

Лекция 1

Выявление этиологии — ключевая проблема клиники внутренних болезней

Неспецифические признаки в клинике внутренних болезней: узловатая эритема, паранеопластические и паратуберкулезные реакции

**Инфекции — лидер среди этиологических факторов внутренних болезней
Алкоголь, лекарства и экологические воздействия — универсальные этиологические факторы**

Генетические факторы в этиологии внутренних болезней: не только теоретический интерес

Выявление этиологии — залог успеха лечения

Проблема причинно-следственных связей всегда была и остается ведущей в решении основного вопроса клиники — определении тактики лечения и прогноза в том случае, если установлена нозологическая форма. Но решение именно этой проблемы является наиболее сложным, что прежде всего связано с большой частотой общих реакций, которыми организм отвечает на действие того или иного запускающего процесс фактора. Частая неспецифичность таких ответов, которые могут быть клинически выражены очень ярко (например, кожно-суставные проявления, полисерозит, распространенные артериальные и венозные тромбозы), заставляет исследователей уделять основное внимание изучению особенностей патогенеза и разрабатывать методы патогенетического, т.е. часто неспецифического, лечения.

В настоящее время благодаря большим успехам молекулярной биологии появилась возможность глубже понимать механизмы развития многих симптомов и синдромов, степень активности и скорость прогрессирования болезни, оценивать патогенез заболевания в целом и применительно к отдельным его звеньям. Стало возможным использование эффективных патогенетических методов воздействия, существенно влияющих на течение основного процесса. Действительно, достижения современной патогенетической терапии весьма впечатляющи. Это и широко применяемая в клинической практике большая группа иммунодепрессантов (глюкокортикостероиды, цитостатики, в том числе селективные — циклоспорин, микофенолата мофетил, моноклональные антитела к цитокинам, рецепторам цитокинов), которые изменили судьбу многих тяжелых больных. Это и различные классы антигипертензивных препаратов, позволяющих эффективно контролировать одно из самых распространенных в популяции заболеваний — артериальную гипертензию (эссенциальную и вторичную). Это антиагреганты и антикоагулянты, благодаря назначению которых удается значительно снизить риск тромбозов и тромбоземболий, в том числе фатальных.

Однако клиницист, находясь в плену патогенетических концепций, к сожалению, довольно часто не предпринимает попыток выявить этиологические факторы, особенно если встречается с заболеваниями, которые в крупных руководствах по-прежнему описываются как идиопатические заболевания неизвестной этиологии. Их число не уменьшается так быстро, как возрастает число патогенетических методов лечения, далеко не всегда радикально улучшающих длительный прогноз пациентов (табл. 1).

Таблица 1. Преимущества и недостатки патогенетической терапии

Преимущества	Недостатки
Возможность купирования обострения заболевания	Изменение клинической картины заболевания, затрудняющее ее дальнейшую интерпретацию
Существенное снижение активности процесса поражения вовлеченных органов	Маскирует осложнения заболевания
Полное устранение симптомов	Не устраняет действие этиологического фактора
Улучшение качества жизни больных	Не полностью предупреждает прогрессирование заболевания
Широкий диапазон терапевтических доз	Возможна постепенная утрата эффективности с одновременным развитием побочных эффектов

Изучение истории развития болезни, особенностей профессии, привычек и других деталей образа жизни, т.е. доступный в любых условиях тщательный расспрос «при постели больного» (М.Я. Мудров) в лучших традициях русской клинической школы — один из надежных путей уточнения этиологии болезни. Опытный врач может привести немало примеров успешных результатов такого подхода к оценке конкретной клинической ситуации, что характерно для широко обсуждаемой персонифицированной медицины.

Например, в наблюдении за болезнью, одинаково проявлявшейся лихорадкой и диссеминированным процессом в легких у 3 геологов (у одного из них после консультации фтизиатра безуспешно проводился курс лечения противотуберкулезными препаратами), госпитализированных в нашу клинику, удалось установить связь ее возникновения с предшествующей работой всех заболевших в старых штольнях (местах скопления летучих мышей, в помете которых хорошо размножаются грибы *Histoplasma capsulatum*), позволившую заподозрить гистоплазмоз, позже подтвержденный результатами серологических реакций.

Нам удалось длительно проследить судьбу 15-летнего мальчика, у которого каждый повторный эпизод отека Квинке и большой (экскреция белка с мочой до 30 г/сут) протеинурии возникал в ответ на прием ананасового сока; теперь это уже 50-летний мужчина без признаков хронической болезни почек.

Своевременное выделение неспецифических симптомов и синдромов принципиально важно прежде всего потому, что они зачастую представляют наиболее ранние признаки болезни. Тем не менее никогда не следует ограничиваться симптоматическим лечением, купирующим эти проявления. Из-за этого клиническая картина болезни существенно изменяется, что еще больше затрудняет ее распознавание и идентификацию этиологического фактора.

Неспецифические признаки в клинике внутренних болезней: узловатая эритема, паранеопластические и паратуберкулезные реакции

Некоторые из неспецифических проявлений — лихорадка, изменения картины периферической крови (лейкоцитоз, тромбоцитоз), маркеры так называемого острофазового ответа (увеличение СОЭ, сывороточного уровня С-реактивного белка, фибриногена), кожные синдромы (узловатая эритема, геморрагическая сыпь) — встречаются очень часто и могут указывать на различные заболевания, иногда требующие взаимоисключающих методов лечения. Многие из этих неспецифических проявлений хорошо поддаются действию симптоматических средств, особенно в дебюте заболевания. В подобных ситуациях больные нередко остаются не до конца обследованными, из-за чего реально действующее лечение начинается с опозданием.

Узловатая эритема — васкулит, вовлекающий мелкие сосуды кожи и подкожно-жировой клетчатки, клинически характеризующийся формированием болезненных плотных узлов багрово-красного цвета размером от 1 см. Структура причин узловатой эритемы может существенно различаться в зависимости от приоритетных направлений клинического центра, в котором они были проанализированы (табл. 2). Среди преобладающих могут быть болезнь Бехчета, у детей — разнообразные кишечные инфекции и туберкулез, последний лидирует также в популяциях пациентов, проживающих в развивающихся странах.

Таблица 2. Причины узловатой эритемы

Причины	Частота (%)	
	Е.М. Тареев и соавт., 1986 (n=64)	А. Atanes et al. 1991 (n=160)
Туберкулез	3,1	6,3
Саркоидоз	65,6	20,6
Стрептококковая инфекция	4,7	16,3
Злокачественная опухоль	3,1	1,2
Лекарства	10,9	18,0
Беременность	4,7	1,9
Болезнь Бехчета	1,6	1,3
Воспалительные заболевания кишечника	—	1,3
Другое	4,7	0,6
Этиология не установлена	4,7	32,5

Следует всегда стремиться к расшифровке этиологии узловатой эритемы, хотя сделать это удастся далеко не всегда. Больные с узловатой эритемой неясного происхождения подлежат длительному динамическому контролю, включающему рентгенографию грудной клетки с целью возможного выявления саркоидоза. Узловатая эритема — нередко первый признак саркоидоза, выявляющийся в том случае, когда выраженность поражения легких невелика и характерные

жалобы отсутствуют. В этой ситуации своевременное ее распознавание позволяет избежать необоснованного назначения антибиотиков и кортикостероидов.

Необходимо иметь в виду **возможность паранеопластического происхождения узловой эритемы**, которая может значительно опережать первые специфичные проявления злокачественной опухоли. Хорошо **известна связь узловой эритемы с лимфогранулематозом и опухолями системы крови**.

Механизм развития узловой эритемы при саркоидозе до конца не установлен, однако можно предположить, что ее формирование при этом заболевании в определенной степени генетически детерминировано. Изучение вариантов гена Р-селектина в зависимости от А561С полиморфизма выявило, что у пациентов с саркоидозом, в отличие от пациентов с узловой эритемой, обусловленной другими заболеваниями, и контрольной группы здоровых лиц, практически не встречается носительство аллеля С.

Идиопатическая узловатая эритема крайне редка. Вместе с тем установить ее этиологию при первом обследовании бывает крайне сложно, что подчеркивает необходимость длительного наблюдения за подобными пациентами.

Причину увеличения СОЭ, особенно длительно существующего, также не всегда удается установить быстро. В этой ситуации следует особое внимание обращать на сопутствующие изменения периферической крови — так, наличие анемии и тромбоцитоза требует исключения злокачественной опухоли, анемия в сочетании с лейкоцитозом — заболевания системы крови. Раннее выявление гемобластозов и опухолей лимфатической системы в настоящее время особенно актуально, поскольку своевременное лечение (лучевая терапия, химиотерапия, трансплантация костного мозга, в последние годы ставшая доступной значительному числу больных) позволяет значительно улучшить прогноз, приближая продолжительность жизни этих пациентов к общей популяции.

Безусловно, необходимо тщательное сопоставление изменений периферической крови и увеличения СОЭ с клиническими данными — прогрессирующей потерей массы тела, лихорадкой, присоединяющимися тромбозами и тромбоэмболиями. Для выявления висцеральной опухоли желательнее максимально рано использовать визуализирующие, прежде всего эндоскопические, методы исследования, а также магнитно-резонансную, компьютерную или позитронно-эмиссионную томографию. Роль эндоскопических методов особенно велика в раннем обнаружении злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта (рак желудка, толстой кишки), широко распространенных в популяции. Массовая диспансеризация населения с регулярным использованием эндоскопических методов обследования, как показывает опыт некоторых развитых стран (Япония) и отечественных медицинских учреждений, позволяет добиться значительного снижения смертности от названных злокачественных опухолей: прогноз может быть радикально изменен при диагностике так называемой опухоли *in situ*.

Особое значение приобретает своевременное выделение так называемых предраковых состояний, а также устранение известных факторов риска развития злокачественных опухолей, особенно четко установленных в отношении рака легкого, желудка и толстой кишки. Коррекция многих факторов риска достигается за счет рационального воздействия на образ жизни — отказа от курения, минимизации

потребления алкоголя, существенного увеличения содержания пищевых волокон в пищевом рационе.

Ранним, иногда намного опережающим специфические «органные» признаки злокачественной опухоли, нередко становится паранеопластический синдром (табл. 3). Паранеопластические проявления разнообразны: наиболее часто встречаются лихорадка, мигрирующий тромбофлебит, изменения пальцев по типу барабанных палочек, синдром Рейно, нефротический синдром, лейкомоидные реакции, гиперурикемия, дерматомиозит и ревматоидный артрит, а также эндокринные маски, амилоидоз, полинейропатии. Указанные паранеопластические реакции могут быть обусловлены различными опухолями, но прежде всего опухолями почки (почечно-клеточный рак занимает одно из ведущих мест среди причин лихорадки неясного генеза) и бронхогенным раком (эти опухоли неслучайно называют опухолями интернистов), а также опухолями поджелудочной железы, печени, толстой кишки, лимфомами (лимфогранулематоз, неходжкинская лимфома), гемобластозами.

Таблица 3. Клинические варианты паранеопластических реакций

Варианты	Примеры
Изолированные (моносимптомные и моносиндромные)	Лихорадка Симптом «барабанных палочек» и «часовых стекол» Тромбофлебит Труссо Узловатая эритема Панникулит Крапивница Нефротический синдром Синдром Рейно Лейкемоидная реакция Эозинофилия Гемолитическая анемия Тромбоцитопеническая пурпура Гиперурикемия Миалгии
Системные	Дерматомиозит/полимиозит Ревматоидный артрит Геморрагический васкулит Склеродермия Системная красная волчанка Полисерозиты Амилоидоз Эндокринопатии Тиреоидит Хашимото Нейропатии

Важно иметь в виду, что паранеопластические проявления не зависят от размеров опухоли и могут определять ее клиническую картину в течение длительного периода. Механизм развития паранеопластических реакций до конца неясен. В их формировании могут играть роль антигены, продуцируемые в ответ на появление опухолевых клеток и тем самым индуцирующие иммунопатологические реакции. Своевременное удаление опухоли, как правило, приводит к полному исчезновению паранеопластического синдрома.

Паранеопластические реакции могут полностью воспроизводить системные заболевания, и клинический дебют их у пожилых всегда требует целенаправленного поиска злокачественной опухоли. Хорошо известны описания паранеопластического ревматоидного артрита, системной склеродермии, системной красной волчанки; одной из самых частых системных масок злокачественной опухоли является дерматомиозит. Среди обследованных J.M. Bonnetblanc и соавт. (1990) 118 больных дерматомиозитом связь его со злокачественной опухолью удалось обнаружить у 28% из них; в другой серии наблюдений, включавшей 130 пациентов (A. Mebazaa et al.), в 15,4% случаев дерматомиозит оказался паранеопластическим.

Паранеопластический дерматомиозит может сопутствовать раку желудка, тела матки, почечно-клеточному раку, гепатоцеллюлярной карциноме, лейкозам и неходжкинским лимфомам, а также кожным меланомам. Наиболее четко продемонстрирована связь дерматомиозита со злокачественными опухолями шеи и груди, локализующимися в верхних дыхательных путях, средостении, легком, а также раком молочной железы. Мы наблюдали развитие тяжелого дерматомиозита, сопровождавшегося также вовлечением мышц глотки с последующими нарушениями акта глотания, у женщины 42 лет. Дерматомиозит был рефрактерным к обычно эффективному при идиопатической форме этого заболевания кортикостероидам в больших дозах. Детальное обследование пациентки выявило злокачественную опухоль левой молочной железы, и после мастэктомии признаки дерматомиозита быстро исчезли. Спустя несколько лет пациентка отметила повторное появление нарастающей мышечной слабости, при госпитализации в нашу клинику был констатирован рецидив опухоли в правой молочной железе. У другой больной с опухолью молочной железы дерматомиозит сопровождался развитием фиброзирующего альвеолита; на стадии изменений по типу «матового стекла» после мастэктомии был отмечен полный регресс описанных легочных проявлений.

Показано, что паранеопластическая природа дерматомиозита наиболее вероятна при дебюте заболевания в возрасте старше 45 лет, особенно у мужчин. Понятна необходимость длительного наблюдения за больными дерматомиозитом и повторного обследования их с целью поиска очага злокачественной опухоли, тем более что часто применяемые кортикостероиды и цитостатики, как правило, ускоряют ее рост. Возможность установления паранеопластического происхождения дерматомиозита наиболее реальна в первые два года болезни. Если признаки злокачественной опухоли в течение данного периода не обнаружены, то в дальнейшем дерматомиозит можно считать идиопатическим. Следует подчеркнуть, что от паранеопластического дерматомиозита, учитывая его резистентность к иммунодепрессантам, больной может погибнуть значительно раньше, чем непосредственно от злокачественной опухоли.

Идентифицированы некоторые особенности, позволяющие заподозрить паранеопластическое происхождение дерматомиозита, — это прежде всего отсутствие признаков антисинтетазного синдрома (анти-Jo-антител), характерных для первичного варианта болезни, а также так называемый амиопатический вариант течения. Он характеризуется выраженным повышением сывороточной активности креатинфосфокиназы (КФК) при клинически очень умеренных, а иногда и полностью отсутствующих жалобах, указывающих на поражение мышц. Подчеркнем еще раз, что для паранеопластического дерматомиозита, как и для других систем-

ных масок злокачественных опухолей, характерно отсутствие ожидаемого ответа на иммунодепрессанты. Поэтому малая эффективность кортикостероидов и цитостатиков наряду с уже упоминавшимся началом болезни в пожилом возрасте всегда требует исключения паранеопластической природы системного заболевания. Связь его со злокачественной опухолью следует подозревать и при отсутствии типичных патологических иммунологических феноменов — анти-Jo-антител при дерматомиозите, ревматоидного фактора при ревматоидном артрите.

Универсальной паранеопластической реакцией является склонность к тромбозам и тромбоэмболиям, занимающая одно из ведущих мест в структуре причин смерти онкологических больных. Впервые описанный знаменитым А. Trussaud мигрирующий тромбофлебит при раке желудка в дальнейшем был дополнен опытом наблюдения за большими группами пациентов со злокачественными опухолями, показавшим необходимость назначения им антикоагулянтов. В формировании паранеопластической тромбофилии играют роль продуцируемые опухолью факторы, активирующие компоненты свороточного и/или эндотелий-зависимого звена гемостаза, а также нередко сопутствующие неопластическому процессу антитела к кардиолипину, обуславливающие развитие вторичного (паранеопластического) антифосфолипидного синдрома. При некоторых злокачественных опухолях (рак яичников, рак молочной железы) к тромбозам и тромбоэмболиям предрасполагает гипергомоцистеинемия (также паранеопластического генеза).

Идентифицированы клинические особенности, позволяющие заподозрить паранеопластическую природу тромботических и тромбоэмболических осложнений (табл. 4). Среди них особое значение имеет атипичная локализация венозных тромбозов и тромбофлебитов, возникающих при отсутствии явных предрасполагающих состояний, например, варикозной болезни вен. В нашей клинике у 52-летнего больного гепатоцеллюлярной карциномой был отмечен рецидивирующий тромбофлебит вен предплечий, в дальнейшем были вовлечены вены голени (более часто встречающаяся локализация), а также отмечен эпизод тромбоэмболии субсегментарной ветви легочной артерии. Несмотря на очевидную необходимость назначения подобным больным антикоагулянтов (низкомолекулярные гепарины, аспирин), радикальное устранение тромбофилии, как и других паранеопластических проявлений, возможно только при удалении опухолевого очага.

Таблица 4. Признаки, указывающие на паранеопластическое происхождение тромбоза и тромбофлебита

Признак	Описание
Локализация	Одновременные (или последовательные) артериальные и венозные тромбозы Атипичная локализация (вены плеча, предплечья, малого таза, передней грудной стенки, живота)
Клинические особенности	Мигрирующий характер Склонность к рецидивированию Выраженный болевой синдром
Ответ на лечение	Низкая эффективность антикоагулянтов Потребность в наркотических анальгетиках в связи с выраженностью боли при тромбофлебите

Как и системные признаки, органичные паранеопластические проявления разнообразны. Кожные маски злокачественной опухоли включают узловатую эритему, сосудистую пурпуру, плоский лишай, пузырьчатку и панникулит. Хорошо известны варианты паранеопластического поражения почек (прежде всего паранеопластический нефротический синдром), рассчитывать на устранение которых можно только при своевременном начале лечения самой злокачественной опухоли. Еще Е.М. Тареев отмечал (1983): «Лишь в последнее время обращено внимание на поражение почек — гломерулонефрит или амилоидоз — при злокачественных новообразованиях... в ряде случаев с обнаружением в почках иммунных комплексов с опухолевым антигеном, причем радикальная операция приводила к ликвидации почечной патологии». Одной из самых частых форм поражения почечных клубочков является мембранозная нефропатия, проявляющаяся чаще нефротическим синдромом при умеренных (или полностью отсутствующих) изменениях мочевого осадка. Появление ее признаков у пожилого всегда диктует необходимость поиска злокачественной опухоли. Реже паранеопластический нефротический синдром может быть обусловлен фокально-сегментарным гломерулосклерозом, но также амилоидозом, который в нашей клинике был диагностирован у двух больных почечно-клеточным раком. Удаление пораженной опухоли почки у одного из них сопровождалось быстрым исчезновением «большой» протеинурии, в дальнейшем не рецидивировавшей, и стабилизацией почечной функции. Это могло указывать на постепенную резорбцию амилоидных масс в контралатеральной почке. Второй пациент погиб от множественных метастазов опухоли, с которыми он поступил в клинику.

Злокачественной опухоли нередко сопутствуют различные канальцевые нарушения, иногда развернутый синдром Фанкони. Следует подчеркнуть, что синдром Фанкони у взрослого почти всегда вторичен, и среди самых частых его причин фигурируют именно злокачественные опухоли.

Установить паранеопластическую природу тех или иных клинических проявлений не всегда легко. Необходимо тем не менее иметь в виду, что они не являются казуистикой, и лучшим доказательством связи этих симптомов со злокачественной опухолью является их полный регресс при своевременном удалении опухолевого очага и/или его успешном химиотерапевтическом лечении.

Различные неспецифические проявления характерны также для туберкулеза, и с учетом роста его распространенности можно ожидать увеличения их частоты в ближайшие годы. Паратуберкулезные маски могут имитировать системную красную волчанку, склеродермию, дерматомиозит, особенно ревматоидный артрит (туберкулезный ревматизм Понсе, названный Е.М. Тареевым «ревматоидом Понсе» — своеобразная маска хронически текущего первичного туберкулеза). Хорошо известны гематологические проявления туберкулеза: увеличение СОЭ, умеренный лейкоцитоз, иногда лейкомоидные реакции, кожные проявления (узловатая эритема). Паратуберкулезное поражение почек, развивающееся при отсутствии *Mycobacteria tuberculosis* непосредственно в почечной ткани, представлено хроническим гломерулонефритом, как правило, малосимптомным поражением почечного тубулоинтерстиция и вторичным амилоидозом, особенно частым в первой половине XX века, но сохраняющим свое значение и в настоя-

щее время. Развитие методов противотуберкулезной терапии существенно дополнило клиническую картину туберкулеза разнообразными лекарственными реакциями — лейкопениями, иногда достигающими степени агранулоцитоза, нефритом, гепатитом и вторичной подагрой. Имелись также варианты, полностью воспроизводящие системные заболевания, прежде всего системную красную волчанку, индуцированную изониазидом и реже этамбутолом и рифампицином. О возможности наличия туберкулеза следует помнить практически всегда, тем более что это заболевание в настоящее время встречается у лиц, относящихся к различным возрастным и социальным группам.

Инфекции — лидер среди этиологических факторов внутренних болезней

Среди современных этиологических факторов внутренних болезней важное место, как и раньше, принадлежит бактериальной инфекции, в том числе туберкулезной, хламидийной, микоплазменной, легионеллезной. Спектр возможных этиологических факторов инфекционной природы продолжает постоянно расширяться: так, в течение последнего десятилетия была идентифицирована бактерия *Tropheryma whippelii* — причина интестинальной липодистрофии (болезни Уиппла), протокол лечения которой сегодня подразумевает назначение прежде всего антибактериальных препаратов. Наряду с поражением кишечника среди внекишечных проявлений болезни Уиппла заслуживают внимания лихорадка, суставной синдром и эндокардит, при котором возбудителя удается обнаружить непосредственно на сердечных клапанах.

Хорошо известно, что первые публикации В. Marshall и D. Warren, демонстрировавшие возможность участия инфекционного агента в развитии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, были восприняты с большим сомнением. Сегодня обследование на инфицированность *Helicobacter pylori* — обязательная составляющая обследования пациентов, страдающих этим заболеванием. При выявлении признаков наличия этого микроорганизма обязательна антибактериальная терапия. Открытие *Helicobacter pylori* заслуженно отмечено Нобелевской премией по медицине.

В середине 1970-х годов в некоторых штатах США было отмечено увеличение частоты суставного синдрома, возникавшего преимущественно у жителей сельской местности, особенно у детей. У этого заболевания, расцененного поначалу как своеобразный вариант серонегативного ревматоидного артрита, в дальнейшем были выделены черты, указывающие на его инфекционное происхождение и, более того, природную очаговость. Несколько позже были идентифицированы возбудители — микроорганизмы рода *Borrelia*, представители которого обуславливают развитие рецидивирующего поражения суставов, мигрирующей кожной эритемы и вовлечения других органов, в том числе центральной нервной системы (табл. 5). Эти поражения, объединенные термином «Лаймская болезнь», названные так по имени американского города, в окрестностях которого были зарегистрированы первые массовые случаи заболевания.

Таблица 5. Клинические признаки Лаймской болезни

Проявления	Описание
Кожные	<p>Мигрирующая эритема Эритема размером ≥ 5 см, с очагом просветления в центре, существующая несколько недель после укуса, мигрирующая; может сопровождаться лихорадкой с суставным синдромом</p> <p>Боррелиозная лимфоцитома Безболезненный багрово-красный узел на мочке уха, мошонке или соске молочной железы, представляющий инфильтрат из В-лимфоцитов</p> <p>Хронический атрофический акродерматит Красные участки атрофии на разгибательной поверхности конечностей, иногда с отеком</p>
Поражение сердца	<p>Кардит Остро возникающая атриовентрикулярная блокада II—III степени, как правило, быстро исчезающая под действием антибактериальных препаратов; возможен миоперикардит</p>
Поражение нервной системы	<p>Стадия II (недели от начала заболевания) Поражение VII пары черепно-мозговых нервов Лимфоцитарный менингит Радикулоневрит</p> <p>Стадия III (месяцы от начала заболевания) Периферическая нейропатия Энцефалопатия Энцефаломиелит</p>
Поражение суставов и мышц	<p>Суставной синдром Рецидивирующие атаки артрита с отеком и болью в суставах, чаще всего поражаются коленные суставы</p> <p>Поражение мышц Умеренно выраженная преходящая симметричная мышечная слабость</p>

Наряду с *Borrelia burgdoferi*, являющейся возбудителем заболевания в США и Европе, известны также *Borrelia afzelii* и *Borrelia garinii*, встречающиеся только в европейских странах, а также в Японии, Северной и Южной Корее. В последние годы активно изучают роль нового серотипа *Borrelia* (DN127). Он является причиной особого варианта поражения кожи — так называемой боррелиозной лимфоцитомы — у жителей Словении (один из наиболее активных очагов Лаймской болезни в Европе). В США его наличие установлено только у клещей-переносчиков.

Переносчики Лаймской болезни — клещи рода *Ixodes*. Заражение происходит при укусе нимфы (*Ixodes scapularis*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes pacificus*) или взрослой особи (*Ixodes persulcatus* — основной переносчик возбудителя Лаймской болезни на территории нашей страны). Течение заболевания имеет географические особенности: для жителей Евразии характерны более продолжительное (2–6 нед) существование мигрирующей эритемы с типичным светлым пятном в центре кожного элемента, образование кожной боррелиозной лимфоцитомы и относительная редкость системных проявлений, в том числе артрита. В отличие от США

более 80% пациентов, страдающих Лаймской болезнью, проживающих в странах Европы, являются серонегативными, что затрудняет ее своевременное распознавание, а присоединяющиеся поздние неврологические признаки (слабость, быстрая утомляемость и сонливость, выраженное снижение работоспособности) обуславливают длительное и часто малоуспешное лечение их неврологами по поводу так называемого синдрома хронической усталости.

Следует подчеркнуть, что Лаймская болезнь широко распространена, но многие ее случаи остаются нераспознанными. Эффективность антибактериальной терапии существенно выше именно на ранних стадиях болезни. Поздние проявления Лаймской болезни требуют длительного курса лечения антибактериальными препаратами (обычно парентерально). В очагах Лаймской болезни, к которым относят в настоящее время и некоторые районы Московской области, большое значение имеют меры первичной профилактики. К их числу относят информирование населения о Лаймской болезни и порядке действий при укусе клеща. Продолжаются попытки создания вакцины против Лаймской болезни (антигена к поверхностному антигену *Borrelia burgdorferi*); накоплен определенный опыт применения ее в отношении природных резервуаров заболевания – парнокопытных, грызунов и собак. Активно изучаются генетические маркеры предрасположенности к Лаймской болезни, среди вероятных называют некоторые члены семейства генов HLA. Ранняя диагностика Лаймской болезни и своевременно начатое лечение позволяют радикально изменить судьбу больных, иногда длительно наблюдающихся у ревматологов, неврологов и при отсутствии истинного диагноза получающих заведомо малоэффективную терапию.

При обсуждении инфекционной этиологии внутренних болезней приоритеты все больше меняются в пользу различных групп вирусов – например, гепатита В (HBV), С (HCV), D (HDV), цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр. Индуцированное гепатотропными вирусами поражение печени характеризуется высокой вероятностью возникновения гепатоцеллюлярной карциномы, риск развития которой особенно повышается, как это установлено в настоящее время, при сочетании с алкоголем.

Вирусы гепатита могут быть причиной развития внепеченочных клинических проявлений, полностью идентичных симптомам многих внутренних заболеваний. Так, установлена большая частота обнаружения маркеров вируса гепатита В у больных узелковым полиартериитом. Развитие внепеченочных проявлений HBV- и HCV-инфекции не всегда совпадает с выраженной активностью печеночного процесса, но их обнаружение в любом случае должно заставлять в качестве причинного фактора предполагать наличие вирусов гепатита и искать их маркеры (подробнее данная проблема обсуждена в лекции «Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов»).

Все большую роль в структуре причин смерти больных, находящихся в стационарах, особенно в отделениях интенсивной терапии и реанимации, приобретают нозокомиальные (внутрибольничные) инфекции. Штаммы их возбудителей характеризуются устойчивостью к подавляющему большинству классов антибактериальных препаратов и возможностью персистировать вопреки мощным средствам дезинфекции. **Для больных, которые находятся на инвазивной искусственной вентиляции легких, большую опасность представляют так назы-**

ваемые вентилятор-ассоциированные пневмонии. Они способствуют усугублению дыхательной недостаточности и приводят к смерти больных, несмотря на адекватную респираторную поддержку. Среди возбудителей нозокомиальных инфекций не менее 30% приходится на долю так называемых метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA). В отношении MRSA эффективны только представители группы гликопептидов (ванкомицин), назначение которых нередко бывает лимитировано свойственной пациентам, длительно находящимся в отделениях интенсивной терапии и реанимации, полиорганной (почечной, печеночной) недостаточностью. В последние годы уже идентифицированы штаммы MRSA, частично или полностью резистентные к ванкомицину; в подобных ситуациях считают обоснованным применение рифампицина, ко-тримоксазола и линезолида, нередко в комбинациях.

Одной из определяющих черт инфекционного процесса у лиц со скомпрометированной иммунной системой сегодня является большая частота микст-инфекций — бактериальных, вирусных, грибковых. Вероятность неблагоприятного исхода при подобных сочетаниях значительно возрастает, особенно у лиц, злоупотребляющих алкоголем, наркоманов, ВИЧ-инфицированных. Лечение микст-инфекций почти всегда подразумевает комбинацию антибактериальных, противогрибковых и нередко противовирусных препаратов.

При огромном интересе к инфекционному происхождению заболеваний поиск инфекционной этиологии некоторых из них оказался безуспешным. Так, не удалось установить связь с микобактериальной и другой инфекцией для саркоидоза и болезни Крона, несмотря на кажущееся сходство их морфологического субстрата с туберкулезной гранулемой. Несмотря на то что серологические признаки и даже фрагменты ДНК *Mycobacteria tuberculosis* обнаруживали у больных саркоидозом, неоднократные попытки воспроизведения туберкулезной инфекции с использованием полученного от них биологического материала (в том числе гомогената ткани вовлеченных лимфатических узлов) были безрезультатными. Противотуберкулезная терапия также не оказывала влияния на течение саркоидоза и болезни Крона. В связи с этим туберкулезную теорию происхождения названных гранулематозных заболеваний можно считать опровергнутой. Но нельзя полностью исключить, что эти заболевания представляют особую форму иммунного ответа на ранее существовавшую инфекцию, для дальнейшего развития которого постоянное присутствие *Mycobacteria tuberculosis* в организме не обязательно — гипотеза *hit and run* («удар и обращение в бегство»).

Вызывают определенные разочарования результаты исследований, целью которых было обоснование этиологической роли инфекций в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. Несмотря на то что в отдельных исследованиях была продемонстрирована высокая частота маркеров инфицирования *Chlamydia pneumoniae* у больных различными формами ишемической болезни сердца, а также возможность обнаружения этих микроорганизмов непосредственно в атеросклеротических бляшках (в том числе уязвимых — субстрате острого коронарного синдрома), связь хламидийной инфекции с атеросклерозом не удалось подтвердить ни эпидемиологически, ни в экспериментальных работах. Назначение антибактериальных препаратов, высоко эффективных в

отношении *Chlamydia pneumoniae*, например, гатифлоксацина, не оказывало заметного влияния на течение ишемической болезни сердца и не способствовало снижению риска осложнений при острых коронарных синдромах. Пока не подтверждают инфекционную теорию атеросклероза и данные, полученные в исследованиях, в которых изучалась роль *Helicobacter pylori*, цитомегаловируса и герпес-вирусов.

Инфекционные агенты, таким образом, продолжают сохранять одну из лидирующих позиций среди этиологических факторов внутренних болезней. Идентификация их роли тем более привлекательна, поскольку почти всегда открывает перспективы для методов лечения, позволяющих полностью устранить причину и, следовательно, само заболевание.

Алкоголь, лекарства и экологические воздействия — универсальные этиологические факторы

Среди неинфекционных причин многообразных висцеральных поражений сегодня сохраняет большое значение алкоголь — кроме безусловной роли его в возникновении хронической прогрессирующей болезни печени (стеатоз с фиброзом, острый и хронический гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома) доказана этиологическая роль алкоголя в поражении сердца (алкогольная болезнь сердца с тяжелой застойной сердечной недостаточностью, различными аритмиями, квазиишемическим синдромом), почек (чаще гематурический, но иногда нефротический, а также быстро прогрессирующий вариант гломеруло-нефрита), поджелудочной железы (синдром нарушенного всасывания, сахарный диабет). Важную роль обсуждаемого этиологического фактора отчетливо подтверждает положительная клиническая динамика при стойком отказе от алкоголя, в том числе при тяжелых вариантах висцеральных поражений.

Установить этиологическую роль алкоголя в развитии того или иного варианта поражения внутренних органов бывает достаточно сложно, поскольку больные, а нередко и их родственники склонны скрывать факт злоупотребления алкогольными напитками. Следует специально подчеркнуть, что «большая» алкогольная болезнь или хроническая алкогольная интоксикация подразумевает преимущественно вовлечение внутренних органов и, как правило, без выраженных характерных изменений личности, сопутствующих понятию «алкоголизм». Даже страдающая тяжелым, связанным с хроническим злоупотреблением алкоголя, поражением печени, сердца, обменными нарушениями — сахарным диабетом, подагрой, подобные пациенты длительное время остаются полностью работоспособными.

В подобных ситуациях особую актуальность приобретает раннее распознавание «большой» алкогольной болезни, которое становится возможным при тщательном выявлении и анализе косвенных маркеров злоупотребления алкоголем: контрактуры Дюшоитрена, «печеночных» ладоней (гиперемия областей тенара и гипотенара), гигантского паротита, расширения сосудистой сети в области лица и шеи (симптом «просвечивающей денежной банкноты»), не объяснимых другими причинами гинекомастии, потливости. Четко установлены и лабо-

раторные маркеры злоупотребления алкоголем: увеличение сывороточной активности γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТ), гиперурикемия, макроцитарная анемия и повышение концентрации дисалиотрансферрина в крови. Наряду с хорошо известным синдромом праздничного сердца, характеризующимся пароксизмальными наджелудочковыми нарушениями ритма сердца, возникающими непосредственно после алкогольного эксцесса и обычно плохо переносимыми больными, алкоголь является одним из ведущих в популяции провокаторов пароксизмальной мерцательной аритмии. Злоупотребление алкоголем следует также подозревать во всех случаях дилатационного поражения миокарда, когда его бывает трудно связать с ишемической болезнью сердца или тяжелой артериальной гипертонией, тем более что, в отличие от истинной дилатационной кардиомиопатии, застойный вариант алкогольного поражения миокарда нередко полностью обратим при своевременном и полном устранении провоцирующего фактора.

Еще одна группа потенциальных этиологических факторов — факторы окружающей среды, например свинец. Ряд случаев заболеваний артериальной гипертонией и хроническим нефритом, как и раньше, по-видимому, можно связать с воздействием свинца, содержание которого в почве, грунтовых водах и больших водоемах в ряде регионов значительно превышает допустимое. В последнее время к свинцу как причине висцеральных заболеваний добавляется кадмий, мишенью действия которого является прежде всего почечный тубулоинтерстиций. Формирование поражения почек, в том числе стойкое ухудшение их функции, при субклинической интоксикации кадмием или свинцом, может происходить и при отсутствии типичных клинических признаков, в том числе «свинцовых колик», что затрудняет своевременное выявление этого варианта поражения почек. Следует обращать особое внимание на ранний клинический маркер вовлечения почечного тубулоинтерстиция — артериальную гипертонию, обнаруженную нами более чем у половины из 596 обследованных рабочих цеха керамических красок и эмалей, продолжительное время непосредственно контактировавших со свинцом и кадмием, входившими в состав смесей, которые используются для окраски фарфоровой и керамической посуды. Дополнительным признаком субклинической интоксикации свинцом была часто встречающаяся в этой группе гиперурикемия.

Лекарственная этиология заболеваний по-прежнему заслуживает особого внимания. Хорошо известна основная триада лекарственной непереносимости — дерматит, лихорадка, агранулоцитоз, а также крапивница и астматический синдром как проявления лекарственной аллергии. К ним следует добавить геморрагический васкулит, узловатую эритему, панникулит. Но сегодня приобретает особое значение проблема лекарственной этиологии висцеральных поражений в условиях длительного (часто пожизненного) применения лекарственных препаратов — антигипертензивных, антиаритмических, противосудорожных, психотропных, обезболивающих и т.п. Е.М. Тареев всегда подчеркивал универсальный характер лекарственной этиологии, возможной имитации лекарствами практически любой болезни, в том числе развернутой многосистемной типа системной красной волчанки (например, в ответ на введение гидралазина или новокаинамида), узелкового полиартериита (сульфаниламида), хронического активного гепатита с системными проявлениями (метилдопа, нитрофураны, изониазид), фиброзирующего альвеолита (амиодарон, нитрофураны, цитостатики).

Сегодня, например, известно около 150 медикаментов, которые могут вызвать прогрессирующий фиброз легких (фиброзирующий альвеолит), среди которых следует прежде всего назвать амиодарон и D-пеницилламин. Знание возможности постепенного развития пневмофиброза под влиянием указанных препаратов обязательно для кардиологов, ревматологов, психиатров и многих других специалистов, особенно пульмонологов и фтизиатров. Первые описания поражения легочного интерстиция, обусловленные амиодароном, появились в начале 1980-х годов*.

Ведущей жалобой большинства больных была нарастающая одышка, постепенно ограничивавшая переносимость физических нагрузок. В дальнейшем были идентифицированы варианты амиодаронового легкого — остро возникающий альвеолит, встречающийся нечасто и развивающийся в короткие сроки с момента начала приема амиодарона и более распространенный медленно прогрессирующий диффузный интерстициальный фиброз. В провокации альвеолита, индуцированного амиодароном, существенное значение имеет большая доза препарата, в то время как обусловленный его приемом диффузный интерстициальный фиброз связывают с длительностью использования препарата.

В целом частота амиодарон-индуцированного легочного поражения не превышает 5–6% среди всех пациентов, принимавших этот препарат. Развитие его связывают с повреждением амиодароном и его токсичным метаболитом (N-дезэтиламиодарон) митохондриальных мембран альвеолярных макрофагов и нереснитчатых эпителиоцитов бронхиол (клеток Клара). Кроме того, N-дезэтиламиодарон способен активировать процессы миграции нейтрофилов и лимфоцитов в легочный интерстиций.

Показано, что «амиодароновое легкое» развивается чаще у пожилых, подавляющее большинство случаев его развития приходится на первые 12 мес приема препарата. Как правило, легочный интерстициальный процесс полностью регрессирует после отмены препарата. Опыт применения в этой ситуации кортикостероидов, блокаторов рецепторов ангиотензина II и блокатора экспрессии трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) пирфенидона пока ограничен только экспериментальными моделями. Риск поражения легких, очевидно, не следует рассматривать как повод для изъятия амиодарона из клинической практики, тем более что этот препарат является одним из наиболее эффективных и, кроме того, его использование в наибольшей степени среди всех антиаритмических средств обосновано с точки зрения положительного влияния на прогноз. Тем не менее необходимо помнить о возможности развития амиодаронового легкого, регулярно обследуя больных, получающих амиодарон, с целью возможно более раннего выявления его признаков.

Лекарства, алкоголь и экологические воздействия, воспроизводя различные клинические варианты поражения многих внутренних органов, могут с полным правом претендовать на роль универсальных этиологических факторов. Их своевременное выявление и устранение всегда необходимы, поскольку, как правило, способствуют полному регрессу соответствующих симптомов.

* Gefter W.B., Epstein D.M., Pietra G.G., Miller W.T. Lung disease caused by amiodarone, a new antiarrhythmic agent // Radiology. 1983; 147: 339–344.

Генетические факторы в этиологии внутренних болезней: не только теоретический интерес

Становятся реальными попытки выявлять генетическую природу висцеральных поражений. К таким ситуациям относится, например, **болезнь Вильсона—Коновалова**. Наша клиника обладает 25-летним опытом наблюдения за более чем 80 пациентами, страдавшими преимущественно абдоминальной формой этой болезни (одновременное с печеночным процессом поражение центральной нервной системы выявлено у 10 из них). В подавляющем большинстве они поступали в клинику с картиной далеко зашедшего цирроза печени, часто с тяжелым отечно-асцитическим синдромом и еще более частыми признаками печеночно-клеточной недостаточности. Правильный диагноз, подтвержденный обнаружением кольца Кайзера—Флейшера, низким уровнем плазменного церулоплазмينا и высокой суточной экскрецией меди с мочой, а у части больных и семейным анамнезом (смерть родственников от болезни печени, часто неуточненной, в раннем возрасте), позволил резко изменить к лучшему ранее безнадежный прогноз большинства этих больных. Примерно у 85% пациентов с помощью специальной медь-элиминирующей терапии (D-пеницилламин, купренил) удалось полностью ликвидировать признаки печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии, полностью вернув хорошее качество жизни. Подавляющее большинство больных, наблюдающихся в нашей клинике, продолжают получать D-пеницилламин, лишь пятерым потребовалась ортотопическая трансплантация печени.

Гипертрофическая кардиомиопатия — заболевание, характеризующееся гипертрофией миокарда левого (реже — правого) желудочка, как правило, асимметричной. Классический обструктивный вариант, при котором гипертрофия верхней части межжелудочковой перегородки обуславливает гемодинамически значимое препятствие кровотоку в выходном тракте левого желудочка, в настоящее время дополнен вариантами с другой локализацией процесса (верхушка, боковая и задняя стенки левого желудочка). Даже при отсутствии обструкции выходного тракта левого желудочка многие больные гипертрофической кардиомиопатией могут погибнуть внезапно вследствие желудочковых нарушений ритма сердца.

Расшифровка генетической природы гипертрофической кардиомиопатии позволила выделить ряд мутаций генов, носительство которых также указывает на высокую вероятность угрожающих жизни аритмий и внезапной смерти (табл. 6). Скрининг на данные генетические детерминанты в настоящее время рекомендуют, по возможности, проводить у всех пациентов, страдающих гипертрофической кардиомиопатией; их носительство является аргументом в пользу профилактического назначения амиодарона, а при наличии клинических маркеров высокого риска — для обсуждения имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Особое значение для больных гипертрофической кардиомиопатией, прежде всего молодых, приобретают рациональные рекомендации, касающиеся физических нагрузок: большинство силовых (анаэробных) видов спорта им, к сожалению, противопоказаны. Аэробные физические нагрузки у части из них возможны, но их режим определяется строго индивидуально и при непосредственном участии кардиолога; в этих ситуациях также желательно проведение генетического исследования.

Таблица 6. Клинические и генетические маркеры высокого риска при гипертрофической кардиомиопатии

Маркеры	Примеры
Клинические	Внезапная смерть в семейном анамнезе Эпизод асистолии, потребовавший реанимации Обмороки Эпизоды желудочковой тахикардии, выявленные при 24-часовом мониторинговании ЭКГ Значительный градиент давления в выходном тракте левого желудочка (> 30 мм рт. ст.) Снижение АД при физической нагрузке
Генетические (указаны измененный продукт гена и локализация мутации)	Тяжелая цепь β -миозина (14q11.2-12) Тропонин Т (1q3) Тропонин I (19q13) α -тропомиозин (15q22)

В основе **болезни Фабри**, описанной в конце XIX века независимо друг от друга Anderson в Германии и Fabry в Великобритании, лежит генетически детерминированная недостаточность α -галактозидазы А, при которой в сосудистом эндотелии, а позднее и в тканях накапливается глоботриаозилцерамид (церамид тригексоид) и близкие к нему гликофинголипиды. Их отложение сопровождается прогрессирующей окклюзией просвета мелких сосудов с развитием тканевой гипоперфузии и ишемии.

Болезнь Фабри наследуется по X-сцепленному рецессивному типу. Болеют преимущественно мужчины. При классическом фенотипе, характеризующемся высокой пенетрантностью гена (локализация — Xq22), активность α -галактозидазы А полностью отсутствует, и заболевание дебютирует в раннем детском возрасте. Наряду с относительно редким доминантным типом возможны более часто встречающиеся рецессивные формы, при которых клинические признаки менее выражены, и подобные больные нередко доживают до взрослого состояния.

При классическом фенотипе, как правило, наблюдают семейные случаи болезни Фабри. Характерны кожные проявления — типичные багрово-синюшные ангиокератомы, а также существенное снижение интенсивности потоотделения и другие признаки, редко встречающиеся при спорадических случаях этого заболевания (*табл. 7*). Больные с классическим фенотипом часто погибают в детском возрасте, в то время как при рецессивной форме болезни Фабри продолжительность жизни значительно увеличивается.

Для спорадических вариантов болезни Фабри поражение кожи менее характерно. Акропарестезии и кризы Фабри, как правило, отсутствуют. Склонность к тромбозам обуславливает большую частоту мозговых инсультов и транзиторных ишемических атак у этих пациентов.

На первый план в клинической картине спорадического варианта болезни Фабри, чаще диагностируемой у взрослых, выступают проявления поражения сердца и почек. Признаки поражения сердца представлены нарушениями сердечного ритма и проводимости, рано развивающейся ишемической болезнью сердца, клапанными пороками (чаще — митральной недостаточностью). Типично утолщение миокарда, формирующееся при нормальных величинах артериального давления и не отличимое при эхокардиографии от гипертрофической кардиомиопатии.

Таблица 7. Проявления болезни Фабри

Система органов	Проявления
Центральная нервная система	Мозговые инсульты/транзиторные ишемические атаки Головокружения
Периферическая нервная система	Акропарестезии Кризисы Фабри Нарушения температурной чувствительности Снижение слуха
Орган зрения	Веретеновидные участки помутнения роговицы Микроангиопатия сетчатки и роговицы со снижением зрения
Кожа	Ангиокератомы Снижение интенсивности потоотделения
Сердечно-сосудистая система	Гипертрофическая кардиомиопатия Хроническая сердечная недостаточность Ранняя ишемическая болезнь сердца Нарушения сердечного ритма и проводимости
Почки	Канальцевые дисфункции Умеренная протеинурия Почечная недостаточность
Желудочно-кишечный тракт	Ишемические кишечные боли Тошнота, рвота Синдром мальабсорбции, диарея
Общие проявления	Депрессия Снижение качества жизни Нарушения социальной адаптации

Утолщение стенок левого желудочка при болезни Фабри обусловлено не только гипертрофией кардиомиоцитов, но и отложением в миокарде гликофинголипидов (псевдогипертрофия). Именно поэтому для поражения сердца при болезни Фабри характерно раннее развитие диастолической дисфункции, что сближает его с инфильтративными поражениями миокарда, относимыми к группе рестриктивных, например, с амилоидозом сердца.

Как и при гипертрофической кардиомиопатии, у пациентов с болезнью Фабри постепенно ухудшается сократимость левого желудочка, что сопровождается его дилатацией. Нередко развивается хроническая сердечная недостаточность, приводящая к смерти пациентов.

Прогноз при болезни Фабри определяется также поражением почек — около 40% больных погибают от уремии. Характерно вовлечение почечного тубулоинтерстиция с аминоацидурией, глюкозурией, снижением концентрационной функции почек, иногда выявляют развернутый синдром Фанкони и протеинурию, преимущественно канальцевую, никогда не достигающую уровня нефротической. Артериальное давление может оставаться нормальным; тяжелая артериальная гипертония не характерна. Прогрессирующий тубулоинтерстициальный фиброз определяет медленно перстающее, но необратимое ухудшение функции почек. У значительной части пациентов с болезнью Фабри поражение почек диагностируют уже на этапе терминальной почечной недостаточности, а маловыраженные предшествующие клинические признаки нефропатии не позволяют детально проследить почечный анамнез.

Клинические проявления болезни Фабри, таким образом, весьма разнообразны (см. табл. 7). Диагноз основывается в большей степени на клинических признаках, но всегда обоснованно его подтверждение с помощью молекулярно-генетического анализа. Он направлен на выявление мутации, обуславливающей недостаточность α -галактозидазы А. Сегодня точный генетический диагноз оказывается очень важным, поскольку получена рекомбинантная α -галактозидаза А, эффективность и безопасность которой уже изучены в клинических исследованиях, продемонстрировавших значительное уменьшение клинических проявлений поражения сердца и улучшение сократимости миокарда левого желудочка при применении препаратов α -галактозидазы А. Эти препараты оказались эффективными в лечении нефропатии при болезни Фабри. Препараты α -галактозидазы А вводят парентерально. Переносимость лечения удовлетворительная, серьезных нежелательных явлений на фоне их применения пока не зарегистрировано. Больным, получающим препараты α -галактозидазы А, не следует назначать амидарон, хлорохин и гентамицин.

Болезнь Фабри — один из самых распространенных гликогенозов, и ранняя клиническая диагностика его имеет не только теоретическое значение, поскольку уже сегодня возможна заместительная терапия препаратами α -галактозидазы А. Применение этих препаратов не только способствует увеличению продолжительности жизни, но и улучшению социальной адаптации больных, которое всегда следует рассматривать как самостоятельную задачу лечения.

Расшифровка генетической природы многих заболеваний, таким образом, сегодня имеет не только теоретическое значение. В ряде ситуаций результаты молекулярно-генетических исследований могут быть использованы для оценки риска осложнений, а также с целью синтеза рекомбинантных продуктов измененных генов, терапия которыми позволяет хотя бы частично устранить признаки некоторых наследственных заболеваний.

Выявление этиологии — залог успеха лечения

Распознавание этиологии — одна из ведущих задач обследования пациента, хотя она далеко не всегда успешно решается. Было сказано о том, что в ряде случаев причиной моноорганных и системных поражений могут быть разнообразные неспецифические реакции, чаще иммунологически обусловленные. Они полностью имитируют известные нозологические формы, возникающие в ответ на туберкулезный или онкологический процессы и объединяемые в паратуберкулезный или паранеопластический синдромы. В значительной части случаев этиологический фактор, инициировав повреждение органов-мишеней, например, иммунокомплексное, в дальнейшем исчезает, и процесс развивается уже независимо от него. В подобной ситуации этиотропное лечение, если оно считается возможным на более раннем этапе болезни, или невозможно вообще, или оказывается мало результативным. Типичным примером является неэффективность антибактериальной терапии при остром постстрептококковом гломерулонефрите.

Выявление большинства этиологических факторов, особенно роли лекарств, алкоголя и внешних средовых воздействий в развитии заболевания, возможно

прежде всего с помощью детального изучения анамнеза, в том числе семейного и тщательного общеклинического обследования. Полученные результаты являются основными аргументами в пользу рационального применения дополнительных методов обследования — инструментальных и лабораторных.

Во многих ситуациях трудно рассчитывать на долгосрочный терапевтический эффект, если клиницист не воздействует на этиологический фактор. Устранение этого фактора само по себе уже нередко приводит к исчезновению большинства признаков заболевания.

Изучение этиологии болезни — наиболее перспективный путь к разработке способов ее профилактики, в том числе первичной. Высокая эффективность этиотропного лечения может быть дополнена рациональным воздействием на обуславливающие обострения заболевания факторы риска и причины, которые иногда могут существенно отличаться от инициального этиологического фактора. Всегда обоснована детализация роли факторов, связанных с образом жизни и способных вызывать многие заболевания, особенно обменные, сами по себе или усугублять течение уже существующих.

Трудности в расшифровке этиологических факторов многих заболеваний понятны и далеко не всегда преодолимы при обследовании конкретного больного. Тем не менее настойчивое стремление к выявлению этиологического фактора остается одним из наиболее достоверных показателей мастерства интерниста.