметионина к ПВТ у больных с ХГС приводило к достоверно более редкому развитию и меньшей выраженности депрессивного синдрома

14.4 Проведение эндоскопических/хирургических вмешательств у пациентов с ЦП и его осложнениями проводится согласно соответствующим протоколам.

14.5 Профилактические мероприятия

14.5.1 Первичная профилактика

Вакцина против ВГС на данный момент не разработана. Риск инфицирования можно снизить, избегая воздействия таких факторов, как:

- потребление наркотиков
- проведение немедицинских инвазивных манипуляций (татуаж, пирсинг, маникюр, педикюр и т.д.)
- совместное использование (в том числе членами семьи) предметов личной гигиены и ухода, которые могут быть загрязнены инфицированной кровью (ножницы, бритвы, зубные щетки и т.д.)
- беспорядочные половые связи с незащищенным сексом с лицами, инфицированными гепатитом С
- донорство крови и органов лицами, инфицированными ВГС
- проведение медицинских инвазивных манипуляций при ненадлежащей обработке оборудования и материалов (акупунктура, стоматологические и косметологические манипуляции, гирудотерапия и т.д.)

• излечение использование инвазивных манипуляций (инъекции, инфузии, плазмаферез, эндоскопические и хирургические вмешательства)

- переливание небезопасных продуктов крови
- несоблюдение техники безопасности медицинскими работниками

14.5.2 Вторичная и третичная профилактика

Для людей, инфицированных вирусом гепатита С, рекомендуются следующие меры:

- получение информации и консультирование в отношении вариантов передачи инфекции, способов профилактики, медицинской помощи и лечения
- иммунизация вакцинами против гепатита А и В
- регулярный контроль (учет по месту жительства) и получение своевременной и надлежащей медицинской помощи, включая, при необходимости, противовирусную терапию
- исключение/коррекция факторов прогрессирования хронического заболевания печени (потребление наркотиков, алкоголя, табака, избыточный вес, ИР, СД, ко-инфекция ВИЧ)

14.6 Дальнейшее ведение

Дальнейшее ведение пациентов, которые достигли УВО

- Пациентам, достигшим УВО, следует определить HCV RNA и активность АЛТ через 48 недель после окончания лечения. В случае отрицательного результата ПЦР и нормальных показателей трансаминаз, наблюдение за пациентами, не имеющими ЦП, может быть прекращено (рекомендация С2)
- Пациентам с ЦП, достигшим УВО, необходимо продолжить скрининг на наличие ГЦК не реже, чем каждые 6 месяцев (рекомендация В1)
- Частота ре-инфекции после успешного лечения ВГС среди групп повышенного риска, например ПИН, составляет 1-5 % в год. ПИН, достигшие УВО, и продолжающие потребление ПАВ, нуждаются в ежегодном скрининге на наличие HCV RNA (рекомендация В2)
- Так как гипотиреоз может возникнуть после окончания лечения, необходимо проконтролировать уровень ТТГ спустя 1 и 2 года.

15. Индикаторы эффективности лечения

- Биохимический ответ (нормализация активности АЛТ и АСТ)
- Устойчивый вирусологический ответ
- Улучшение гистологической картины, либо данных непрямо́й эластометрии печени
- Снижение риска прогрессирования заболевания, развития ЦП и ГЦК

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Нерсесов А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗРК, Председатель Казахской ассоциации по изучению печени
- 2) Калиаскарова К.С., д.м.н., руководитель отдела гепатологии Национального научного медицинского центра МЗРК, Заместитель Председателя Казахской ассоциации по изучению печени
- 3) Джумабаева А.Е., ассистент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗРК, Секретарь Казахской ассоциации по изучению печени

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует

18. Рецензент: Доскожаева С.Т., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Алматинского государственного института усовершенствования врачей

19. Указание условий пересмотра протокола: Протокол должен быть пересмотрен через 5 лет, либо в случае необходимости при изменении подходов к диагностике и лечению гепатита С.

20. Список использованной литературы:

- 1) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2014;60j:392–420
- 2) EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2011;55:245–264
- 3) An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol* 2012;26(6):359–375
- 4) AASLD Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009;49(4):1335–1374
- 5) Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, *Hepatology* 2011;54 (4):1433–1444
- 6) Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver. *Liver International* 2012;32(10):1477–1492
- 7) UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2012;35(6):647–62
- 8) Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with triple therapy comprising telaprevir or boceprevir. Swiss Association for the Study of the Liver. *Swiss Medical Weekly* 2012;142:w13516

9) Российские рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С

10) European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the treatment of HIV, HIV and hepatitis C co-infection, and HIV with other co-morbidities 2013; version 7

11) Инструкции по медицинскому применению лекарственных средств: рибавирин, ПегИНФ-α 2a, ПегИНФ-α 2b, теллапревир и боцепревир.

Приложение 1

Схема 1. Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусами 1 или 4 генотипов, в режиме двойной терапии

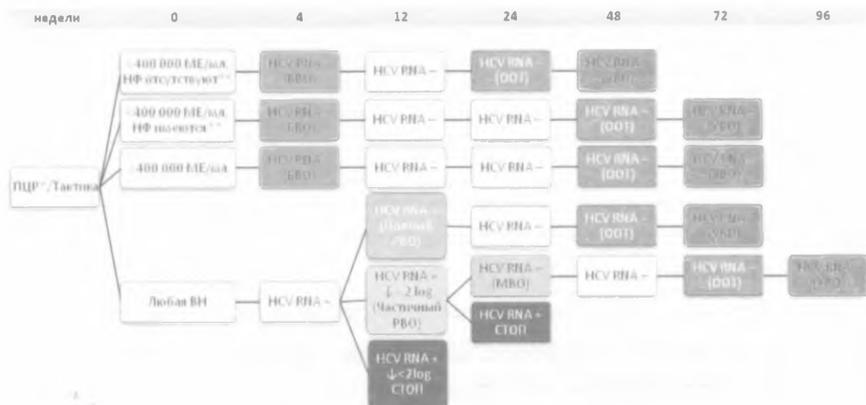


Схема 2. Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусами 2,3 (5,6) генотипов, в режиме двойной терапии

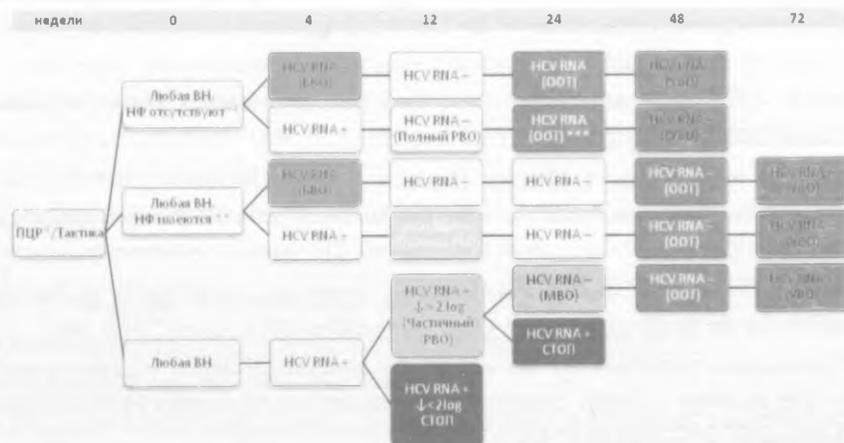


Схема 3. Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусом 1 генотипа, в режиме тройной терапии с теллапревиром

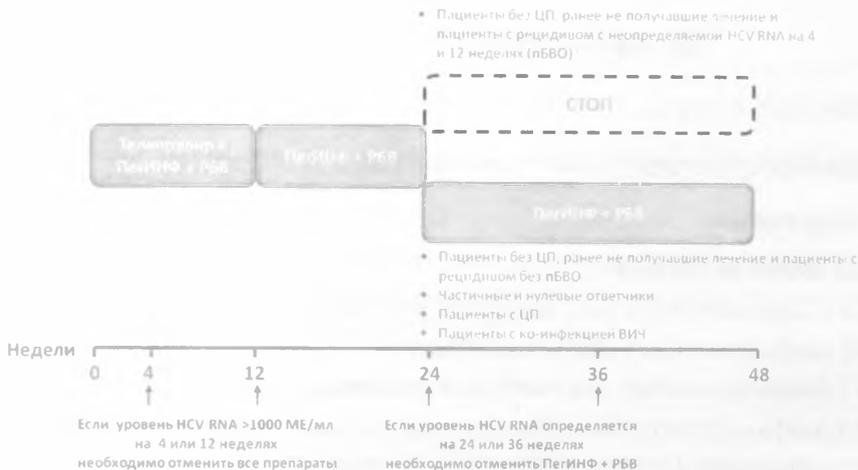
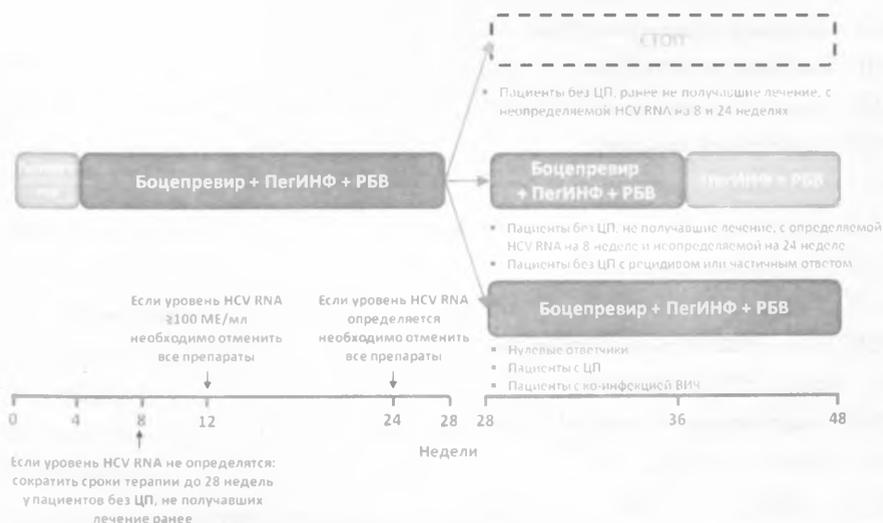


Схема 4. Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусом 1 генотипа, в режиме тройной терапии с боцепревиrom



КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1. **Название протокола:** Анафилактический шок

2. **Код протокола:**

3. **Код (коды) по МКБ-10:**

T78.0 Анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищу.

T78.2 Анафилактический шок неуточненный.

T80.5 Анафилактический шок, связанный с введением сыворотки.

T88.6 Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство.

4. **Сокращения, использованные в протоколе:**

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспарагинаминотрансфераза

АШ – анафилактический шок

БАК – биохимический анализ крови

ВОП – врач общей практики

ГКС – глюкокортикостероиды

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

КЩС – кислотно-щелочное состояние

ЛС – лекарственное средство

МКБ – международная классификация болезней

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

САД – систолическое артериальное давление

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧСС – частота сердечных сокращений

IgE – иммуноглобулин класса E

pO₂ – парциальное напряжение кислорода

pCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа

SaO₂ – сатурация (насыщение гемоглобина кислородом)

5. Дата разработки протокола: 2014 год.

6. Категория пациентов: взрослые

7. Пользователи протокола: врачи всех профилей, фельдшеры.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ*

8. Определение: Анафилактический шок (АШ) – острая системная аллергическая реакция на повторный контакт с аллергеном, угрожающая жизни и сопровождающаяся выраженными гемодинамическими нарушениями, а также нарушениями функций других органов и систем [1]

9. Клиническая классификация анафилактического шока:

По клиническим вариантам [1]:

- типичный;
- гемодинамический (коллаптоидный);
- асфиксический;
- церебральный;
- абдоминальный.

По течению [1,2]:

- острое доброкачественное;
- острое злокачественное;
- затяжное;
- рецидивирующее;
- абортное.

По степени тяжести [1]:

- I степень;
- II степень;
- III степень;
- IV степень.

10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации: Показания для экстренной госпитализации:

- анафилактический шок.

Показания для плановой госпитализации: не проводится.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне: не проводятся.

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне: не проводятся.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: не проводится.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- ОАК;
- ОАМ;
- определение КЩС (рН, рСО₂, рО₂);
- БАК (билирубин, АЛТ, АСТ, креатинин, мочеви́на, сахар, калий, натрий);
- коагулограмма;
- электрокардиограмма
- мониторинг АД, ЧСС, SaO₂, суточного диуреза.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- определение центрального венозного давления;
- определение давления заклинивания в легочной артерии;
- рентгенография органов грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза;
- определение Ig E в сыворотке крови методом иммунохемилюминисценции (после элиминации ГКС).

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

- сбор жалоб и анамнеза;
- физикальное обследование;
- мониторинг АД, ЧСС.

12. Диагностические критерии:

12.1 Жалобы и анамнез:

Жалобы [1]:

- типичный вариант:

остро возникающим состоянием дискомфорта в виде неопределенных тягостных ощущений (тревога, страх смерти, «ожога крапивой» или «обдало жаром») с возбуждением и беспокойством;

резкая слабость, головокружение;

расстройство сознания;

ощущение прилива крови к голове, языку и лицу;

ощущение покалывания и зуда кожи лица, рук и головы;

головная боль;

затрудненное дыхание;

резкий кашель;

боли в области сердца или сердцебиение;

чувство тяжести за грудиной или сдавления грудной клетки;

тошнота, рвота;

боли в брюшной полости.

- гемодинамический (коллаптоидный) вариант (превалированием гемодинамических нарушений с развитием выраженной гипотонии и вегето-сосудистых изменений):

сильные боли в области сердца.

- асфиксический вариант:

кашель;

осиплость голоса;

удушие.

- церебральный вариант:

появление страха/возбуждения;

- абдоминальный вариант (с развитием симптоматики так называемого «ложного острого живота»):

резкие боли в эпигастральной области.

При остром злокачественном течении шока период жалоб отсутствует. Наступает внезапная потеря сознания, остановка сердца и клиническая смерть [1].

Анамнез:

Наличие следующих факторов риска:

- наличие аллергических заболеваний;
- прием лекарственных препаратов с высокой сенсibiliзирующей активностью;
- длительное применение лекарственных веществ, особенно повторными курсами;
- использование депо-препаратов;
- полипрагмазия;
- длительный профессиональный контакт с лекарственными и химическими средствами [2].

12.2 Физикальное обследование [1]:

В зависимости от клинических вариантов:

- типичный вариант:

частый нитевидный пульс (на периферических сосудах);

тахикардия (реже брадикардия, аритмия);

тоны сердца глухие;

АД быстро снижается (в тяжелых случаях ДАД не определяется);

нарушение дыхания (одышка, затрудненное хрипящее дыхание с пеной изо рта);

зрачки расширены и не реагируют на свет.

- гемодинамический (коллаптоидный) вариант:

резкое снижение АД;
слабость пульса и его исчезновение;
нарушение ритма сердца;
спазм периферических сосудов (бледность) или их расширение (генерализованная «пылающая гиперемия») и дисфункция микроциркуляции (мраморность кожных покровов, цианоз).

• асфиксический вариант:

развитие ларинго- и/или бронхоспазма;

отёка гортани с появлением признаков тяжёлой острой дыхательной недостаточности;

развитие респираторного дистресс-синдрома с выраженной гипоксией.

• церебральный вариант:

развитие судорожного синдрома;

психомоторное возбуждение;

нарушение сознания больного;

дыхательная аритмия;

вегето-сосудистые расстройства;

менингеальный и мезенцефальный синдромы.

• абдоминальный вариант:

наличие признаков раздражения брюшины.

В зависимости от течения [1,2]:

• острое доброкачественное: стремительное наступление клинической симптоматики, шок полностью купируется под влиянием соответствующей интенсивной терапии.

• острое злокачественное:

характеризуется острым началом с быстрым падением АД (диастолическое— до 0 мм рт. ст.), нарушением сознания и нарастанием симптомов дыхательной недостаточности с явлениями бронхоспазма;

данная форма является достаточно резистентной к интенсивной терапии и прогрессирует с развитием тяжелого отека легких, стойкого падения АД и глубокого коматозного состояния;

чем быстрее развивается АШ, тем более вероятно развитие тяжелого АШ с возможным летальным исходом (поэтому для данного течения АШ характерен неблагоприятный исход, даже при проводимой адекватной терапии).

• затяжное течение:

начальные признаки развиваются стремительно с типичными клиническими симптомами, активная противошоковая терапия дает временный и частичный эффект; в последующем клиническая симптоматика не такая острая, но отличается резистентностью к терапевтическим мерам.

• рецидивирующее течение:

характерно возникновение повторного состояния после первоначального купирования его симптомов, нередко возникают вторичные соматические нарушения.

- абортивное течение:

шок быстро проходит и легко купируется без применения каких-либо лекарств.

В зависимости от степени тяжести [1]:

I степень:

- незначительное нарушение гемодинамики (САД и ДАД ниже нормы на 20-40 мм рт.ст.);
- начало заболевания с предвестников (высыпания, першение в горле и т.д.);
- сознание сохранено;
- сердечная деятельность сохранена;
- легко поддается противошоковой терапии;
- продолжительность АШ лёгкой степени от нескольких минут до нескольких часов.

II степень:

- САД в пределах 90-60 мм рт.ст., ДАД до 40 мм рт.ст.;
- отсутствие потери сознания;
- одышка;
- асфиксия (вследствие отека гортани);
- тахикардия, тахиритмия;
- хорошо поддается противошоковой терапии.

III степень:

- САД в пределах 60-40 мм рт.ст., ДАД около 0 мм рт.ст.;
- цианоз;
- постепенная потеря сознания;
- судорожный синдром;
- пульс неправильный, нитевидный;
- противошоковая терапия малоэффективна.

IV степень:

- клиника развивается стремительно;
- немедленная потеря сознания;
- АД не определяется;
- эффект от противошоковой терапии отсутствует;
- летальный исход наступает в течение 5-40 минут.

Возможно развитие поздних осложнений:

- демиелинизирующего процесса;
- аллергического миокардита;
- гепатита;
- неврита.

12.3 Лабораторные исследования:

Определение КШС:

- отсутствие характерных изменений (АШ I степени);

- метаболический ацидоз, гипокалиемия, гипоксия (АШ II степени);
- выраженный метаболический ацидоз, тяжелая гипоксеми (АШ III степени);
- (АШ IV степени).

12.4 Инструментальные исследования:

В период купирования острого состояния проводят ЭКГ–мониторинг, контроль артериального давления, ЧСС, температуры, диуреза, пульсоксиметрию [2]. По показаниям определяют:

- величину центрального венозного давления, отражающую преднагрузку правого желудочка. Показанием является решение о проведении инфузий: низкая или снижающаяся преднагрузка может свидетельствовать о необходимости назначения внутривенных инфузий. Повышающаяся или повышенная преднагрузка (свыше 15 мм рт. ст.) может быть признаком перегрузки жидкостью или нарушения сердечной функции;
- давление заклинивания в легочной артерии (необходимо для оценки преднагрузки левого желудочка и определения корреляции с конечно-диастолическим давлением левого желудочка с целью оптимизации сердечного выброса). Измерения показаны больным в критических состояниях, при ишемии миокарда, при патологии, снижающей растяжимость левого желудочка, ведущих к большим изменениям давления левого желудочка при малых изменениях объема;
- проводят рентгенологическое исследование органов грудной клетки для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, оценки степени поражения различных органов и систем при тяжёлых системных реакциях, для выявления сопутствующих заболеваний, которые могут имитировать и утяжелять течение основного заболевания;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза и др. показано для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, оценки степени поражения различных органов и систем при тяжёлых системных реакциях, для выявления сопутствующих заболеваний, которые могут имитировать и утяжелять течение основного заболевания.

12.5 Показания для консультации узких специалистов:

- консультация аллерголога-иммунолога [1];
- консультация кардиолога (для выявления сопутствующих БСК);
- консультация невролога (с целью выявления сопутствующей неврологической патологии);
- консультация оториноларинголога (с целью выявления сопутствующей патологии ЛОР-органов);
- консультация гастроэнтеролога (с целью выявления сопутствующей патологии органов пищеварения).

12.6 Дифференциальный диагноз:

Таблица 1 Дифференциальная диагностика анафилактического шока[1,2,4].

Состояния	Жалобы	Клинические симптомы	Диагностика	Этиология
Анафилактический шок	Головокружение, головная боль, затрудненное дыхание, кожный зуд, страх смерти, ощущение жара, может также выступать пот.	Чувства жара, страха смерти, гиперемию кожи, головная боль, боли за грудиной. Угнетение сознания, падение артериального давления, пульс становится нитевидным, судороги, непроизвольное мочеиспускание.	Лабораторная диагностика: - снижается количество и функциональная активность Т-лимфоцитов, снижается уровень Т-супрессоров, повышается содержание иммуноглобулинов (общее количество и отдельные классы), усиливается реакция бласттрансформации лимфоцитов, увеличивается уровень циркулирующих иммунных комплексов, появляются аутоантитела к тканям различных органов (миокарду, печени, различным клеточным компонентам почечной ткани и т.д.).	Укусы насекомых и введение лекарственных препаратов (таких как пенициллин, сульфаниламиды, сыворотки, вакцины и др). Реже возникают подобные реакции на пищевые продукты (шоколад, арахис, апельсины, манго, различные виды рыб), вдыхание пылевых или пылевых аллергенов
Острая сердечная недостаточность (ОСН)	Одышка, быстрая утомляемость больных, синусовая тахикардия, приступы удушья по ночам, кашель, периферические отеки, нарушения отделения мочи, боли и чувство тяжести, расприрания в области правого подреберья.	Выделяют шесть клинических вариантов ОСН: • Острая декомпенсированная сердечная недостаточность (впервые возникшая, декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН)): мало выраженные симптомы ОСН, не соответствующие критериям кардиогенного шока, отека легких или гипертензивного криза. • Гипертензивная ОСН: симптомы ОСН у больных с относительно сохранной функцией левого желудочка в сочетании с высоким артериальным давлением и рентгенологической картиной застоя в лёгких или отека лёгких. • Отёк лёгких (подтверждённый рентгенологически): картина альвеолярного ОЛ с влажными хрипами, ортопноэ и, как правило, насыщением	Лабораторная диагностика: - возможно снижение содержания общего белка, альбуминов; гипопротейнемия; - повышение уровня билирубина, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, тимоловой пробы, γ -глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы; - снижение уровня протромбина; - повышение уровня холестерина триглицеридов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности; - снижение липопротеинов высокой плотности; -при тяжелой сердечной недостаточности возможно повышение содержания в крови кардиоспецифичной МВ-фракции креатинфосфокиназы; снижение содержания калия, натрия, хлоридов, магния; повышения уровня креатинина и мочевины. ЭКГ: для выяснения этиологии ОСН. Рентгенография грудной клетки: для определения степени выраженности застоя в лёгких.	<ul style="list-style-type: none"> • Декомпенсация ХСН. • Обострение ИБС (острые коронарные синдромы): - инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия с распространенной ишемией миокарда; - механические осложнения острого инфаркта миокарда; - инфаркт миокарда правого желудочка. • Гипертензивные кризы. • Остро возникшая аритмия. • Остро возникшая клапанная регургитация, усугубление предшествовавшей клапанной регургитации. • Выраженный аортальный стеноз. • Тяжёлый острый миокардит.

		<p>артериальной крови кислородом менее 90%.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кардиогенный шок — клинический синдром, возникающий в ответ на <ul style="list-style-type: none"> • значительное снижение сократительной способности миокарда левого желудочка и проявляющийся снижением систолического АД (<90 мм рт.ст.), уменьшением диуреза [<0,5 мл/Дкгч)] и тахикардией. • Сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом: симптомы ОСН у больных с высоким СВ, обычно в сочетании с тахикардией, тёплыми кожными покровами (в том числе рук и ног), застоём в лёгких и иногда низким артериальным давлением (септический шок). • Правожелудочковая недостаточность — синдром низкого СВ в сочетании с повышенным давлением в яремных венах, увеличением печени и артериальной гипотензией. 	<p>Определение уровня мозгового натрийуретического пептида (МНП) - увеличение уровня МНП при прогрессировании сердечной недостаточности.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Тампонада сердца. • Расслоение аорты. • Несердечные провоцирующие факторы: <ul style="list-style-type: none"> - погрешности в лечении, несоблюдение рекомендаций врача; - перегрузка объёмом; - инфекционные заболевания (особенно пневмония и септицемия); - тяжёлый инсульт; - крупное оперативное вмешательство; - почечная недостаточность; - обострение бронхиальной астмы или ХОБЛ; - передозировка лекарственных средств; - избыточное употребление алкоголя; - феохромоцитомы. • Синдромы высокого СВ: <ul style="list-style-type: none"> - септицемия; - тиреотоксический криз; - анемия; - шунтирование крови.
Инфаркт миокарда	<p>Основная жалоба— ангинозные боли в грудной клетке, локализующиеся чаще всего в области сердца. Обычно эти боли носят давящий, сжимающий, жгучий характер.</p>	<p>Бледность, повышение потоотделения, пальпируется частый пульс в прекардиальной области в систолу - сердечный толчок, ослабленный I и IV тоны на вершущке сердца, появление III тона, незвучные влажные хрипы в базальных отделах легких.</p>	<p>Лабораторная диагностика: - повышение лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, тропонина I.ЭКГ-изменения: -Q-инфаркт: подъем сегмента ST, инверсия зубцов T и широкие зубцы Q; -не Q-инфаркт: депрессия сегментов ST и негативация зубцов T без патологических Q зубцов.</p>	<p>Атеротромбоз в коронарном бассейне.</p>

Чаще всего они локализируются за грудиной, в левой половине грудной клетки, однако могут возникать и в эпигастрии, и в межлопаточной области, и в правой половине грудной клетки. К характерным зонам иррадиации типичных ангинозных болей относят левую руку, нижнюю челюсть, левую лопаточную область, межлопаточное пространство, реже правую руку. Чувство страха смерти, резкая слабость, потливость, иногда тошнота, рвота или удушье. Чрезвычайно важные клинические признаки, характеризующие развитие острых коронарных синдромов, — возникновение болей в покое либо во время физической нагрузки или сразу же после неё, их продолжительность свыше 20 мин и неэффективность нитроглицерина.

--	--	--

Обмороки	Стеснение в груди, слабость, мелькание мушек перед глазами, онемение конечностей, тошнота, рвота, бледность кожных покровов, падение артериального давления.	Головокружения со звоном в ушах, ощущения пустоты в голове, резкая слабость, зевота, потемнение в глазах, дурнота, холодный пот, тошнота, онемение конечностей, дыхание становится редким, поверхностным. Кожа бледная, пульс слабый. Больной внезапно закатывает глаза, покрывается холодным потом, у него слабеет пульс, холодеют конечности, наступает сужение, а затем расширение зрачков. Чаще всего это состояние длится несколько секунд, потом постепенно больной начинает приходить в себя и реагировать на окружающее.	Лабораторная диагностика: снижение содержания эритроцитов, снижение уровня глюкозы, повышение содержания тропинина I при повреждении сердца. Возможны изменения при холтеровском мониторинговании, КТ-мозга, на ЭКГ, ЭхоКГ	Нарушения сердечного ритма, анемии (снижении уровня эритроцитов и гемоглобина в крови, с о п р о в о ж д а ю щ и е с я ухудшением способности крови переносить кислород к тканям организма), снижение уровня сахара в крови и другие заболевания.
Тромбоэмболия легочной артерии	Заболевание начинается с кратковременной потери сознания или обморока, боли за грудной или в области сердца, тахикардии, одышки, удушья	Классический синдром массивной эмболии (коллапс, боли за грудной, цианоз верхней половины туловища, тахипноэ, набухание шейных вен). Снижение артериального давления < 90 мм.рт.ст, кровохарканье, припухлость нижних конечностей, тахикардия. Аускультация сердца и лёгких может выявить усиление или акцент II тона над трёхстворчатым клапаном и лёгочной артерией, систолический шум в этих точках. Расщепление II тона, ритм галопа — плохие прогностические признаки. Над зоной эмболии возможны ослабление дыхания, влажные хрипы и шум трения плевры. При выраженной правожелудочковой недостаточности набухают и пульсируют шейные вены; возможно увеличение печени.	Лабораторная диагностика: определение концентрации D-димера. Увеличение концентрации D-димера более 500 мкг/мл позволяет с высокой вероятностью заподозрить ТЭЛА. ЭКГ-изменения: признаки острой перегрузки правого желудочка проявляются отрицательными S в I отведении, Q в III отведении, Г в III отведении, смещением переходной зоны (глубокий S в отведениях V5-V6) в сочетании с отрицательными T в отведениях V, V(, нарушением проводимости по правой или левой передней ветви пучка Гиса. У ряда больных регистрируют депрессию или подъём сегмента S-T в левых отведениях, иногда с инверсией зубца G, что обычно трактуется как ишемия миокарда левого желудочка. ЭхоКГ: дилатация правых отделов и лёгочной артерии, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, недостаточность трёхстворчатого клапана, а в ряде случаев открытое овальное окно. Рентгенография органов грудной клетки: может проявляться высоким стоянием купола	Окклюзия сосуда легочного русла лёгких тромбами, первично образовавшимися в венах большого круга кровообращения либо в правых полостях сердца и принесёнными в него током крови.

			<p>диафрагмы на стороне поражения, расширением правых отделов сердца и корней лёгкого, обеднением сосудистого рисунка, наличием дисковидных ателектазов. При сформировавшейся инфарктной пневмонии видны треугольные тени, жидкость в синусе на стороне инфаркта.</p> <p>Перфузионное сканирование лёгких: уменьшенное накопление препарата или полное его отсутствие в каком-либо участке лёгочного поля свидетельствует о нарушении кровообращения в этой зоне. Характерными признаками считают наличие дефектов в двух и более сегментах.</p> <p>Спиральная компьютерная томография с контрастированием лёгочных артерий является позволяющей выявить очаги сниженной перфузии лёгких и тромболитические массы в ЛА.</p> <p>Ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей и таза для выявления источника эмболии и определения его характера.</p>	
Эпилептический статус (ЭС)	<p>Специфические эпилептические изменения психики в виде общей медлительности (брадипсихизм), вязкости, обстоятельности в речи, полярности аффектов, педантичной аккуратности, а также анамнестические сведения о наследственности, снохождении или ночном недержании мочи в детстве, судорожных припадках в ответ на высокую температуру, травмах головы</p>	<p>Припадки и так называемые психические эквиваленты припадков (то и другое пароксизмального характера).</p> <p>Изменения личности (длительное, стойкое, прогрессирующее нарушение).</p> <p>Особенности течения:</p> <p>1) определенная сезонность спазмофилии с нарастанием симптоматики с октября—ноября и максимумом ее проявлений в марте—апреле; 2) наличие при спазмофилии симптомов повышенной электровозбудимости (симптом Эрба) и механической перевозбудимости (симптомы Труссо и Хвостека); 3) характерные для спазмофилии ларингоспазмы и особенно значительные нарушения кальциевого обмена.</p>	<p>Лабораторная диагностика:</p> <ul style="list-style-type: none"> - определение содержания в крови глюкозы, натрия, кальция, магния у больных с судорожным синдромом; - исследование крови на наличие токсических веществ; - метаболический ацидоз обусловлен чрезмерными мышечными сокращениями и истощением запасов гликогена, анаэробным гликолизом и накоплением молочной кислоты. Снижение pH до 7,2 на фоне судорожного синдрома редко сопровождается тяжёлыми нарушениями сердечного ритма; - респираторный ацидоз; Нарушения респираторного драйва противосудорожными препаратами и повышенное образование углекислоты при судорожных сокращениях мышц приводят к задержке выделения углекислого газа. - судорожные припадки могут сопровождаться появлением плеоцитоза в спинномозговой жидкости. Описано появление в эритроцитах, лейкоцитах. <p>ЭЭГ: очаги эпиактивности</p>	<p>В редких случаях ЭС — первое проявление эпилепсии (инициальный ЭС). Основные внутричерепные факторы, вызывающие ЭС, — кровоизлияния и воспалительные процессы, хотя осложниться ЭС может практически любое органическое заболевание мозга. Острые и хронические интоксикации (алкоголизм, наркомания, токсикомания, туберкулёзная интоксикация и др.) нередко осложняются ЭС. У больных, получающих интенсивную терапию, предпосылки к развитию ЭС создают гипонатриемия, гипокальциемия, гипофосфатемия и гипогликемия.</p>

Солнечный и тепловой удар	Головокружение, сильная головная боль, покрасневшее лицо. Потемнение в глазах, появляется тошнота, иногда рвота. Могут возникнуть расстройства зрения и кровотечение из носа.	Головная боль, вялость, рвота, повышением температуры тела (иногда выше 40 °С), нарушение пульса, дыхания, судороги, возбуждение и др. симптомы. В тяжелых случаях - кома. Симптомы перегревания усугубляются при повышении влажности окружающей среды.	Лабораторная диагностика: тромбоцитопения, лейкоцитоз, гипофибриногенемия. В общем анализе мочи цилиндрурия, лейкоцитурия, протеинурия.	<ul style="list-style-type: none"> • Прямое воздействие солнца на непокрытую голову; • повышенная погодная влажность; • наличие гипертонической болезни, вегетососудистой дистонии, эндокринных расстройств, порока сердца, ожирения; • возрастные риски: дети до 1 года, в особенности новорожденные, и пожилые люди.
Гипогликемия	Жалобы на чувство голода, головную боль, головокружение, быстрое происхождение нарушения зрения в виде проявления «тумана», мелькания «мушек» и «точек» перед глазами, диплопию.	Нейрогликопения характеризуется снижением интеллектуальной активности, познавательной функции, способности концентрировать внимание и частичной потерей приобретенных психомоторных навыков. Больные внезапно становятся безучастными к происходящему, вялыми и сонливыми. Нередко перечисленные признаки гипогликемии бывают более заметны для окружающих, чем для самих больных. Нередко нейрогликопения проявляется неадекватным настроением и поведением (немотивированный плач, эйфория, агрессивность, аутизм, негативизм). При отсутствии своевременной помощи и усугублении нейрогликопении сознание затемняется, возникает тризм, сначала подергивания отдельных групп мышц, а затем — генерализованные судороги, быстро истощающие оставшиеся энергетические запасы в ЦНС и ускоряющие развитие гипогликемической комы.	Внезапная потеря сознания на фоне удовлетворительного самочувствия больного, страдающего сахарным диабетом, прежде всего должна наводить на мысль о гипогликемической коме. В том случае, если гипогликемической коме не предшествовала декомпенсация сахарного диабета, кожные покровы бывают умеренно влажными, обычной окраски, тургор тканей удовлетворительный, давление глазных яблок на ощупь нормальное, дыхание ровное, не учащенное, пульс частый, удовлетворительного наполнения и напряжения, АД нормальное или с тенденцией к повышению, реакция на свет зрачков сохранена. Гипертонус мускулатуры, выявляемый у части больных в состоянии комы, обычно сопровождается тризмом, который может послужить причиной асфиксии. Случаи глубокой и длительной гипогликемической комы могут сопровождаться стволковой симптоматикой, например, гормеотония, в виде нестабильности дыхания и сердечной недостаточности. Исследования уровня глюкозы.	<p>Самые частые причины развития гипогликемической комы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • передозировка инсулина или ошибки в методике его введения (введение инсулина без предварительного взбалтывания во флаконе; инъекции препарата в участки тела, где может произойти его быстрая резорбция); • сочетанное подкожное и внутривенное введение инсулина; • инъекция инсулина в любой дозе, если он вводится впервые; • сопутствующие почечная и печёночная недостаточность (при их развитии нарушаются механизмы инактивации инсулина); • приём р-адреноблокаторов; • инфекционные осложнения, гипертермия, болевой синдром;

		<p>Гиперкатехоламинемия клинически проявляется тахикардией, повышением АД, потливостью, тремором, побледнением кожи, чувством тревоги и страха. При ночных гипогликемиях, возникающих во время сна, чувство тревоги реализуется в виде кошмарных сновидений.</p>		<ul style="list-style-type: none"> • дренирование гнойника, ампутация конечности, холецистэктомия, аппендэктомия и другие радикальные операции, в результате которых снижается потребность в экзогенном инсулине. <p>Если нормальный уровень глюкозы в крови достигнут благодаря быстрому купированию тяжелой гипергликемии, также возможно развитие симптомов гипогликемии. Однако чаще начало клинических проявлений гипергликемии отмечают при падении уровня глюкозы в крови ниже 3 ммоль/л.</p>
<p>Передозировка лекарственными средствами</p>	<p>Зависит от типа лекарства.</p>	<p>Снижение или повышение АД, нистагм или паралич движений глаз, атаксия, дизартрия, снижение или усиление рефлексов, угнетение дыхания, нарушение сознания, сонливость, ступор и кома.</p> <p>Тошнота, рвота, задержка мочи, снижение перистальтики ЖКТ, некардиогенный отек легких.</p> <p>Повышение мышечного тонуса, усиление симптомов симпатической активности (мидрiaz, тахикардия, лихорадка).</p> <p>Глубокая гипотермия (с изоэлектрической линией на ЭЭГ) — обычное проявление выраженной передозировки барбитуратов.</p> <p>Расширенные зрачки характерны для интоксикации глутетимидом.</p> <p>Судороги могут отмечаться при передозировке меперидина и пропоксифена.</p>	<p>Лабораторная диагностика:</p> <ul style="list-style-type: none"> - исследование мочи и сыворотки крови на химические вещества, вызывающие интоксикацию; - мониторинг биохимических показателей: мочевины и креатинина, функциональных проб печени, глюкозы; - электролитов сыворотки, осмолярности плазмы. <p>Газовый состав артериальной крови.</p> <p>ЭКГ-изменения: для выявления аритмий, являющихся причиной ухудшения состояния и смерти при передозировке лекарственных препаратов.</p> <p>КТ головы: для выявления структурного поражения головного мозга, инфекции ЦНС и субарахноидального кровоизлияния.</p>	<p>Интоксикация фармакологическими средствами.</p>

<p>Септический шок</p>	<p>Резкое повышение температуры тела до 39-41°C.</p> <p>Раннее развитие острой левожелудочковой недостаточности (сердечная астма, отек легких, расширение границ сердца, глухость сердечных тонов).</p> <p>Страх смерти.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Синдром системной ● воспалительной реакции ● (ССВР), для диагностики ● которого необходимо наличие по меньшей мере двух из ниже перечисленных симптомов: <ul style="list-style-type: none"> ● -температура > 38,5 °С или < 36,0 °С; ● -тахикардия > 90 ударов в 1 минуту; ● -тахипноэ > 20 в 1 минуту ● -количество лейкоцитов ● увеличено или снижено по отношению к возрастной норме; ● -должны быть исключены другие ● причины, которые могут ● вызывать ССВР; ● -наличие органной ● недостаточности; ● -устойчивая гипотензия. 	<p>Лабораторные изменения: уровень лактата в артериальной крови, билирубина и креатинина в сыворотке крови, коэффициента оксигенации – основного критерия степени повреждения легких, выявление маркеров полиорганной недостаточности.</p>	<p>Снижение перфузии тканей, нарушающее доставку кислорода и других веществ к тканям и ведущее к развитию синдрома полиорганной недостаточности</p>
------------------------	--	---	--	---

13 Цели лечения:

- восстановление функции всех жизненно важных систем и органов.

14 Тактика лечения:

14.1 Немедикаментозное лечение [1,2]:

- Прекратить поступление аллергена в организм (остановить введение лекарственного средства, удалить жало насекомого и т.д.).
- Уложить больного с приподнятым ножным концом, обеспечить проходимость верхних дыхательных путей и доступ кислорода.
- Выше места введения медикамента или ужаления по возможности наложить жгут.
- Обеспечить поступление к больному свежего воздуха или ингалировать кислород (по показаниям). Кислород поступает через маску, носовой катетер или через воздухопроводную трубку, которую устанавливают при сохранении спонтанного дыхания и отсутствии сознания.
- Сохранить или обеспечить венозный доступ.
- Мониторировать АД, пульс, частоту дыхательных движений. При отсутствии возможности подсоединить монитор измерять АД, пульс вручную каждые 2-5 минут, контролировать уровень оксигенации.
- Обязательно ведение письменного протокола по оказанию первой медицинской помощи при АШ.
- Необходимо быть всегда готовым к проведению сердечно-легочной реанимации. При остановке дыхания и кровообращения проводить наружный массаж сердца, прием Сафара (в положении пациента лежа на спине разгибают голову больному, выводят вперед и вверх нижнюю челюсть, приоткрывают рот) и ИВЛ.
- Взрослым компрессию грудной клетки (непрямой массаж сердца) проводить с частотой 100 в минуту на глубину 1/3 толщины грудной клетки; детям – 100 в минуту на глубину 4-5 см (младенцам 4 см). Соотношение вдохов с компрессией грудной клетки – 2:30.
- У больных с нарушением проходимости дыхательных путей вследствие отека глотки и гортани необходимо интубировать трахею. В случаях невозможности или затруднений при интубации необходимо выполнить коникотомию (экстренное рассечение мембраны между щитовидным и перстневидным хрящами). После восстановления проходимости дыхательных путей необходимо обеспечить дыхание чистым кислородом. Перевод больных на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) показан при отеке гортани и трахеи, некупируемой гипотонии, нарушении сознания, стойком бронхоспазме с развитием дыхательной недостаточности, не купирующемся отеке легких.
- Срочно вызвать реанимационную бригаду или скорую медицинскую помощь (если помощь пострадавшему оказывается вне медицинского учреждения). Транспортировать больного в отделение реанимации.

14.2 Медикаментозное лечение [1,2]:

Сосудосуживающая терапия:

чем короче период развития выраженной гипотонии, дыхательной и сердечной недостаточности от начала введения (или поступления в организм) аллергена, тем менее благоприятен прогноз лечения;

- раствор адреналина гидрохлорида 0,1% (является препаратом выбора);
- раствора эпинефрина 0,1%:

в/м в середину передне-латеральной поверхности бедра, 0,3-0,5 мл (0,01 мл/кг веса, максимум – 0,5 мл) (В), при необходимости введение эпинефрина можно повторить через 5-15 минут;

при неэффективности проводимой терапии:

в/в струйно, дробно, в течение 5-10 минут: 1 мл 0,1% раствора разводят в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия);

и/или в/в капельное с начальной скоростью введения 30-100 мл/час (5-15 мкг/мин), титруя дозу в зависимости от клинического ответа или побочных эффектов эпинефрина: 0,1% - 1 мл в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

при отсутствии периферических венозных доступов:

эндотрахеально через интубированную трубку;

в бедренную вену или другие центральные вены.

Введение прессорных аминов с целью повышения АД (в/в капельно):

- норэпинефрин, 2-4 мг (1-2 мл 0,2% раствора), разведя в 500 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора хлорида натрия, со скоростью инфузии 4-8 мкг/мин до стабилизации АД.

- Допамин (в/в капельно):

400 мг растворяют в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы с начальной скоростью введения 2-20 мкг/кг/мин, титруя дозу, чтобы систолическое давление было более 90 мм рт.ст.;

при тяжелом течении анафилаксии доза может быть увеличена до 50 мкг/кг/мин и более;

суточная доза 400-800 мг (максимальная - 1500 мг).

При стабилизации гемодинамических показателей рекомендовано постепенное снижение дозы.

Длительность введения прессорных аминов определяется гемодинамическими показателями.

Подбор препарата, скорости его введения осуществляется в каждой конкретной ситуации индивидуально.

Отмена адреномиметиков производится после стойкой стабилизации АД.

Инфузионная терапия (с целью ликвидации гиповолемии) (коллоидные и кристаллоидные растворы):

- декстран, средняя молекулярная масса 35000-45000 Дальтон;

- раствор натрия хлорида 0,9% (или другие изотонические растворы), 1-2 литра (5-10 мл/кг впервые 5-10 минут).

Гормональная терапия:

в начальной дозе:

- дексаметазон 8-32 мг в/в капельно;
- преднизолон 90-120 мг в/в струйно;
- метилпреднизолон 50-120 мг в/в струйно;
- бетаметазон 8-32 мг в/в капельно;

Длительность и доза ГКС подбирается индивидуально в зависимости от тяжести клинических проявлений.

Пульс-терапия ГКС не целесообразна.

Бронхолитическая терапия

Применение блокаторов H1-гистаминовых рецепторов возможно только на фоне полной стабилизации гемодинамики и при наличии показаний.

Препараты выбора:

- клемастин 0,1%-2 мл (2 мг), внутривенно или внутримышечно;
- хлоропирамина гидрохлорид 0,2%, внутривенно или внутримышечно 1-2 мл;
- дифенгидрамин 25-50 мг.

При сохраняющемся бронхообструктивном синдроме несмотря на введение эпинефрина:

- аминофиллин

внутривенно струйно медленно 5-6 мг/кг 2,4% раствора в течение 20 мин;

внутривенно капельно 0,2-0,9 мг/кг в час (до устранения бронхоспазма).

Ингаляционная терапия:

- раствор сальбутамола 2,5 мг/2,5 мл (через небулайзер);
- увлажненный кислород (под контролем SpO₂).

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

помощь оказывается как можно быстрее, не дожидаясь бригады скорой неотложной помощи, аллергологов, реаниматологов.

В связи с этим перечень основных и дополнительных лекарственных средств на всех этапах оказания медицинской помощи равнозначен. Возможно применение других препаратов или методов лечения в зависимости от ситуации, клинического варианта и осложнений.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

- эпинефрин 0,18%-1,0 мл, ампула
- норэпинефрин 0,2% - 1,0, ампула
- фенилэфрин 1% р-р -1,0 мл, ампула

- преднизолон 30 мг, ампула
- дексаметазон 4 мг – 1,0 мл, ампула
- гидрокортизон 2,5% - 2 мл, ампула
- натрия хлорид 0,9% - 400 мл, флакон

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

- дофамин 4% - 5,0 мл, ампула
- калия хлорид+Кальция хлорид+Натрия хлорид, 400 мл, флакон
- натрия ацетат+Натрия хлорид+Калия хлорид, 400 мл, флакон
- декстроза 5% – 500 мл, флакон
- клемастин 0,1% - 2,0 мл, ампула
- дифенгидрамин 1% -1,0 мл, ампула
- хлоропирамин 2% - 1,0 мл, ампула
- аминофиллин 2,4% - 5,0мл, ампула
- сальбутамол 2,5 мг/2,5 мл ампула
- фуросемид 20 мг – 2,0 мл, ампула

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения);

- эпинефрин 0,18%-1,0 мл, ампула
- норэпинефрин 0,2% - 1,0, ампула
- фенилэфрин 1% р-р -1,0 мл, ампула
- преднизолон 30 мг, ампула
- дексаметазон 4 мг – 1,0 мл, ампула
- гидрокортизон 2,5% - 2 мл, ампула
- дофамин 4% - 5,0 мл, ампула
- натрия хлорид 0,9% - 400 мл, флакон

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения).

- калия хлорид+Кальция хлорид+Натрия хлорид, 400 мл, флакон
- натрия ацетат+Натрия хлорид+Калия хлорид, 400 мл, флакон
- декстроза 5% – 500 мл, флакон
- клемастин 0,1% - 2,0 мл, ампула
- дифенгидрамин 1% -1,0 мл, ампула
- хлоропирамин 2% - 1,0 мл, ампула
- аминофиллин 2,4% - 5,0мл, ампула

- сальбутамол 2,5 мг/2,5 мл ампула
- фуросемид 20 мг – 2,0 мл, ампула

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения);

- эпинефрин 0,18%-1,0 мл, ампула
- норэпинефрин 0,2% - 1,0, ампула
- фенилэфрин 1% р-р -1,0 мл, ампула
- преднизолон 30 мг, ампула
- дексаметазон 4 мг – 1,0 мл, ампула
- гидрокортизон 2,5% - 2 мл, ампула
- натрия хлорид 0,9% - 400 мл, флакон
- дофамин 4% - 5,0 мл, ампула
- клемастин 0,1% - 2,0 мл, ампула
- дифенгидрамин 1% -1,0 мл, ампула
- хлоропирамин 2% - 1,0 мл, ампула

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения).

- калия хлорид + кальция хлорид+Натрия хлорид, 400 мл, флакон
- натрия ацетат + натрия хлорид+Калия хлорид, 400 мл, флакон
- декстроза 5% – 500 мл, флакон
- аминофиллин 2,4% - 5,0мл, ампула
- сальбутамол 2,5 мг/2,5 мл ампула
- фуросемид 20 мг – 2,0 мл, ампула

14.3. Другие виды лечения:

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне:

Ингаляции:

- раствор сальбутамола 2,5 мг/2,5 мл (через небулайзер);
- увлажненный кислород (под контролем SpO₂).

14.3.2 Другие виды, оказываемые на стационарном уровне:

Ингаляции:

- раствор сальбутамола 2,5 мг/2,5 мл (через небулайзер);
- увлажненный кислород (под контролем SpO₂).

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи:

Ингаляции:

- раствор сальбутамола 2,5 мг/2,5 мл (через небулайзер);
- увлажненный кислород (под контролем SpO₂).

14.4 Хирургическое вмешательство:

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях:

- коникотомия (экстренное рассечение мембраны между щитовидным и перстневидным хрящами).

Показание: невозможность или затруднения при интубации трахеи.

14.4.2 хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

- коникотомия (экстренное рассечение мембраны между щитовидным и перстневидным хрящами).

Показание: невозможность или затруднения при интубации трахеи.

14.5 Профилактические мероприятия [1,2]:

Методика сбора анамнеза перед оперативным вмешательством или рентгенологическим исследованием с применением контрастных веществ:

- сбор аллергологический анамнез с целью исключения лекарственных средств, пищевых продуктов, содержащих этиологически значимые аллергены;
- сбор фармакологический анамнез (с целью решения вопроса о премедикации и сбора информации о препаратах или их производных, препаратах с перекрестно-реагирующими свойствами, которые необходимо будет исключить из назначения и использования);
- при отягощенном аллергологическом анамнезе уточнить следующие данные:

на какой препарат развилась реакция;

путь введения препарата;

по поводу чего применялся препарат;

в какой дозе применялся препарат;

клинические проявления реакции;

через какой промежуток времени после приема лекарственного средства развилась реакция;

чем купировалась реакция;

были ли ранее реакции на лекарственное средство;

принимал ли после реакции препараты из этой группы;

какие препараты принимает и переносит хорошо.

Премедикация перед оперативным вмешательством или рентгенологическим исследованием с применением контрастных веществ:

- премедикацию проводится при отягощенном аллергологическом анамнезе перед оперативным вмешательством или рентгеноконтрастным исследованием:

за 30 минут – 1 час до вмешательства вводят дексаметазон 4-8 мг или преднизолон 30-60 мг в/м или в/в капельно на 0,9%-растворе натрия хлорида; клемастин 0,1%- 2 мл или хлоропирамина гидрохлорид 0,2%-1-2 мл в/м или в/в на 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы.

Правила применения кожных тестов:

- кожные тесты с лекарственными препаратами при отсутствии указаний в анамнезе на лекарственную непереносимость неинформативны и не показаны;
- более подробное аллергическое исследование, направленное на уточнение причинно-значимого аллергена, проводят после купирования острой реакции и окончания периода рефрактерности, предпочтительнее использовать лабораторные методы диагностики;
- для уточнения диагноза лекарственной аллергии при положительном фармакологическом анамнезе провокационные тесты с подозреваемым препаратом: кожные, подъязычные и в полной терапевтической дозе проводятся врачом аллергологом – иммунологом в плановом порядке, строго по показаниям, в условиях приближенных к блокам реанимации и интенсивной терапии, так как не исключена возможность развития анафилактического шока.

Соблюдение требований к оснащению медицинских кабинетов:

- Обязательно наличие противошокового набора и инструкции по оказанию первой помощи при развитии анафилаксии не только в процедурных кабинетах, но и в кабинетах, где проводятся диагностические исследования с применением препаратов, обладающих гистаминолиберирующим действием (например, рентгеноконтрастные исследования), стоматологических кабинетах [3].

Соблюдение правил фармакотерапии:

- избегать полипрагмазии;
- назначение ЛС строго по показаниям;
- наблюдение за пациентом в течение не менее 30 минут после введения ЛС;
- информационно-разъяснительная работа среди пациентов об опасности самолечения.

Профилактика повторного развития АШ:

Обучение пациента:

- необходимо разъяснить пациенту рекомендации по купированию развившейся реакции;
- обеспечить пациента с анафилаксией на лекарственные препараты, укушения перепончатокрылыми насекомыми и пищевые продукты противошоковым набором, включающим раствор адреналина гидрохлорида 0,1%-ный 1,0 мл в ампулах;
- не применять причинно-значимое или перекрестно реагирующие лекарственное средство (при этом учитывать синонимы лекарственного средства, производимых разными фармацевтическими компаниями);

- не употреблять причинный пищевой продукт;
- избегать ужаления перепончатокрылыми насекомыми и т.д.

Маркировка медицинской документации пациентов с отягощенным аллергическим анамнезом:

- на титульном листе амбулаторной и/или стационарной карты больного необходимо указывать лекарственное средство, вызвавшее аллергическую реакцию, дату реакции и ее клинические проявления.

Десенсебилизирующая терапия проводится:

- при необходимости применения причинно-значимого лекарственного средства по жизненным показаниям;
- под контролем врача аллерголога-иммунолога.

14.6 Дальнейшее ведение [5, 6]:

Длительность наблюдения и мониторинг состояния пациента зависит от тяжести развития, особенностей течения анафилаксии. При постановке диагноза АШ – не менее 2-3 суток, даже, если удалось быстро стабилизировать АД, так как существует опасность рецидива клинических проявлений. Продолжительность стационарного лечения до 10 суток.

Впоследствии при необходимости возможно проведение реабилитационной терапии. Возможно развитие поздних осложнений: демиелинизирующего процесса, аллергического миокардита, гепатита, неврита и др.

В течение 3-4 недель могут сохраняться нарушения функции различных органов и систем.

Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- полное выздоровление;
- восстановление трудоспособности.

ИП.ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16.Список разработчиков:

- 1) Нурпеисов Таир Темирланович – доктор медицинских наук, доцент, Республиканский Аллергологический Центр РГП на ПХВ «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней» МЗСР РК, главный внештатный аллерголог МЗСР РК, руководитель.
- 2) Газалиева Мерuert Арыстановна – доктор медицинских наук, доцент, РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», заведующая кафедрой иммунологии и аллергологии.
- 3) Артыкбаев Жанибек Токенович – доктор медицинских наук, профессор, РГП на ПХВ «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней» МЗСР РК, руководитель отдела анестезиологии и реаниматологии.
- 4) Ихамбаева Айнур Ныгымановна – клинический фармаколог АО «Медицинский университет Астана», кафедра общей и клинической фармакологии.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензенты: Меирбеков Ергали Маматович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий курсом анестезиологии и реаниматологии Казахстанско-Российского Медицинского Университета

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики и/или лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список используемой литературы

1. Аллергология и иммунология. Национальное руководство (под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 656 с.

2. Колхир П.В. Доказательная аллергология-иммунология. – М., Практическая медицина, 2010. – 528 с.

3. Приказ МЗ РК от 4 июля 2001 года № 630 «О совершенствовании медицинской помощи больным с аллергическими заболеваниями».

4. Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. Интенсивная терапия. Национальное руководство. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 956 с.

5. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines, 2013 (www.infoallergy.com)

6. Шок: теория, клиника, организация противошоковой помощи / Под общ. редакцией Г.С. Мазуркевича, С.Ф. Багненко. – СПб., 2004.

Отпечатано ТОО «ЛИТЕРА»
Формат 60*84 1/16
Бумага офсет 80 г/м². 48,25 усл. печ.л.
Тираж 13 751 экз. Заказ №109
г. Караганда, ул. Садоводов, 14
Тел.: 99 63 39

