

КОНТРОЛЬНАЯ РАБОТА ПО ТЕРАПИИ

Начиная с середины 2013 года в каждом номере журнала «Архивъ внутренней медицины» мы публиковали ситуационные задачи в области терапии и смежных дисциплин. Благодарим всех, кто принял участие, пусть и виртуальное, в этих клинических разборах, и особенно тех, кто присылал ответы на них в адрес редакции. В ближайших номерах журнала мы будем размещать развёрнутые ответы на ранее опубликованные задачи, и у вас есть прекрасная возможность проверить свои знания.

Задача 1

Пациентка 68 лет госпитализирована в стационар с жалобами на выраженную одышку, общую слабость.

Из анамнеза: считает себя больной в течение 2 недель, когда появилась и постепенно выросла одышка, пациентка отметила появление сухого кашля, потливости, при измерении температура тела $37,5\text{--}37,8^{\circ}\text{C}$. В течение 20 лет пациентка предъявляет жалобы на боли в суставах, наблюдается у ревматолога, регулярно получает терапию (уточнить препараты не может).

Объективно: состояние тяжёлое. Пациентка астенического телосложения. Кожные покровы: диффузный цианоз, отёков нет. Обращает на себя внимание выраженная деформация кистей. При перкуссии над лёгкими определяется участок притупления в нижних отделах слева, там же при аускультации выслушивается бронхиальное дыхание. Справа в области верхушки тимпанит, дыхание в этой области не выслушивается. ЧДД 26 в минуту. Границы сердца: левая граница на 2 см левее левой среднеключичной линии, АД 110/70 мм рт. ст., ЧСС 110 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Размеры печени, селезёнки в пределах нормы. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Физиологические отправления (со слов пациентки) в норме.

Общий анализ крови: эритроциты $3,0 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 100 г/л, лейкоциты $2,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $130 \times 10^9/\text{л}$.

Биохимический анализ крови: АСТ 34 ед/л, АСТ 23 ед/л, общий белок 72 г/г, общий билирубин 12 мкмоль/л, мочевины 10,3 ммоль/л, креатинин 365 мкмоль/л.

Пациентке были проведено рентгеноскопическое исследование органов грудной клетки (рис. 1) и кистей (рис. 2). Учитывая выраженную одышку, температуру, отсутствие мокроты, пациентке также проведена санационная бронхоскопия, получена вязкая мокрота. При исследовании мокроты выявлено (рис. 3).

Вопросы:

1. Сформулируйте предварительный диагноз.
2. Предположите, какое осложнение развилось у пациентки.
3. Опишите изменения, выявленные на рентгенограммах и при исследовании мазка мокроты.
4. Предложите план дополнительного обследования пациентки.
5. Предложите план лечения пациентки. Рассчитайте и обоснуйте дозы препаратов.

Ответы:

1. *Сформулируйте предварительный диагноз.*
Пневмоторакс справа. Пневноцистная пневмония с локализацией в нижней доле слева. Ревматоидный артрит.

2. *Предположите, какое осложнение развилось у пациентки.*
Пневмоторакс справа.



Рисунок 1. Рентгенограмма органов грудной клетки



Рисунок 2. Рентгенограмма кистей

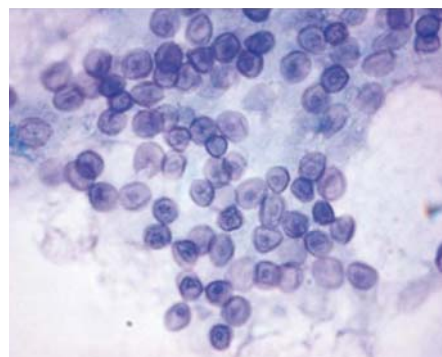


Рисунок 3. Микроскопия мокроты (окраска по Романовскому-Гимзе)

3. Опишите изменения, выявленные на рентгенограммах и при исследовании мазка мокроты.

Рентгенограмма лёгких — пневмоторакс слева. Рентгенограмма кистей — ревматоидный артрит. Мазок мокроты — *Pneumocystis carinii*.

4. Предложите план дополнительного обследования пациентки.

Анализ крови на ВИЧ-инфекцию, посев крови на стерильность, прокальцитонин-тест.

5. Предложите план лечения пациентки. Рассчитайте и обоснуйте дозы препаратов.

Ко-тримоксазол — обязательный пересчёт дозы в соответствии со скоростью клубочковой фильтрации!

Клинические состояния, ассоциированные с пневмоцистной пневмонией

Типичные	ВИЧ-инфекция. Иммуносупрессивная терапия по поводу: • лейкозов; • солидных злокачественных новообразований; • пересадки костного мозга; • пересадки солидных органов; • системных заболеваний соединительной ткани.
Нетипичные	Идиопатическая CD4 ⁺ -лимфопения. Ослабленные, истощённые новорождённые. Недоношенные. Болезнь Иценко–Кушинга. Старческий возраст.
Крайне нетипичные	Практически здоровые.

Алгоритм обследования больных с подозрением на пневмоцистную пневмонию



Существует 4 основных препарата, рекомендуемых большинством руководств по терапии инфекционных болезней: ко-тримоксазол, пентамидин, триметрексат и атоваквон.

Пентамидин (пентамидина изотионат) был первым препаратом для лечения пневмоцистной пневмонии. С 1958 по 1962 г., благодаря использованию в европейских странах пентамидина в виде монотерапии, летальность от пневмоцистной пневмонии снизилась с 50 до 3,5%. До 1982 г. препарат вводился исключительно внутримышечно. С началом эпидемии СПИДа его начали вводить внутривенно, что позволило несколько снизить частоту локальных реакций. Системное применение пентамидина связано с множеством нежелательных реакций, которые отмечаются примерно у 50% пациентов и включают гемотоксичность, нарушения углеводного обмена, гипотензию и развитие стерильных абсцессов. В настоящее время разработана форма пентамидина для ингаляционного применения. Однако этот путь введения препарата не является предпочтительным и используется только с профилактической целью.

Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол). Назначается в высоких дозах: внутрь – 20 мг/(кг·сут) триметоприма и 100 мг/(кг·сут) сульфаметоксазола в 4 приёма; внутривенно – 15 мг/(кг·сут) триметоприма и 75 мг/(кг·сут) сульфаметоксазола (4 введения). С 1975 г. является препаратом выбора для лечения и особенно для профилактики пневмоцистной пневмонии. Однако в таких дозах этот препарат также вызывает множество нежелательных реакций. Данные исследований свидетельствуют о сравнимой клинической эффективности ко-тримоксазола и пентамидина. Механизм действия ко-тримоксазола связан с ингибированием продукции фолиевой кислоты, необходимой для синтеза ДНК. При секвенировании штаммов, выделенных у пациентов при неэффективной профилактике пневмоцистной пневмонии ко-тримоксазолом, обнаружены однотипные мутации (замена двух аминокислот в месте связывания как субстрата, так и сульфаниламидов), что говорит о возможности развития приобретённой резистентности к сульфаниламидам и ко-тримоксазолу.

Атоваквон (лекарственная форма только для приёма внутрь) менее токсичен, но и менее эффективен, чем ко-тримоксазол. Механизм действия атоваквона связан с его структурным сходством с убихиноном, являющимся важным компонентом дыхательной цепи. Предназначен для лечения пневмоцистной инфекции лёгкой и средней степени тяжести у пациентов с непереносимостью ко-тримоксазола.

Триметрексат (лекарственная форма только для внутривенного применения) является аналогом метотрексата. Механизм действия триметрексата основан на нарушении синтеза фолиевой кислоты за счёт ингибирования дигидрофолатредуктазы. *Триметрексат должен применяться только вместе с препаратами фолиевой кислоты, обычно с лейковорином.* Его нельзя принимать при беременности и кормлении грудью. В связи с высокой тератогенностью препарата пациент должен избегать половых контактов по крайней мере в течение 6 мес после окончания лечения. По клинической эффективности триметрексат несколько уступает ко-тримоксазолу и предназначен для лечения от лёгкой до тяжёлой пневмоцистной инфекции при непереносимости или неэффективности другой терапии. Триметрексат является высоколипофильным веществом, хорошо проникающим в клетки как пневмоцист, так и макроорганизма. Как и ко-тримоксазол, триметрексат нарушает синтез фолиевой кислоты за счёт ингибирования дигидрофолатредуктазы. Однако в отличие от клеток человека *P. carinii* неспособна утилизировать экзогенные фолаты. Клетки же макроорганизма, напротив, могут быть защищены путём введения экзогенных фолатов.

Кортикостероиды могут улучшить состояние пациента и снизить степень дыхательной недостаточности в первые несколько дней применения, вероятно, за счёт снижения активации нейтрофилов, особенно во время начала терапии пневмонии с тяжёлым клиническим течением противопневмоцистными препаратами. Однако следует заметить, что более продолжительное применение глюкокортикоидов (свыше 3–5 дней) ухудшает прогноз.

Предложено множество других схем лечения: дапсон, клиндамицин + примахин, дапсон + триметоприм, дапсон + приметамин, эритромицин + сульфоксазол, тербинафин, эфлорнитин и др.

В настоящее время разрабатываются новые классы противогрибковых антибиотиков, активных в отношении *P. carinii*, — пневмокандины и бенаномидины. Ведётся поиск и разработка новых препаратов, активно действующих на *P. carinii*, из уже известных групп, в частности, WR6026 — представитель 8-аминохинолинов, а также новые (неклассические антифолаты) селективные ингибиторы дигидрофолатредуктазы.

Ещё одним (пока экспериментальным) направлением в терапии пневмоцистной пневмонии является применение синтетического сурфактанта в сочетании со стандартной терапией.

Список литературы

1. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Российское респираторное общество. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). 2010.
2. Каражас Н.В., Дехнич А.В. Пневмоцистная пневмония: клинические и микробиологические аспекты // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 1999. №1, Т. 1. С. 12–22.

Задача 2

Пациент 32 лет был госпитализирован в стационар с диагнозом бронхит и аллергическая реакция по типу крапивницы на цитрусовые.

Из анамнеза: заболел остро около недели назад, когда на фоне полного здоровья почувствовал недомогание, появилась слабость, насморк, слезотечение, покраснение глаз, ознобы, повышение температуры тела до 39,0–39,7°C. Обратился в поликлинику, где был выставлен диагноз ОРВИ. Было рекомендовано обильное питьё, постельный режим. Пациент пил много чая с лимоном. Через 3 дня от начала заболевания отметил дискомфорт в области шеи, при пальпации выявил мягко-эластические округлые образования. Несмотря на проводимое лечение самочувствие ухудшалось, через неделю от начала заболевания насморк, слезотечение усилились, пациент отметил появление сыпи на лице и волосистой части головы. Обратился к врачу, была заподозрена крапивница, назначены антигистаминные препараты, однако в течение суток сыпь распространилась на туловище и конечности. Была вызвана бригада СМП, и пациент был госпитализирован.

Аллергологический анамнез: со слов пациента ранее никогда аллергическими реакциями не страдал.

Объективно: состояние тяжёлое, температура тела 40,0°C. При осмотре кожных покровов выявляется сыпь (рис. 1). При аускультации в лёгких жёсткое дыхание, сухие рассеянные хрипы, в средних отделах справа выявляется участок крепитации, ЧДД 22 в минуту. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 110 в минуту = пульс, АД 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий безболезненный. Размеры печени, селезёнки в пределах нормы. Физиологические отправления (со слов пациента): мочеиспускание свободное, безболезненное, стул 1 раз в день, примесей крови, слизи нет.



Рисунок 1. Кожные покровы пациента

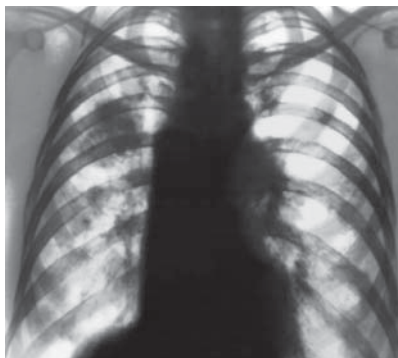


Рисунок 2. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки

Пациенту была выполнена обзорная рентгенограмма органов грудной клетки (рис. 2). В общем анализе крови лейкоцитоз до $14 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные 12%, сегментоядерные 48%, СОЭ 25 мм/ч.

Вопросы:

1. Опишите изменения, выявленные на рентгенограмме.
2. Предложите план дообследования, опишите изменения, которые Вы планируете выявить в результате предложенных инструментальных и лабораторных методов обследования.
3. Предложите дифференциально-диагностический ряд.
4. Сформулируйте предварительный диагноз.
5. Предложите план лечения.

Ответы:

1. Опишите изменения, выявленные на рентгенограмме. Рентгенологически определяются: усиление корневого рисунка, многоочаговая двусторонняя инфильтрация.

2. Предложите план дообследования, опишите изменения, которые Вы планируете выявить в результате предложенных инструментальных и лабораторных методов обследования.

А. ВОЗ рекомендует выявление IgM-антител в ИФА в качестве стандартного теста в рамках рутинного эпидемиологического надзора за корью. В ряде случаев тест на IgM-антитела может дать ложноположительный результат за счёт перекрёстно-реагирующих IgM к другим возбудителям (например, к вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ), парвовирусу человека B19), наличия ревматоидного фактора или других аутоантител, а также при поликлональной стимуляции продукции IgM-антител, вызванной ВЭБ.

Б. Четырёхкратное нарастание титров, IgG-антител.

В. Выявление антигена методом иммунофлуоресценции.

Г. Определение РНК вируса кори методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР).

Д. Выделение вируса кори.

3. Предложите дифференциально-диагностический ряд.

- Корь.
- Краснуха.
- Аллергическая реакция.
- Кишечный иерсиниоз.
- Инфекционный мононуклеоз.
- Лептоспироз.
- Энтеровирусная экзантема.
- Грипп.
- Аденовирусная инфекция.
- Скарлатина.

4. Сформулируйте предварительный диагноз. Корь. Коревая пневмония.

Клиническими критериями для диагностики кори являются:

- лихорадка и
- макулопапулёзная сыпь (т.е. не везикулярная) и
- кашель или острый ринит (ринорея) или конъюнктивит (покраснение глаз).

Критериями лабораторного подтверждения случая кори для целей эпиднадзора являются:

- обнаружение специфических для кори IgM-антител или
- выделение вируса кори или
- обнаружение РНК вируса кори методом ОТ-ПЦР или
- значительное нарастание титра специфических IgG при исследовании парных сывороток.

5. Предложите план лечения.

Какого-либо специального лечения, направленного против вируса кори, не существует. Больному необходимо обеспечить покой, приглушённое освещение (при конъюнктивите яркий свет вызывает сильную боль). Рекомендуется обильное питьё, антигистаминные препараты, полоскание рта. Для профилактики осложнений в глаза закапывают противовоспалительные капли. С жаропонижающим эффектом рекомендованы парацетамол или ибупрофен.

В случае развития вирусной пневмонии рекомендована оксигенотерапия, при необходимости — перевод на ИВЛ. При подозрении на присоединение вторичной бактериальной инфекции показано назначение антибактериальных препаратов.

Список литературы

3. Всемирная организация здравоохранения: Корь. Информационный бюллетень № 286, февраль 2013 г.
4. Руководство по эпидемиологическому надзору за корью, краснухой и синдромом врождённой краснухи в Европейском регионе ВОЗ. Обновлённое издание, декабрь 2012 г.