АСМОК
АССОЦИАЦИЯ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ ПО КАЧЕСТВУ

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РУКОВОДСТВА

ПЕДИАТРИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО
КРАТКОЕ ИЗДАНИЕ

Под редакцией
акад. РАН и РАМН А.А. Баранова

Подготовлено под эгидой
Союза педиатров России
и Ассоциации медицинских обществ по качеству

Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2014

УДК 616-053.2(035.3)
ББК 57.3я81
П24

Краткое издание национального руководства рекомендовано Союзом педиатров России и Ассоциацией медицинских обществ по качеству

П24 **Педиатрия. Национальное руководство. Краткое издание** / под ред. А. А. Баранова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 768 с. : ил.

ISBN 978-5-9704-2787-3

Издание представляет собой сокращенную версию книги «Педиатрия. Национальное руководство», вышедшей в 2009 г. под эгидой Союза педиатров России и Ассоциации медицинских обществ по качеству, и содержит современную и актуальную информацию о ведении хронических больных, питании здорового ребенка, иммунопрофилактике, диагностике и лечении заболеваний крови, суставов, почек и мочевыводящих путей. Представлены базовые принципы оказания помощи при острых состояниях, рассмотрены онкологические заболевания у детей, патология легочной и сердечно-сосудистой системы.

В переработке руководства приняли участие ведущие педиатры. В редакционный совет вошли главные специалисты-эксперты Минздрава России, руководители профессиональных медицинских обществ, академики РАН и РАМН, руководители научно-исследовательских учреждений и медицинских вузов.

Актуальность издания этой книги определяется ограниченным выбором на рынке медицинской литературы отечественных компактных руководств такого уровня для повседневного использования врачами.

Руководство предназначено педиатрам, студентам старших курсов медицинских вузов, интернам, ординаторам и аспирантам.

УДК 616-053.2(035.3)
ББК 57.3я81

Авторы, редакторы и издатели руководства предприняли максимум усилий, чтобы обеспечить точность представленной информации, в том числе дозировок лекарственных средств. Учитывая постоянные изменения, происходящие в медицинской науке, мы рекомендуем уточнять дозы лекарственных средств по соответствующим инструкциям. Пациенты не могут использовать эту информацию для диагностики и самолечения.

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

© Коллектив авторов, 2014
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2014
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», оформление, 2014

ISBN 978-5-9704-2787-3

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие 9

Участники издания 10

Список сокращений и условных обозначений 18

Глава 1. Общие принципы ведения хронического больного. *Румянцев А.Г., Делягин В.М.* 20

Глава 2. Неотложная и скорая догоспитальная помощь детям и подросткам. *Блохин Б.М.* 26

Глава 3. Питание здорового ребенка первого года жизни 30
Естественное вскармливание. *Верещагина Т.Г., Цветкова Л.Н., Чубарова А.И., Филин В.А., Михеева И.Г.* 30
Искусственное и смешанное вскармливание. *Цветкова Л.Н., Дубровская М.И., Чубарова А.И.* 34
Прикорм. *Верещагина Т.Г., Дубровская М.И., Сорвачева Т.Н.* 38
Питание детей в возрасте 1–3 лет. *Цветкова Л.Н., Дубровская М.И., Вартапетова Е.Е.* 44

Глава 4. Иммунопрофилактика. *Авдеева Т.Г., Шамшева О.В.* 51

Глава 5. Болезни нейтрофильных гранулоцитов и лимфатической системы. *Щербина А.Ю., Румянцев С.А.* 64
Первичные наследственные нейтропении 65
Заболевания, обусловленные или сопровождаемые изменением количества лейкоцитов (нейтропении) 68

Глава 6. Болезни эритрона. *Сметанина Н.С., Чернов В.М., Тарасова И.С., Румянцев А.Г.* 76
Железодефицитная анемия 81
Мегалобластные анемии 89
Наследственные гемолитические анемии 95
Приобретенные гемолитические анемии 112

Глава 7. Патология гемостаза. *Донюш Е.К., Румянцев А.Г.* 122
Гемофилия 122
Тромбофилия 133
Заболевания тромбоцитов 138

Глава 8. Ювенильный ревматоидный артрит. *Алексеева Е.И., Бзарова Т.М.* 156

Глава 9. Реактивный артрит. *Алексеева Е.И., Чистякова Е.Г.* 177

Глава 10. Васкулиты. *Лыскина Г.А.* 196
Системные васкулиты 196
Ювенильные системные васкулиты 197

Глава 11. Системная красная волчанка.
Подчерняева Н.С. 222

Глава 12. Ювенильный дерматомиозит.
Лыскина Г.А. 250

Глава 13. Ювенильная системная склеродермия.
Осминина М.К. 262

Глава 14. Острый постстрептококковый гломерулонефрит. *Длин В.В.* 277

Глава 15. Хронический гломерулонефрит. *Приходина Л.С.* 282

Глава 16. Наследственные тубулопатии. *Игнатова М.С.* 291
Болезнь де Тони–Дебре–Франкони 293

Глава 17. Острая почечная недостаточность.
Чугунова О.Л., Зверев Д.В., Эмирова Х.М. 299

Глава 18. Хроническая почечная недостаточность.
Чугунова О.Л., Зверев Д.В., Эмирова Х.М., Длин В.В. 311

Глава 19. Мочекаменная болезнь. *Длин В.В., Османов И.М.* 321
Инфекция мочевой системы у детей. *Коровина Н.А., Горяйнова А.Н.* 327

Глава 20. Заболевания пищевода 337
Пороки развития пищевода. *Дубровская М.И., Корниенко Е.А., Луппова Н.Е.* 337
Ахалазия пищевода. *Дубровская М.И., Корниенко Е.А., Луппова Н.Е.* 340
Дискинезии пищевода. *Дубровская М.И., Корниенко Е.А., Луппова Н.Е.* 342
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. *Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е.* 343

Глава 21. Хронический гастрит и гастродуоденит у детей.
Цветкова Л.Н., Мельникова И.Ю., Новикова В.П. 352

Глава 22. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. *Цветкова Л.Н., Мельникова И.Ю., Бельмер С.В.* 365

Глава 23. Болезни поджелудочной железы.
Римарчук Г.В., Мельникова И.Ю. 376
Пороки развития поджелудочной железы 376
Хронический панкреатит у детей 381

Глава 24. Воспалительные заболевания кишечника.
Шумилов П.В. 393

Глава 25. Синдром раздраженного кишечника.
Мухина Ю.Г., Дубровская М.И., Шумилов П.В. 401

Глава 26. Лихорадочные состояния. *Блохин Б.М., Копылева О.Д.* 406

Глава 27. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. *Блохин Б.М., Неудахин Е.В., Школьникова М.А.* 410
Острая сердечная недостаточность 410
Острая сосудистая недостаточность 413
Нарушения ритма сердца 416

Глава 28. Шок. *Блохин Б.М., Макрушин И.М.* 421

Глава 29. Острая дыхательная недостаточность. *Блохин Б.М., Стешин В.Ю., Лоайса У.* 430
Нарушения легочного газообмена 430
Острый приступ бронхиальной астмы 435
Инородные тела дыхательных путей и аспирационный синдром 437
Отек легких 438
Синдром острого внутриплеврального напряжения 438

Глава 30. Болевой синдром. *Блохин Б.М., Делягин В.М.* 440
Головные боли 440
Боли в области грудной клетки 442
Острые боли в животе 443
Боли в спине и конечностях 446

Глава 31. Острые аллергические заболевания. *Блохин Б.М., Каграманова К.Г.* 450
Аллергический ринит и конъюнктивит 450
Аллергическая крапивница, отек Квинке 451
Аллергодерматозы 452
Анафилактический шок 455

Глава 32. Неотложная эндокринология. *Блохин Б.М., Логачев М.Ф., Овчаренко Е.Ю.* 457
Острая надпочечниковая недостаточность 457
Катехоламиновый криз. Феохромоцитома 458
Кетоацидотическая диабетическая кома 459
Гиперосмолярная диабетическая кома 460
Лактацидемическая диабетическая кома 461
Гипогликемическая кома 462
Гипокальциемический криз 462
Гиперкальциемический криз 464
Тиреотоксический криз 465

Глава 33. Неотложная неврология. *Петрухин А.С., Овчаренко Е.Ю., Блохин Б.М.* 467
Коматозные состояния 467
Отек головного мозга 469
Острая полиневропатия (синдром Гийена–Барре) 469
Делириозный синдром 471
Мигренозный статус 472
Судорожный синдром 472

Глава 34. Несчастные случаи. *Блохин Б.М., Овчаренко Е.Ю., Стешин В.Ю.* 475
Утопление 475
Термические ожоги 476
Отморожение 477
Химические ожоги 478
Поражение электрическим током 480
Синдром длительного сдавливания 481
Острые ингаляционные поражения 482
Отравление угарным газом 483
Поражения, вызванные морской фауной 484
Укусы ядовитых змей 484
Укусы пчел и других перепончатокрылых насекомых 486

Глава 35. Аллергический ринит. *Огородова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Смирнова Г.И.* 487

Глава 36. Атопический дерматит. *Огородова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Смирнова Г.И.* 495

Глава 37. Инфекции верхних дыхательных путей. *Самсыгина Г.А., Богомильский М.Р.* 513
Острый ринофарингит 514
Острый тонзиллит/тонзиллофарингит и острый фарингит 521
Острый синусит 526
Острый ларингит 532

Глава 38. Бронхиты. *Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д.* 539

Глава 39. Бронхиальная астма. *Огородова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Смирнова Г.И., Ильина Н.И.* 546

Глава 40. Пневмонии. *Самсыгина Г.А., Козлова Л.В., Симонова О.И.* 565

Глава 41. Муковисцидоз. *Капранов Н.И.* 585

Глава 42. Миокардиты. *Басаргина Е.Н.* 598

Глава 43. Кардиомиопатии. *Басаргина Е.Н.* 610
Дилатационная кардиомиопатия 610
Гипертрофическая кардиомиопатия 615
Рестриктивная кардиомиопатия 620
Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка 623

Глава 44. Болезни перикарда. *Басаргина Е.Н.* 627
Перикардиты 627
Тампонада сердца 636
Постперикардиотомный синдром 637
Врожденные дефекты перикарда 637
Дивертикулы и кисты перикарда 638

Глава 45. Врожденные пороки сердца. *Мурашко Е.В.* 639
Врожденные пороки сердца бледного типа 643
Врожденные пороки сердца синего типа 650
Врожденные пороки сердца с препятствием к выбросу из желудочков 653

Глава 46. Ожирение. *Башнина Е.Б.* 657

Глава 47. Заболевания щитовидной железы. *Башнина Е.Б.* 660
Гипотиреоз 660
Диффузный токсический зоб 664
Диффузный нетоксический зоб 667
Эндемический зоб 668
Узловой зоб 669
Хронический тиреоидит 669

Глава 48. Заболевания надпочечников. *Башнина Е.Б.* 672
Надпочечниковая недостаточность 672
Врожденная дисфункция коры надпочечников 676
Гиперкортицизм 680

Глава 49. Болезни гипоталамо-гипофизарной системы. *Башнина Е.Б.* 682
Гипопитуитаризм 682
Несахарный диабет 687

Глава 50. Нарушения полового развития. *Башнина Е.Б.* 689
Гипогонадизм. Задержка полового развития 689
Преждевременное половое развитие 691
Нарушение половой дифференцировки 693

Глава 51. Болезни околощитовидных желез. *Башнина Е.Б.* ... 696
Гипопаратиреоз 696
Гиперпаратиреоз 698

Глава 52. Мукополисахаридозы. *Захарова Е.Ю., Михайлова С.В.* 700
Мукополисахаридоз, тип I 700
Мукополисахаридоз, тип II 705
Мукополисахаридоз, тип III 707
Мукополисахаридоз, тип IV 708
Мукополисахаридоз, тип VI 710
Мукополисахаридоз, тип VII 711

Глава 53. Острые респираторные вирусные инфекции. *Учайкин В.Ф., Шамшева О.В.* 714
Грипп 714
Парагрипп 720
Аденовирусная инфекция 722
Респираторно-синцитиальная инфекция 726

Риновирусная инфекция 729
Реовирусная инфекция 732

Глава 54. Конъюнктивиты и кератиты у детей.
Майчук Ю.Ф., Вахова Е.С. 735
Бактериальные конъюнктивиты и кератиты 736
Хламидийные конъюнктивиты 738
Вирусные конъюнктивиты 740
Аллергические конъюнктивиты 746

Глава 55. Неотложные состояния при инфекционных заболеваниях. *Молочный В.П., Учайкин В.Ф., Шамшева О.В.* ... 750
Острый энцефалит, менингит и менингоэнцефалит 750
Нейротоксикоз (токсическая энцефалопатия) 751
Токсикоз с эксикозом (дегидратация) 753
Предметный указатель 758

ПРЕДИСЛОВИЕ

Уважаемые коллеги!

В 2009 году были изданы 2 тома Национального руководства по педиатрии, которое создавалось как современное издание, объединяющее опыт ведущих научных педиатрических школ России. В работе над книгой принимали активное участие сотрудники медицинских образовательных и научно-исследовательских учреждений Москвы, Санкт-Петербурга, Новокузнецка, Новосибирска, Смоленска и ряда других городов России.

Информация, представленная в руководстве, опирается на стандарты оказания педиатрической медицинской помощи в России и оказывает незаменимую помощь в повседневной практической деятельности педиатров, инфекционистов, специалистов узкого профиля, практикующих докторов, а также при обучении студентов старших курсов, врачей-интернов и ординаторов.

Настоящее издание представляет собой сокращенную версию Национального руководства по педиатрии, что значительно облегчает его использование. Издание переработано и дополнено.

Любые замечания и предложения по совершенствованию данного руководства будут с благодарностью приняты авторами и учтены при переиздании книги.

УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Баранов Александр Александрович — д-р мед. наук, проф., акад. РАН и РАМН, вице-президент РАМН, директор ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН и НИИ педиатрии им. Г.Н. Сперанского, зав. кафедрой педиатрии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», председатель исполкома Союза педиатров России, главный педиатр России

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Буслаева Галина Николаевна — д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ», декан педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

АВТОРЫ

Авдеева Татьяна Григорьевна — д-р мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ»

Алексеева Екатерина Иосифовна — д-р мед. наук, проф., руководитель ревматологического отделения ФГБУ «Научный центр здоровья детей РАМН», декан педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ»

Бакрадзе Майя Джемаловна — д-р мед. наук, зав. отделением диагностики и восстановительного лечения ФГБУ «Научный центр здоровья детей РАМН»

Басаргина Елена Николаевна — д-р мед. наук, проф. кафедры педиатрии и детской ревматологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ», зав. кардиологическим отделением НИИ Педиатрии ФГБУ «Научный центр здоровья детей РАМН»

Башнина Елена Борисовна — д-р мед. наук, проф. кафедры эндокринологии им. академика В.Г. Баранова ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ»

Бельмер Сергей Викторович — д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Бзарова Татьяна Маратовна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник ревматологического отделения ФГБУ «Научный центр здоровья детей РАМН»

Блохин Борис Моисеевич — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ», заслуженный врач РФ, главный педиатр Москвы и Росздравнадзора

Богомильский Михаил Рафаилович — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой оториноларингологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Вартапетова Екатерина Евгеньевна — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Вахова Елена Сергеевна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, врач высшей категории отдела инфекционных и аллергических заболеваний ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца»

Верещагина Татьяна Георгиевна — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Горяйнова Александра Никитична — канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ»

Делягин Василий Михайлович — д-р мед. наук, проф., акад. РАЕН, зав. отделением функциональной диагностики ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ», проф. кафедры поликлинической педиатрии № 2 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Длин Владимир Викторович — д-р мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, заместитель директора, руководитель отделения наследственных и приобретенных болезней почек ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ»

Донюш Елена Кронидовна — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ», отделение гематологии Измайловской детской клинической больницы г. Москвы

Дубровская Мария Игоревна — д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Захарова Екатерина Юрьевна — канд. мед. наук, зав. лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБУ «Медико-генетический научный центр РАМН»

Зверев Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Минздрава РФ», заведующий Московским центром гравитационной хирургии крови и детского гемодиализа детской больницы святого Владимира, главный специалист по детскому диализу Департамента здравоохранения г. Москвы

Игнатова Майя Сергеевна — д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник отделения наследственных и приобретенных заболеваний почек ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ»

Ильина Наталья Ивановна — д-р мед. наук, проф. кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФПДО ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Минздрава РФ», заслуженный врач РФ, зам. директора по клинической работе, главный врач ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России»

Каграманова Карина Георгиевна — канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Капранов Николай Иванович — д-р мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр РАМН»

Козлова Людмила Вячеславовна — д-р мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, зав. отделением старшего возраста ОГ БУЗ «Детская клиническая больница» г. Смоленска

Копылева Ольга Дорофеевна — канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Корниенко Елена Александровна — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия Минздрава РФ»

Коровина Нина Алексеевна — д-р мед. наук, проф. кафедры педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ», заслуженный врач РФ, академик РАМТН, главный детский нефролог Управления делами Президента РФ, лауреат международной премии «Профессия — жизнь»

Лоайса Уго Карлос — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории клинического моделирования неотложных состояний у детей кафедры поликлинической и неотложной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Логачев Михаил Федорович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Луппова Наталья Евгеньевна — канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и кардиологии ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ»

Лыскина Галина Афанасьевна — д-р мед. наук, проф. кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ»

Майчук Юрий Федорович — д-р мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, руководитель отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава РФ»

Макрушин Игорь Михайлович — канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Мельникова Ирина Юрьевна — д-р мед. наук, проф., заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ»

Михайлова Светлана Витальевна — д-р мед. наук, врач-невролог ФГБУ «Российская детская клиническая больница Минздрава РФ»

Михеева Ирина Григорьевна — д-р мед. наук, проф. кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Молочный Владимир Петрович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней Дальневосточного государственного медицинского университета

Мурашко Елена Владиславовна — д-р мед. наук, проф., врач кабинета функциональной диагностики детской городской поликлиники № 10 ДЗ г. Москва

Мухина Юлия Григорьевна — д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ», заслуженный врач РФ

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, президент Европейской педиатрической ассоциации, член исполкома Всемирной педиатрической ассоциации; советник ВОЗ, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр здоровья детей РАМН», директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБУ «Научный центр здоровья детей РАМН», зав. кафедрой аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ», зав. кафедрой факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Неудахин Евгений Васильевич — д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ», заслуженный врач РФ

Новикова Валерия Павловна — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия Минздрава РФ»

Овчаренко Евгений Юрьевич — канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Огородова Людмила Михайловна — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, проректор Сибирского государственного медицинского университета по научной работе и последипломной подготовке, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ»

Осминина Мария Кирилловна — канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ»

Османов Исмаил Магомедович — д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ», главный врач Тушинской ГДБ ДЗ г. Москвы

Петрухин Андрей Сергеевич — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой нервных болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Подчерняева Надежда Степановна — д-р мед. наук, проф. кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ»

Приворотский Валерий Феликсович — д-р мед. наук, заведующий Санкт-Петербургским детским гастроэнтерологическим центром, проф. кафедры гастроэнтерологии с курсом эндоскопии факультета повышения квалификации врачей ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия Минздрава РФ»

Приходина Лариса Серафимовна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения наследственных и приобретенных болезней почек ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ»

Римарчук Галина Владимировна — д-р мед. наук, проф., руководитель педиатрического отделения, зав. кафедрой педиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, заслуженный врач РФ

Румянцев Александр Григорьевич — д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, директор ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ», зав. кафедрой онкологии и гематологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Румянцев Сергей Александрович — д-р мед. наук, проф., руководитель отдела молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, проф. кафедры онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ», онкологии и гематологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Самсыгина Галина Андреевна — д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, заслуженный врач РФ

Симонова Ольга Игоревна — д-р мед. наук, проф., зав. отделением пульмонологии и аллергологии НИИ педиатрии ФГБУ «Научный центр здоровья детей РАМН»

Сметанина Наталья Сергеевна — д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник научно-консультационного отдела ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ»

Смирнова Галина Ивановна — д-р мед. наук, проф. кафедры педиатрии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ»

Сорвачева Татьяна Николаевна — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой питания детей и подростков ГБОУ ДПО«Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ»

Стешин Вадим Юрьевич — канд. мед наук, доцент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Тарасова Ирина Станиславовна — канд. мед. наук, зав. отделением наследственных и редких болезней ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ», доцент кафедры онкологии и гематологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Таточенко Владимир Кириллович — д-р мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник НИИ педиатрии ФГБУ «Научный центр здоровья детей РАМН»

Учайкин Василий Федорович — д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, зав. кафедрой инфекционных болезней у детей № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Филин Вячеслав Александрович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ», заслуженный врач РФ

Цветкова Любовь Никифоровна — д-р мед. наук, проф. кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Чернов Вениамин Михайлович — д-р мед. наук, проф., зам. директора по научно-организационной работе ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ», проф. кафедры онкологии и гематологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Чистякова Евгения Геннадьевна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник ревматологического отделения ФГБУ «Научный центр здоровья детей РАМН»

Чубарова Антонина Игоревна — д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Чугунова Ольга Леонидовна — д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Шамшева Ольга Васильевна — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней у детей № 2 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Школьникова Мария Александровна — д-р мед. наук, проф., руководитель Федерального детского научно-практического центра диагностики и лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ», президент Всероссийской общественной организации «Ассоциация детских кардиологов России», главный детский кардиолог г. Москвы

Шумилов Петр Валентинович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»

Щербаков Петр Леонидович — д-р мед. наук, проф., и.о. директора Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы, лауреат Государственной премии

Щербакова Марина Юрьевна — д-р мед. наук, проф., зав. научно-консультативным отделением Клиники института питания РАМН

Щербина Анна Юрьевна — д-р мед. наук, проф., руководитель отдела клинической иммунологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ», проф. кафедры онкологии и гематологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ», заслуженный врач РФ

Эмирова Хадижа Маратовна — канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Минздрава РФ»

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

♠ — обозначение торгового наименования лекарственного средства
℘ — обозначение лекарственного средства, не зарегистрированного в РФ
⊗ — обозначение аннулированного или снятого с регистрации препарата
АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АДС — анатоксин дифтерийно-столбнячный
АКДС вакцина — адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина
АКПЖ — аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия
АЛТ — аланиламинотрансфераза
АСТ — аспартиламинотрансфераза
АТФ — аденозинтрифосфат
БК — болезнь Крона
БПГН — быстропрогрессирующий гломерулонефрит
БЦЖ — *bacillus Calmette–Guerin* (бацилла Кальметта–Герена)
ВЗК — воспалительное заболевание кишечника
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ГБМ — гломерулярная базальная мембрана
ГК — глюкокортикоид
ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия
ГН — гломерулонефрит
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДКМП — дилатационная кардиомиопатия
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗЖМ — заменитель женского молока
ИМС — инфекция мочевой системы
КА — коарктация аорты
КМП — кардиомиопатия
КТ — компьютерная томография
КФК — креатинфосфокиназа
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛС — лекарственное средство
МзПГН — мезангиопролиферативный гломерулонефрит
МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МПГН — мембранопролиферативный гломерулонефрит
МРТ — магнитно-резонансная томография
НПС — нижний пищеводный сфинктер
НС — нефротический синдром
ОПН — острая почечная недостаточность
ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ — острое респираторное заболевание

ОЦК — объем циркулирующей крови
ПНЖК — полиненасыщенная жирная кислота
ПП — парентеральное питание
ППР — преждевременное половое развитие
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РКМП — рестриктивная кардиомиопатия
РНК — рибонуклеиновая кислота
СЗНС — стероид-зависимый нефротический синдром
СКВ — системная красная волчанка
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СРК — синдром раздраженного кишечника
СРНС — стероид-резистентный нефротический синдром
ССД — системная склеродермия
СЧНС — стероид-чувствительный нефротический синдром
ТФ — тетрада Фалло
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз
ХГ — хронический гастрит
ХГД — хронический гастродуоденит
ХГН — хронический гломерулонефрит
ХП — хронический панкреатит
ХПН — хроническая почечная недостаточность
ЦНС — центральная нервная система
ЧРНС — часто рецидивирующий нефротический синдром
ЩФ — щелочная фосфатаза
ЭКГ — электрокардиография
ЭП — энтеральное питание
ЭхоКГ — эхокардиография
ЯБ — язвенная болезнь
ЯБДК — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
ЯК — язвенный колит

Глава 1

Общие принципы ведения хронического больного

Специальные медицинские проблемы ведения хронического больного существенно варьируют в зависимости от характера заболевания. Они с той или иной степенью доказательности представлены в специальной методической литературе. Однако лечение ряда хронических заболеваний во многих случаях не приводит к полному выздоровлению и, таким образом, нацелено хотя бы на смягчение клинических проявлений болезни. Из этого вытекают особые требования к построению взаимоотношений с таким ребенком или подростком и его родственниками.

Выбор врачебной тактики по отношению к хронически больному ребенку более всего актуален в первичном звене здравоохранения. Хроническая болезнь, особенно с частыми и длительными госпитализациями, нередко приводит к развитию синдрома госпитализма и социальной дезадаптации. Такие обстоятельства сказываются не только на ребенке, но и на его семье. В этой ситуации именно лечащий врач должен взять на себя ответственность и, оказывая помощь больному, быть инициатором междисциплинарного и межпрофессионального взаимодействия различных лечебных организаций, реабилитационных и санаторно-курортных центров, психологов, педагогов, социальных работников.

Необходимо тесное сотрудничество медицинских работников всех уровней, психологов, социальных служб. Психолог, как и лечащий врач, не должен оказывать помощь только «по вызову». Его работа призвана предотвращать экстремальное развитие психологических проблем и конфликтов. Успех междисциплинарного взаимодействия заключается в создании единой многофакторной общей картины болезни, включающей биологические, медицинские и психологические аспекты. Причем в основные детали этой картины необходимо посвящать больного и его семью, даже если для этого приходится преодолевать сопротивление и негативизм.

Разумеется, наличие у ребенка хронического заболевания влияет на его чувства, затрагивает его личность и существенно меняет его образ жизни (все это касается и родителей ребенка). Речь идет, в первую очередь, о следующих факторах:

- у хронического больного происходит значительное снижение качества жизни;

- очень вероятно понижение самооценки;
- неизбежно возникает ограничение выбора привычек, увлечений, сужение горизонтов возможностей;
- относительно ограничено саморазвитие личности;
- резкое ограничение числа альтернативных вариантов выбора в той или иной жизненной ситуации;
- ощущение зависимости от медицинского персонала и медицинской жизнеобеспечивающей техники;
- переживание неприятия и непонимания обществом, опасность социальной изоляции и депрессии;
- чувство конфронтации со смертью.

Родители хронически больного ребенка сталкиваются со следующими проблемами:

- потеря надежды на полное выздоровление ребенка;
- чувство зависимости от лечебного учреждения, персонала, аппаратуры;
- сложности при воспитании, передаче жизненного опыта, крушение надежд на реализацию в ребенке стремлений, не достигнутых родителями;
- ограничение личных и профессиональных перспектив;
- снижение материальных возможностей семьи;
- повторные госпитализации ребенка нарушают привычный порядок жизни и жизненные планы;
- ограничение личностных контактов;
- вероятно разное понимание супругами степени тяжести болезни и необходимости тех или иных вмешательств, неодинаковый груз ответственности, что провоцирует внутрисемейные конфликты;
- переживание конфронтации со смертью.

Родители и даже иногда ребенок бывают неплохо осведомлены о лечении заболевания, принципах поведения. Они критически воспринимают новые советы и рекомендации, настороженно относятся к появлению другого лечащего врача. Родителям и ребенку (с определенного возраста) можно в доступной форме объяснить цели и задачи лечения, возможные его варианты и изменения. Однако ни в коем случае нельзя демонстрировать собственную неуверенность, сомнения или ссылаться на дискуссионные научные положения. Должен быть абсолютно исключен «научный язык». Для преодоления настороженности и недоверия к новому куратору при первой встрече и беседе с ним должны участвовать заведующий отделением, консультант или старший коллега, которых хорошо знают родители и ребенок.

Родителей необходимо осведомить, что сложившаяся ситуация касается не только их и больного ребенка, но и его братьев и сестер. Нередко у сибсов возникает ревность к больному. Дети оценивают любовь родителей не качественно, а количественно: по числу обращений, подарков, длительности контактов. Именно

поэтому они считают, что родители, уделяя больному больше внимания, сильнее его любят.

Очень внимательно следует воспринимать сообщения пациента о необычных ощущениях, реакциях на медикаменты, течение заболевания и т.д. Например, в ответ на жалобу о боли ни в коем случае нельзя отвечать в таком роде: «У Вас здесь не должно болеть». Если врач считает, что не должно болеть, а пациент говорит, что болит, значит, проблема все-таки есть.

Все перечисленные проблемы усугубляются, когда хроническим больным оказывается подросток. Здесь требование правды всегда императивно. Стремление добиваться справедливости в этом возрасте обострено. В то же время подростки особенно неравнодушны к своей внешности и наличию телесных дефектов. С пациентами этой возрастной категории врачу бывает тем более сложно найти правильную тактику поведения, когда приходится очень деликатно сообщать им о невозможности радикальных улучшений ситуации и вместе с тем оставаться честным, излагая проблемы.

Именно при работе с хронически больным пациентом наиболее остро возникает проблема так называемого **комплаенса**. Комплаенс (в переводе с англ. — одобрение, согласие, податливость, соответствие) — взаимная кооперация врача, ребенка и родителей. Комплаенс предполагает, что врач не должен стремиться подчинить ребенка и его родителей своей воле, а призван решать их общую проблему во взаимопонимании с ними. Нельзя списывать низкий уровень взаимопонимания на особенности личности ребенка, значительно большее влияние имеют социальные аспекты, поведение врача и характер лечения.

Комплаенсу, взаимному доверию и сотрудничеству врача со стороны пациента мешают следующие обстоятельства и качества участников кооперации.

- **Врач.** Спешка и формальность при беседах приводят к недостаточному доверию пациента и его окружения к врачу, непониманию медицинских манипуляций, неприятию терапии. Врач должен хорошо представлять и учитывать состояние пациента, чтобы предъявлять соответствующие этому требования. Необходимо искать компромиссы — ни один лечебный план не удается реализовать на все 100%. Непроизвольные ошибки пациента в выполнении назначений не свидетельствуют о нарушении комплаенса. Они не должны сопровождаться санкциями и нотациями. Наилучший путь воспитания союзника — поддержка и похвала.
- **Ребенок.** Ему, еще более чем взрослому, не хватает знаний, чтобы оценить свое состояние. Вместе с тем он стремится к самостоятельности, он хочет и имеет право знать о своем положении. У ребенка иногда возникают ложные представления о норме, его ожидания не соответствуют реальности. Ситуация усугубляется, если врач склонен беседовать

с родственниками через «голову ребенка», игнорируя тем самым своего маленького пациента как личность. Кроме того, ребенок может испытывать страх перед возвратом симптомов заболевания после прекращения лечения.

- Постоянное пребывание ребенка в группе больных сверстников способно оказывать негативное влияние. Наблюдение за тяжелобольными, перенос их исходов болезни на себя нередко приводит к резкому снижению комплаенса. Больному ребенку необходимо больше общаться со здоровыми сверстниками, дабы не оказаться изолированным от «мира здоровых людей».
- **Родители.** Гиперопека больного ребенка провоцирует конфликт пациента и его близких с врачом, что снижает возможность взаимопонимания и сотрудничества.

Ни родители, ни тем более сам ребенок не способны воспринять всю необходимую медицинскую информацию с одного раза. Для оптимального комплаенса нужны повторные беседы.

Когда говорят о создании доверительных отношений, достижении комплаенса, много надежд возлагают на психологов. Однако психологи не все могут изменить в тех отношениях, которые уже установились.

Чем могут быть вызваны неудачи во взаимодействии педиатра и психолога?

- **Неоправданные ожидания.** От психолога ждут, что он снимет страх и сомнения пациента и его родных. Однако в действительности функция психолога не сводится к роли «волшебника», избавляющего от всех тревог и проблем и возвещающего больному о скором улучшении состояния. Нередко психолог выступает только как нейтральная сторона, беседа с которой способна уменьшить психологический груз семьи больного, он помогает по-иному взглянуть на возникший конфликт. Стремление психолога быстро повысить настроение ребенка и его семьи, нарисовав «радужную перспективу», имело бы обратный эффект, поскольку люди с серьезными проблемами воспринимают такое поведение как неадекватное, легкомысленное отношение к их проблемам. На самом деле задача психолога — помочь больному и его близким разобраться в сложившейся жизненной ситуации и психологических проблемах, которые она порождает. Психолог не призван решать за человека его проблемы. Он лишь помогает пациенту прояснить (для самого себя) эти проблемы, понять и принять их, что в конечном итоге повышает уверенность пациента в себе и дает шанс преодолеть сложившиеся обстоятельства.
- «**Тайна исповеди у психолога**». Конфликт в междисциплинарных отношениях способен вызвать убеждение врача, что психолог должен передавать ему содержание доверительных бесед. Однако диалог с психологом будет действительно

доверительным только при уверенности ребенка и его родителей в полной конфиденциальности встреч. Таким образом, психолог может сообщить педиатру коллегиально лишь общее резюме, касаемое психологических особенностей данного пациента и его семейного окружения, и порекомендовать врачу ту или иную линию поведения при общении с ними.

- **Своевременность консультации психолога.** К сожалению, к психологу обращаются обычно на поздних этапах наблюдения и только в случаях, когда возникает серьезный конфликт. Однако психологическая помощь не сводится к решению конфликтов. Она нужна и там, где внешне никаких конфликтов нет. Кроме того, любой человек, узнавший о том, что ему придется жить с непреодолимым недугом, остро нуждается в психологической помощи. И чем раньше она придет, тем лучше.
- **Императивность требования посетить психолога.** Психолог не может работать с ребенком (тем более с подростком) и его семьей по требованию врача. Необходимо желание пациента и семьи. Психолог лишь предлагает профессиональную помощь, которую сторона пациента вольна принять или отклонить.

Вероятность развития дезадаптации, депрессии не напрямую коррелирует со степенью тяжести заболевания. Дезадаптация, потеря жизненных ориентиров, социальная дезориентация и депрессия чаще развиваются у детей из невротизированных и неполных семей, а также семей, где низкое качество жизни сочетается с невысоким образовательным и культурным уровнем родителей. У таких детей, как правило, бывает небольшая масса тела и задержки развития.

До подросткового возраста депрессии у мальчиков и девочек встречают одинаково часто. В пубертатный период вероятность развития депрессии значительно выше у девочек.

Парадоксально, но факт: при некоторых тяжелых хронических заболеваниях депрессия развивается сравнительно редко. Дети с онкологическими заболеваниями, муковисцидозом и сахарным диабетом обычно довольно успешно адаптируются к имеющимся обстоятельствам. Такой феномен объясняют непрерывными личностными контактами больных с врачебным персоналом, родителями и родственниками, интенсивностью лечения. Дети ощущают постоянную поддержку и заботу окружающих и благодаря этому чувствуют себя защищенными. Значительно чаще депрессию отмечают у детей с бронхиальной астмой (и тоже независимо от степени тяжести заболевания, но в тесной связи с качеством жизни всей семьи) и синдромом рецидивирующих болей в животе.

Чем теплее атмосфера в семье, тем реже возникают серьезные психологические проблемы у хронически больных детей.

С продлением до 18-летнего возраста пребывания юного пациента под наблюдением педиатра грань между почти уже взрослым человеком и ребенком, служившая рубежом между педиатрией

и собственно терапией, оказалась размытой. Более того, увеличилось число взрослых пациентов в детских клиниках. Нередко бывшие маленькие подопечные приходят к своему врачу, знающему их едва ли не с пеленок.

Успехи современной медицины привели к резкому увеличению продолжительности жизни больных, с детства страдающих некоторыми ранее неизлечимыми заболеваниями. Многие из указанных заболеваний семейные, и в ведении соответствующего специалиста оказываются и родители, и дети разного возраста. Прежде всего это касается пациентов с генетическими обменными нарушениями (муковисцидоз, болезнь Гоше и др.), диффузными болезнями соединительной ткани и крови, онкологическими заболеваниями и т.п. Однако врачу следует отказаться от психологического восприятия выросшего маленького пациента как ребенка. Нельзя называть его на «ты», следует обращаться с ним как с взрослым. Необходимо учитывать, что круг его возможных проблем такой же, как у взрослых людей.

Глава 2

Неотложная и скорая догоспитальная помощь детям и подросткам

В практической деятельности педиатр встречается нередко с острыми заболеваниями, требующими проведения неотложного лечения. Успех ургентной терапии зависит прежде всего от своевременности и правильности установленного диагноза. Диагностика неотложных состояний на догоспитальном этапе служит одной из наиболее важных и ответственных задач практического врача.

Лечение угрожающих состояний у детей на догоспитальном этапе имеет свои специфические черты:

- экстремальность, обусловленную степенью тяжести состояния больных;
- недостаток времени для их ведения;
- неблагоприятные условия работы врачей — неприспособленные помещения, работа в транспорте, нехватка кадров и лечебных средств.

Экстремальность ситуации чревата дополнительными опасностями для больных и специалистов, которые могут быть суммированы следующим образом:

- ограничивается объем помощи из-за недостаточности времени или неблагоприятных условий;
- чаще возникают ошибки, ведущие к осложнениям или нежелательному исходу;
- сокращается возможность консультации с другими специалистами.

Если в работе врача любой другой специальности наряду с вариантами действий допускается обоснованный вариант медицинского невмешательства, например воздержание от лечебных мер (иногда полезное для больного), и установление периодического контроля, то при неотложных состояниях бездействие в большинстве случаев недопустимо и может быть губительным. Неотложная помощь потому и такова, что ее концептуальной основой служит коррекция нарушенных функций. Однако это не должно приводить к «деятельной суете» вокруг больного: в ряде случаев перманентное мониторирование с минимальной

коррекцией тоже действие. Обычно врач скорой и неотложной помощи должен принимать решения немедленно, и правильность решения проверяется в большинстве случаев ближайшим результатом (восстановление дыхания, сердечной деятельности, сознания, восстановление диуреза, сужение зрачков и др.).

При критическом состоянии, требующем искусственной поддержки жизненных функций, поражение всех систем и органов происходит одновременно, что может быть обнаружено методами функционального мониторинга. Учитывая анатомо-физиологические особенности детского организма, степень поражения различных органов и систем может также различаться. Это в значительной мере зависит от исходного состояния ребенка, функциональной способности органов и, в гораздо меньшей степени, от первичного повреждающего фактора. В связи с полиорганной недостаточностью объем помощи больным должен быть расширенным, а экстремальность ситуации на догоспитальном этапе нередко ограничивает возможность специалистов в широком объеме медицинской помощи. Из этого противоречия вытекает следующая специфическая черта медицинской помощи на догоспитальном этапе — важность мониторинга при ведении больных, находящихся в критическом состоянии.

Яркая черта экстренной терапии у детей с угрожающими состояниями — тесное слияние диагностического этапа с немедленным устранением смертельных расстройств кровообращения и дыхания. Каким бы острым ни был дефицит времени, необходимо всегда придерживаться строгой методической последовательности и стремиться к проведению определенного минимума диагностических исследований. Никакие отступления здесь недопустимы, поскольку они рано или поздно приводят к диагностическим просчетам, с которыми связано и неправильное построение алгоритма неотложной терапии. В случае острой декомпенсированной дыхательной недостаточности ведущую роль обычно приобретают экстренное восстановление проходимости дыхательных путей и на следующем этапе — обеспечение адекватного газообмена. Практически в тот же момент следует приступить к борьбе с опасными расстройствами кровообращения, как правило, связанными с кровотечением и острым снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) при геморрагическом шоке, травме либо с предельным угнетением сердечной деятельности на почве глубокой гипоксии. Заключительный этап экстренной помощи включает меры по эффективному обезболиванию.

Задачи врача-педиатра на догоспитальном этапе в критических ситуациях:

- перенести проведение поддерживающего и замещающего лечения на возможно более раннее время;
- в случае быстро прогрессирующего угрожающего состояния — начать лечение до развития критического состояния;

- попытаться стабилизировать состояние больного перед транспортировкой в стационар таким образом, чтобы предотвратить возможность значительного ухудшения самочувствия пациента, а тем более развития у него критического состояния во время транспортировки.

Следует помнить, что условия расширения объема лечебных мероприятий и их интенсивности в значительной степени ограничены при транспортировке больного как наземным, так и воздушным транспортом.

При первичном обследовании пациента в угрожающем состоянии для получения принципиального ответа «жив–мертв» необходима оценка состояния центральной нервной деятельности, адекватности дыхания и состояния кровообращения. Оценка деятельности центральной нервной системы (ЦНС) основана на выяснении сохранения или отсутствия расстройств бодрствования и сознания, реакции на болевой стимул, состояния мышечного тонуса и характера судорожного синдрома (преобладание клонического или тонического компонента). У детей в возрасте старше одного года определение степени утраты сознания трудностей не представляет. Ситуация осложняется при осмотре грудного ребенка, особенно первых двух месяцев жизни. В этих случаях ориентирами для оценки сознания могут служить реакции сосредоточения на звуковые и зрительные раздражители. Если сознание утрачено, то необходимо обратить внимание на ширину зрачков и их реакцию на свет. Широкие, не реагирующие на свет зрачки, без тенденции к сужению, служат одним из симптомов глубокого угнетения ЦНС. При судорогах учитывают их сочетание с расстройствами дыхания. Отсутствие мышечного тонуса и тонический компонент судорог чаще свидетельствуют о стволовых расстройствах.

На неадекватность дыхательной функции указывают:

- отсутствие и различные типы патологического дыхания;
- затруднение вдоха или выдоха в сочетании с бледно-цианотичной окраской кожи;
- раздувание крыльев носа;
- участие вспомогательной дыхательной мускулатуры.

При оценке состояния кровообращения ориентировочное представление о состоянии центральной гемодинамики дает пальпация пульса (частота, ритм, наполнение, проведение на периферию). Окраска кожи (бледность, распространенность цианоза, мраморность, гипостазы) косвенно отражает состояние периферического кровотока. Если пульс на периферической артерии (локтевой или поверхностной височной) определяется, а степень дыхательных расстройств не требует реанимационных мероприятий, примерную оценку состояния кровообращения подтверждают непосредственным измерением системного артериального давления (АД).

Быстрый осмотр кожи позволяет получить достаточное количество опорных признаков для оценки состояния пациента. Бледность кожи возникает при анемии или спазме периферических сосудов, сопровождающем централизацию кровообращения. При анемии одновременно с кожей бледны губы, ногтевые ложа, склеры, тогда как при централизации кровообращения они имеют скорее цианотичный оттенок. Следует различать центральный и периферический цианоз кожи. Причиной периферического цианоза различной интенсивности служит дыхательная или сосудистая недостаточность. Для центрального цианоза характерна насыщенная синюшная окраска ногтевых лож, губ, языка, мочек ушей, что определяют как акроцианоз.

Одним из принципов лечения на догоспитальном этапе считают стандарт действий врача. Стандарт делает поведение врача в условиях экстремальности критического состояния более рациональным и полным, заставляет заранее продумывать свое оснащение. Наконец, стандарт действий во время угрожающего жизни состояния больного предусматривает умение врача выполнить то или иное действие в интересах оказания первой помощи и, следовательно, требует от него знаний и предварительной тренировки для выполнения таких действий:

- сердечно-легочной реанимации;
- интубации трахеи;
- проведения ручного искусственного дыхания;
- инфузионной терапии с пункцией и катетеризацией периферических сосудов.

Таким образом, стандарты действий при угрожающих и критических состояниях расширяют возможности экстренной помощи и улучшают ее результаты. Это не исключает индивидуального подхода при проведении неотложных лечебных мероприятий. Однако в основе терапевтической тактики в такой ситуации всегда должен лежать стандарт, который определяет выполнение необходимых мероприятий.

Глава 3

Питание здорового ребенка первого года жизни

ЕСТЕСТВЕННОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ

Принципы организации грудного вскармливания

Для успешного и продолжительного вскармливания ребенка грудью необходимо учитывать физиологические механизмы, способствующие отделению молока у женщины. Сразу после родов снижается тормозящее влияние гормонов плаценты на выделение молока. Для инициирования нейроэндокринных механизмов регуляции лактации (выработки пролактина и окситоцина) первое прикладывание ребенка к груди матери следует провести как можно раньше после родов. Необходим тактильный контакт «кожа к коже», способствующий установлению эмоциональной связи между матерью и ребенком, частое прикладывание ребенка к груди, полное опорожнение молочной железы. По мере установления лактации наступает фаза автоматизма функционирования молочной железы с формированием нейрогормонального рефлекса. Кормящей женщине требуется постоянная психологическая поддержка, формирующая убежденность в необходимости грудного вскармливания, а также обучение практическим навыкам грудного вскармливания.

При естественном вскармливании мать может придерживаться разных режимов питания ребенка. **Свободное вскармливание** (вскармливание «по требованию») — режим питания ребенка 1-го года жизни, когда мать прикладывает ребенка к груди столько раз и в такое время, как этого требует ребенок, включая ночные часы. Продолжительность кормлений также определяет ребенок. Свободное вскармливание проводят в первые месяцы жизни и при исключительно грудном вскармливании. Часто сопровождается перекормом ребенка и стремительным набором массы тела, что в последующем может приводить к развитию ожирения, особенно у детей из семей с отягощенной наследственностью по ожирению.

При **регламентированном вскармливании** кормления проводятся в более или менее фиксированные часы, кратность и объем кормлений рекомендует врач, с учетом возраста, массы тела, аппетита и индивидуальных особенностей ребенка. Чаще

проводится после 1–2 мес жизни, особенно при смешанном вскармливании. Продолжительность кормления новорожденных колеблется от 20 до 30 мин, а детей старше 1 мес — от 10 до 20 мин. Потребность в воде детей первых месяцев жизни (особенно в жаркое время года) удовлетворяется водой, а не грудным молоком. Нецелесообразно вместо воды как питья давать ребенку грудное молоко или смесь, что является приемом пищи.

Критериями достаточного уровня лактации считают нормальный суточный диурез (600–700 мл), адекватную возрасту ребенка прибавку массы тела и психомоторное развитие. При подозрении на недостаток молока следует определить суточный объем лактации с помощью контрольного взвешивания и сравнить с расчетным, провести мероприятия по восстановлению лактации либо ввести докорм.

Значение грудного вскармливания

На этапе внутриутробного развития плод получает все питательные вещества от матери через сосуды пуповины — период **гемотрофного питания**. Между 3-м и 5-м месяцами гестации появляется **амниотрофное питание**. Гемотрофное питание обеспечивает пищевые потребности плода, амниотрофное — его адаптацию к последующему энтеральному (лактотрофному) питанию (ЭП). Поступление в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) плода белков, липидов и углеводов амниотической жидкости стимулирует синтез ферментов и гормонов, способствует становлению моторики. В течение последних месяцев беременности у плода формируются ранние вкусовые ощущения через запах и вкус амниотической жидкости, которые влияют на выбор пищи в последующей жизни ребенка. Грудное молоко — сложнейшая биологически активная субстанция, обладающая уникальными свойствами:

- регуляцией процессов роста, развития и дифференцировки тканей;
- противоинфекционной защитой;
- формированием иммунологической толерантности к антигенам пищевого рациона;
- влиянием на формирование челюстно-лицевого скелета, речи, слуха;
- профилактикой развития ожирения, диабета, атеросклероза;
- благоприятным влиянием на психические и поведенческие реакции, интеллект, способность к обучению и социальную адаптацию;
- снижением риска онкологических заболеваний у матери, контрацептивным эффектом в первые месяцы лактации.

Состав женского молока

По степени зрелости грудное молоко делят на молозиво (первые 3–5 дней лактации), переходное (до 2–3 нед лактации) и

зрелое молоко. Общей закономерностью является постепенное увеличение жидкой части молока. Наиболее выраженные отличия характерны для молозива.

Молозиво. Молозиво — важная промежуточная форма молока, обеспечивающая смену гемотрофного (парентерального) питания (ПП) на ЭП. Для молозива по сравнению со зрелым молоком характерно **высокое содержание белков**, среди которых большая доля приходится на защитные белковые факторы (иммуноглобулины, лактоферрин и др.). Пищевые белки представлены в основном сывороточными альбуминами, что способствует легкому их усвоению, казеины появляются лишь с 4–5-го дней лактации, и их количество постепенно нарастает. **Сниженное содержание жира, лактозы и воды** ограничивает процессы перекисного окисления липидов, возникающие при «кислородном стрессе» в условиях усиленного липолиза в первые дни жизни, предотвращает развитие бродильной диспепсии в условиях становления микрофлоры кишечника.

Зрелое женское молоко. Состав зрелого женского молока индивидуален, изменяется в течение периода лактации, что отражает меняющиеся физиологические потребности и возможности пищеварения созревающего грудного ребенка. Состав молока у одной матери меняется на протяжении дня и в процессе кормления грудью: в начале кормления вырабатывается **раннее (переднее) молоко**, а в конце кормления — **позднее (заднее) молоко**. Переднее молоко богато водой, белком, лактозой, но содержание жира в нем низкое, поэтому имеет голубоватый оттенок. Позднее молоко более густое и вязкое, содержание в нем жира больше в 1,5–5 раз.

Белки молока. Содержание белка в зрелом женском молоке составляет 0,9–1,3 г (в среднем 1,1 г) в 100 мл, а уровень истинного пищевого белка еще ниже (0,8–1,0 г в 100 мл). Именно такой уровень белков оптимален при незрелости систем метаболизма и мочевыделения, препятствует ускоренным темпам биологического созревания ребенка, замедляя биологическое старение человека и снижая риск развития ожирения и сахарного диабета в последующие годы. Белки женского молока отличаются высокой пищевой и биологической ценностью. Высокая усвояемость связана с преобладанием в составе белков мелкодисперсных фракций, наличием в молоке протеолитических ферментов (аутолиз), а также с механизмом пиноцитоза (способность всасывать нерасщепленный белок) в первые месяцы жизни ребенка.

Белковые фракции молока делятся на метаболизируемые (пищевые) — 70–75% и неметаболизируемые — 25–30%. Преобладание сывороточных белков над казеинами существенно отличает женское молоко от молока других млекопитающих, в котором доминируют казеины. Для детей раннего возраста таурин (свободная аминокислота женского молока) является

условно эссенциальной аминокислотой, поскольку дети раннего возраста не способны ее синтезировать из цистеина и метионина. Таурин модулирует рост и дифференцировку тканей нервной системы, сетчатки глаз, эндокринных органов, участвует в поддержании структурной и функциональной целостности клеточных мембран, влияет на конъюгацию желчных кислот и усвоение жиров.

Особый интерес в последние годы вызывает изучение роли нуклеотидов. Нуклеотиды — структурные компоненты дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), рибонуклеиновой кислоты (РНК), аденозинтрифосфата (АТФ), входят в состав коферментов, принимают участие в белковом, жировом и углеводном метаболизме, влияют на иммунитет (созревание лимфоцитов, активирование макрофагов, усиление активности Т-киллеров и др.). Считают, что нуклеотиды грудного молока влияют на регенерацию слизистых оболочек после инфекции, рост и сохранение нормальной микрофлоры кишечника.

Наибольшая концентрация нуклеотидов в женском молоке отмечается на 2–4-м месяце грудного вскармливания и начинает снижаться после 6–7-го.

Липиды женского молока. Содержание липидов в женском молоке колеблется в широких пределах — от 3,1 до 6,2 г (в среднем 4,5 г) в 100 мл. Они являются важным источником энергии для детей 1-го года жизни (около 50% общей калорийности грудного молока), обладают пластическими и регуляторными функциями.

Хотя ферментные системы переработки и усвоения липидов у грудных детей еще незрелы, жиры женского молока усваиваются на 90–95%. Этому способствует высокая степень эмульгации жира, наличие собственной липазы женского молока (расщепляет до 40% жиров), а также оптимальная позиционная структура жирных кислот триглицеридов. Карнитин женского молока обеспечивает транспорт **длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК)** в митохондрии и ускоряет высвобождение из них короткоцепочечных жирных кислот с их последующим окислением и выделением энергии.

Углеводы женского молока. Потребность в углеводах у интенсивно растущего ребенка 1-го года жизни высока, и ее полностью обеспечивает концентрация углеводов в женском молоке (от 6,5 до 7,5 г в 100 мл). Углеводы женского молока в основном представлены дисахаридом β-лактозой (80–90%), 10–19% приходится на долю олигосахаридов (их содержание 0,8–1,2 г в 100 мл) и в незначительном количестве в нем содержатся моносахариды — галактоза, фруктоза и др.

В результате ферментации лактозы и олигосахаридов в толстой кишке образуются **короткоцепочечные жирные кислоты**, которые обеспечивают снижение pH в полости толстой кишки, являются энергетическим субстратом для колоноцитов. Часть

лактозы и олигосахаридов в толстой кишке ферментируется микрофлорой, стимулируя рост бифидо- и лактобактерий.

Минеральный состав грудного молока во многом зависит от срока лактации и питания матери во время беременности и кормления грудью, от геохимического состояния зон проживания. Общее содержание минеральных веществ грудного молока в 3 раза ниже, чем в коровьем, что связано с небольшим содержанием в нем натрия, калия, кальция, магния и др. Это определяет его низкую осмоляльность и обеспечивает физиологическую осмотическую нагрузку на незрелые почки грудного ребенка. В женском молоке содержатся все водо- и жирорастворимые витамины.

Компоненты грудного молока легко разрушаются при хранении или обработке. Для поддержки полноценного состава грудного молока и длительной лактации обязательно сбалансированное, в том числе и по микроэлементному составу, питание кормящей женщины.

ИСКУССТВЕННОЕ И СМЕШАННОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ

Согласно мнению экспертов ВОЗ, искусственным вскармливанием считают питание ребенка из бутылочки смесями (заменителями женского молока — ЗЖМ) даже при наличии однократного прикладывания к груди или суммарного объема материнского молока до 50–100 мл и независимо от наличия или отсутствия прикормов.

Российские педиатры называют искусственным такой вид вскармливания, когда на 1-м году жизни ребенок не получает женского молока или получает его менее 1/5 объема суточной потребности, а в качестве замены молока используют его молочные заменители, изготовленные на основе коровьего молока. Смешанным вскармливанием считают сочетание кормления ребенка 1-го года жизни грудным молоком (не менее 150–200 мл) и его искусственными заменителями.

Согласно современной классификации, ЗЖМ могут быть сухими и жидкими (готовыми к употреблению), пресными и кисломолочными. По составу ЗЖМ делят на:

- адаптированные альбуминдоминирующие (базовая, стартовая, первая, начальная формула или *formula infant 1*) — используют в первом полугодии жизни;
- адаптированные казеиновые смеси;
- частично адаптированные;
- последующие (последующая формула или *formula infant 2*) — используют во втором полугодии жизни.

Состав ЗЖМ регламентируется стандартами. Наибольшие дискуссии вызывает потребность детей раннего возраста в белках, так как отечественные рекомендации значительно превышают

нормы потребностей, рекомендуемые ВОЗ. Научные разработки по изучению содержания белка в женском молоке показали постепенное снижение потребности в белках с 1,99 г/кг на 1-м месяце жизни до 0,78 г/кг в последней четверти 1-го года. Эти нормы приняты ВОЗ и включены в рекомендации в США и странах Европы.

Основные принципы создания адаптированных заменителей женского молока на основе коровьего

Коррекция состава и количества белка — снижение общего содержания белка с коррекцией белкового и аминокислотного состава. В настоящее время установлено, что длительное употребление избыточного количества белка ускоряет темпы биологического созревания, увеличивает риск развития аллергических заболеваний, ожирения, атеросклероза, гипертонической болезни, сахарного диабета. Специалистами компании «Нестле» разработана технология снижения общего белка и треонина за счет удаления белковой фракции казеин-гликомакропептида из молочной сыворотки (источником гликомакропептида служит κ-казеиновая фракция коровьего молока, которая не содержит триптофан, но имеет высокое количество треонина). Кроме того, проведено обогащение смеси α-лактоальбумином.

Оптимизация липидного состава — частичная или полная замена молочного жира на растительные масла, содержащие незаменимые для организма ребенка ПНЖК в соотношении 10:1–8:1 — ω-6 (линолевая) к ω-3 (α-линоленовая), применение структурированных триглицеридов. Источниками эйкозопентаеновой и докозогексаеновой кислот, добавляемых в ЗЖМ, являются препараты очищенного рыбьего жира.

Специалистами компании «Нутриция» созданы структурированные триглицериды, в которых пальмитиновая кислота находится в средней позиции, что улучшает всасывание жирных кислот и кальция. Для улучшения усвоения жира в ЗЖМ внесены эмульгаторы: лецитин, моно- и диглицериды, которые способствуют лучшему растворению жиров в кишечнике, гомогенизации жира путем образования тонкодисперсной устойчивой жировой эмульсии.

Улучшение состава углеводов — повышение содержания углеводов до уровня грудного молока. Основным углеводом ЗЖМ является лактоза (45% общей энергоемкости смеси), частичное введение декстрин-мальтозы (до 25% общего содержания углеводов) и включение галактоолигосахариды. Декстринмальтоза (полимеразная глюкоза) хорошо утилизируется в кишечнике младенца, медленно всасывается, тем самым способствует более длительному чувству насыщения.

Коррекция минерального состава, общей зольности — снижение уровня кальция, калия и натрия, со сбалансированным

соотношением кальция и фосфора 1,5:1–2:1; содержание минеральных веществ и микроэлементов (натрий, калий, хлор, кальций, фосфор, магний, железо, медь, цинк, марганец, йод, иногда селен) с учетом биодоступности в физиологической потребности детей первого полугодия жизни.

Осмолярность (мОсм/л) или **осмоляльность** (мОсм/кг) в адаптированных ЗЖМ приближаются к материнскому молоку.

Коррекция витаминного состава — обогащение смесей биологически активными и витаминоподобными веществами: λ-карнитином, инозитолом, холином, биотином, нуклеотидами и др.

Обогащение пробиотиками. Пробиотики широко используют в кисломолочных ЗЖМ, а также в некоторых пресных смесях. В качестве пробиотиков применяют различные штаммы бифидобактерий и лактобацилл. Состав кисломолочных смесей по всему спектру макро- и микронутриентов соответствует пресным смесям, но в них кисломолочное брожение достигнуто благодаря пробиотическим заквасками.

Для кисломолочных смесей характерно более высокое усвоение белка, снижение его антигенных свойств, снижение уровня лактозы в результате микробно-ферментативного гидролиза, усиление моторики кишечника, улучшение всасывания кальция, фосфора, железа в присутствии молочной кислоты, а также иммуномодулирующие эффекты и антиканцерогенное действие.

Адаптированные кисломолочные смеси могут усиливать синдром срыгивания. Суточный объем употребления кисломолочной смеси определяют прежде всего по состоянию здоровья и самочувствию ребенка.

Неадаптированные молочные продукты: детское коровье стерилизованное молоко «Агуша», «Тёма» и детский кефир «Агуша» — рекомендуют употреблять не ранее 1-го года жизни, что обусловлено свойствами этих продуктов. **Недостатками коровьего молока и кефира** являются избыток белка с преобладанием казеиновой фракции, несбалансированный аминокислотный состав, содержание только липидов животного происхождения, нефизиологическое соотношение линолевой и α-линоленовой кислот, несбалансированное содержание витаминов, макро и микроэлементов, высокая кислотность кефира (100° по Тернеру), высокая осмолярность. При применении у грудных детей в количестве 400 мл и более развиваются пердиапедезные кровотечения в слизистую оболочку кишечника.

Обогащение ЗЖМ иммунонутриентами: α-лактоальбумином со сниженным уровнем фосфора, пробиотиками, пребиотиками-олигосахаридами, нуклеотидами, железом, цинком, селеном, витаминами А, Е, С, глютамином, аргинином, длинноцепочечными ПНЖК.

Последующая формула ЗЖМ (*formula infant 2*) отличается от стартовой формулы ЗЖМ (*formula infant 1*) по всем основным

показателям в сторону их увеличения соответственно возрастным потребностям растущего ребенка.

Правила смешанного вскармливания

1. Учет количества грудного молока, получаемого ребенком.
2. Перед переводом на смешанное вскармливание использовать 7–15 дней для восстановления лактации, время которого зависит от степени гипогалактии, наличия и степени дефицита массы.
3. Докорм давать после кормления грудью.
4. Соски для бутылочки должны быть упругими и имитировать сосок матери.
5. В зависимости от количества грудного молока и давности смешанного вскармливания докорм можно назначать после каждого кормления грудью или в виде отдельных самостоятельных кормлений. При впервые установленной гипогалактии независимо от ее степени ребенка следует прикладывать к груди каждое кормление, при гипогалактии III–IV степеней, существующей более 1 мес, следует сохранить 3–4 кормления грудью с докормом и самостоятельные кормления ЗЖМ.
6. Для поддержания лактации целесообразно сохранить не менее 3 грудных кормлений.
7. Докорм осуществлять только адаптированными молочными смесями.
8. Даже при небольшом количестве женского молока кормление грудью следует продолжать как можно дольше.
9. Расчет объема кормления и потребности в пищевых ингредиентах при докорме адаптированными смесями такой же, как при естественном вскармливании.
10. Смешанное вскармливание часто бывает этапом перевода ребенка на искусственное вскармливание.

Правила искусственного вскармливания

1. Регламентированный режим кормления.
2. Расчет среднего ориентировочного суточного объема кормления как при естественном вскармливании (объемный и калорийный методы).
3. Частота кормления может быть реже, чем при естественном вскармливании: до 2 мес — 6–7 раз, от 2 до 4–5 мес — 6 раз, старше 4–5 мес (с момента введения прикорма) — 5 раз. Однако частота питания индивидуальна для каждого ребенка.
4. Степень адаптированности смеси зависит от возраста ребенка: рекомендуется в первом полугодии кормить ребенка только адаптированными молочными смесями, с 5–6 мес — последующими ЗЖМ.
5. При искусственном вскармливании можно использовать 2 смеси, как в сочетании, так и по отдельности в полном суточном объеме пресной или кисломолочной смеси.

6. При искусственном вскармливании современными ЗЖМ не требуется с профилактической целью коррекция витамином D_3, препаратами железа, меди и т.д.

7. Сроки введения прикорма при искусственном вскармливании приближены к срокам введения при естественном вскармливании.

8. Потребность в пищевых ингредиентах и энергии при кормлении адаптированными ЗЖМ такая же, как при естественном вскармливании, и зависит от возраста ребенка.

9. Введение каждой смеси должно быть постепенным, время введения смеси обычно составляет 4–7 дней.

10. Следует учитывать индивидуальную переносимость ребенком ЗЖМ.

Критериями переносимости ребенком ЗЖМ являются:

- отношение ребенка к молочной смеси;
- характер нарастания массы;
- отсутствие аллергических проявлений или ее непереносимости в виде кишечных колик, срыгиваний и рвот, диареи или запора.

ПРИКОРМ

Прикорм — введение в рацион питания ребенка 1-го года жизни, кроме женского молока (или в случае отсутствия женского молока его заменителей), любой дополнительной пищи животного и растительного происхождения, которая постепенно снижает потребление грудного молока (или его заменителей) и способствует переводу ребенка на общий стол. Период прикорма — переходный этап от чисто молочного (лактотрофного) питания к дефинитивному (питанию «взрослого типа»). По мере введения в рацион ребенка разных видов прикорма снижается потребление грудного молока. Вопрос о сроках окончания грудного вскармливания с научных позиций также не изучен. Эксперты ВОЗ (2002) рекомендуют продолжать грудное вскармливание до 2 лет, а отечественные нутрициологи — до 1,5 лет жизни ребенка.

Обоснование необходимости прикорма

Во 2-м полугодии жизни сохраняются высокие темпы роста ребенка, к 4–5 мес происходит удвоение массы, дети начинают активно двигаться, и им требуется большее количество энергии и пищевых веществ. На протяжении лактации в женском молоке снижается содержание белка (к 6 мес до 7–8 г/л), незаменимых амино-, жирных кислот и других компонентов. Количество железа, цинка, меди, кальция, фосфора, магния и большинства витаминов, поступающее с женским молоком, с 5–6 мес становится недостаточным, эндогенные запасы пищевых веществ у ребенка ограничены, поэтому может возникнуть дефицит этих элементов, особенно железа.

Основные цели прикорма

1. Дополнительное введение в организм ребенка пищевых веществ, отличных от тех, что присутствуют в грудном молоке (или в его заменителях), и энергии для обеспечения возрастающих потребностей ребенка. К ним относятся растительные белки и жиры, различные группы углеводов, в том числе полисахариды, минералы, микроэлементы, витамины, пищевые волокна, балластные вещества и др.

2. Освоение ребенком навыков потребления густой, а затем и плотной пищи, освоение навыков кусания, жевания, а в дальнейшем — навыков самостоятельной еды.

3. Обеспечение дальнейшего развития и тренировки пищеварительной системы, зубочелюстного и жевательного аппарата, моторной функции кишечника.

4. Формирование вкусовых ощущений и привычек, а также навыков здорового питания за счет использования разнообразных и полезных видов продуктов с новыми вкусами и ароматами.

5. Приучение ребенка к новым видам пищи для постепенного отлучения от груди матери (или кормлений ЗЖМ) и перехода на семейное питание, что в дальнейшем способствует социализации ребенка.

Обоснование сроков введения прикорма

Сроки введения прикорма определяются созреванием и функциональной активностью пищеварительной, мочевыделительной, иммунной и нервной систем.

Большинство педиатров варьируют сроки введения прикорма от 4 до 6 мес жизни ребенка, а фактические сроки определяют индивидуально для каждого малыша совместно с врачом-педиатром, наблюдающим ребенка, и его матерью. При этом следует учитывать не столько календарный возраст, сколько степень биологической зрелости ребенка, его готовность к восприятию и усвоению более сложной пищи. Введение прикорма позже 6–7 мес также неблагоприятно сказывается на развитии ребенка, так как происходит задержка формирования навыков потребления пищи более густой и плотной консистенции и отказ от пережевывания и глотания плотной пищи на длительный срок и др.

Во 2-м полугодии жизни формируются навыки жевания и кусания с достаточно быстрыми изменениями в промежутке между 6-м и 10-м месяцами. Следует помнить, что своевременное формирование навыка жевания — один из компонентов правильного развития аппарата речи.

Формирование вкусовых навыков

Введение прикорма — процесс обучения, приобщения ребенка не только к новой консистенции еды, но и к новым вкусам и

ароматам. Ранние вкусовые ощущения, которые влияют на выбор пищи в последующей жизни ребенка, формируются уже у плода в течение последних месяцев гестации через амниотическую жидкость и в первые месяцы постнатальной жизни через материнское молоко. Материнское молоко имеет различные оттенки вкуса и аромата в зависимости от пищевых предпочтений матери. Дети, находящиеся на грудном вскармливании, быстрее привыкают к новым вкусам и ароматам, так как они уже опосредованно с ними знакомы. При введении новых продуктов и блюд следует комбинировать знакомые ребенку и новые пищевые вкусы и запахи. Это обеспечивает более легкий прием новой пищи. Установлено, что обычно требуется 8–10 попыток введения нового блюда для знакомства с ним, а закрепление нового вкуса и консистенции происходит после 10–15 «встреч». Питание должно быть разнообразным. Продукты прикорма промышленного производства содержат количество соли и природных сахаров, достаточное для детей 1-го года жизни, что способствует формированию здоровых вкусовых привычек.

С введением прикорма число кормлений в среднем сокращается до 5. Необходимость в ночных кормлениях отпадает, промежутки между кормлениями равномерны и составляют приблизительно 4 ч. Часы кормлений следует фиксировать более строго, чем при режиме грудного вскармливания, чтобы сформировать пищевой рефлекс, хотя составление режима питания каждого ребенка требует индивидуального подхода. Желательно, чтобы отклонения от установленного времени приема еды не превышали 15–30 мин, иначе нарушается ритмичная работа ЖКТ и секреция пищеварительных соков. Суточный объем питания составляет не более 1000 мл, к концу года — 1100 мл. Разовый объем порций более или менее одинаковый в течение дня и соответствует физиологической вместимости желудка, т.е. около 200 мл, а к концу 1-го года может увеличиваться до 200–250 мл. Такую порцию предлагают ребенку, но он сам определяет, какое количество еды хочет съесть.

Преимущества продуктов прикорма промышленного выпуска и недостатки домашнего прикорма

В качестве продуктов и блюд прикорма могут быть использованы как блюда, приготовленные в домашних условиях, так и продукты промышленного производства. В последние годы появились научные исследования, показавшие, что домашние блюда содержат избыточное количество белка, жира, сахара и соли, а также имеют дефицит таких микронутриентов, как железо, цинк, витамины А, Е и группы В. Продукты прикорма промышленного выпуска имеют целый ряд преимуществ по сравнению с домашним прикормом. Именно поэтому отечественные нутрициологи, так же как и эксперты по питанию ВОЗ, в настоящее время

рекомендуют использование продуктов прикорма промышленного изготовления.

Продукты прикорма промышленного выпуска имеют высокое качество и изготовлены из экологически чистого исходного сырья. Они гарантированно химически и микробиологически безопасны. Имеют сбалансированный состав, обогащены витаминами, микроэлементами, ПНЖК, пре- и пробиотиками. В их состав входит большее разнообразие сырьевых компонентов, в том числе малодоступных в домашних условиях. Они имеют оптимальную и гарантированную степень обработки и измельчения сырья, соответствующую возрастным особенностям жевательного аппарата и пищеварительной системы детей. Продукты прикорма герметично упакованы и длительно хранятся при комнатной температуре. Они не требуют варки, их только разогревают или разводят водой нужной температуры.

Продукты прикорма, приготовленные из одного вида сырья, называются **одно-** или **монокомпонентными**, из двух или нескольких видов — **поликомпонентными**. Продукты, приготовленные из разных видов сырья, называются **комбинированными** (например, фруктовые пюре с зерновыми или молочными добавками, овощные пюре с мясными или рыбными добавками).

Сначала всегда вводят монокомпонентные продукты, затем при отсутствии признаков пищевой непереносимости — поликомпонентные, а после них (после 6–7 мес) — комбинированные. Консервированные продукты питания имеют различную степень измельчения в зависимости от рекомендуемого возраста введения продукта.

Для приготовления блюд прикорма и различных напитков, которые можно давать ребенку как дополнительное питье, следует использовать специальную питьевую воду для детского питания с гарантированным качеством. Такая вода не требует кипячения, но после вскрытия бутылки воду можно использовать без кипячения только в течение 2 сут. Обычная водопроводная вода, несмотря на очистку, не соответствует требованиям, предъявляемым к детскому питанию.

Правила введения продуктов и блюд прикорма

Несоблюдение ниже перечисленных правил введения прикорма может привести к развитию пищевой непереносимости, а также к формированию отрицательных рефлексов на новые виды пищи на длительный срок.

- Начинать вводить новые блюда и продукты прикорма следует только здоровому ребенку. Новые блюда не вводят при острых заболеваниях, изменении условий жизни (поездки, переезды), проведении профилактических прививок.
- Каждое новое блюдо или продукт прикорма следует начинать вводить с малых количеств, ежедневно увеличивая порцию и постепенно доводя ее до нужного объема.

- Введение нового вида прикорма возможно только после привыкания к предыдущему. Недопустимо одновременное введение более одного нового блюда прикорма.
- Сначала всегда следует вводить блюда прикорма из одного вида продуктов (однокомпонентные), после привыкания к ним вводят поликомпонентные, а затем комбинированные.
- Консистенция блюд прикорма меняется постепенно, в зависимости от возраста ребенка, проходя последовательные этапы: сначала гомогенная (4–6 мес), затем пюреобразная и мелкокусочковая (7–9 мес), к концу года (10–12 мес) более плотная и крупнокусочковая.
- Новые продукты прикорма лучше вводить в утренние часы, во второе кормление, чтобы проследить за реакцией ребенка. При этом следует наблюдать за поведением ребенка, его самочувствием, характером стула, состоянием кожи и др. При появлении симптомов непереносимости продукт (или его компонент) исключают из питания минимум на 1 мес.
- Блюда прикорма дают перед кормлением грудью (или детской молочной смесью). После кормления блюдами прикорма можно приложить ребенка к груди для поддержки и сохранения лактации.
- Следует придерживаться рекомендаций по срокам введения новых видов прикорма и объемам блюд и продуктов, но при этом учитывать индивидуальные особенности ребенка.
- Блюда прикорма дают в теплом виде, ребенка приучают есть из ложки (с 4–6 мес), а с 7–9 мес — пить из чашки. Желательно, чтобы ребенок сидел за специальным детским столиком со стульчиком.
- При введении прикорма следует проявлять по отношению к ребенку ласковое внимание, терпение и настойчивость. При отказе ребенка от нового продукта при первом введении его следует предлагать ежедневно в течение 8–10 дней для знакомства и продолжать введение до 10–15 дней для закрепления навыка потребления.
- Рекомендуется учитывать индивидуальные вкусовые предпочтения ребенка и обеспечивать возможность самостоятельного выбора — какие продукты и сколько ему съесть.
- Блюда прикорма готовят непосредственно перед каждым кормлением. Остатки еды не подлежат хранению и повторному использованию.

Последовательность и сроки введения видов прикорма

При введении прикорма осмотическая нагрузка увеличивается, поэтому ребенку показано дополнительное введение жидкости к основному рациону в объеме 15–20 мл/кг массы тела в сутки

(в среднем до 200 мл). Потребность в воде в основном удовлетворяется за счет жидкости, входящей в состав фруктов и овощей.

Полноценные растительные и животные белки содержатся в злаках, бобовых, мясе, рыбе, молочных продуктах; углеводы — в злаках, овощах, фруктах; полноценные растительные и животные жиры — в растительных маслах, молочных продуктах, мясе, рыбе, сливочном масле и желтке. Витамины, минералы, микроэлементы содержатся во всех пищевых продуктах. Важнейшее значение для поддержания нормального биоценоза кишечника, формирования каловых масс, стимуляции кишечной моторики имеют растительные пищевые волокна (злаки, овощи, фрукты). Их содержание в рационах детей раннего возраста должно быть строго сбалансировано, для ребенка второго полугодия жизни количество пищевых волокон не должно превышать 5 г в день.

С позиции доказательной медицины данных о преимуществах последовательности введения того или иного продукта или блюда нет, признают лишь необходимость адекватного поступления с прикормом необходимых пищевых веществ, включая микронутриенты (железо, кальций, цинк, йод и др.). Именно поэтому в практике вскармливания детей 1-го года жизни есть существенные отличия в разных регионах мира.

Первый прикорм вводят детям на естественном вскармливании в 5,5–6 мес, а на искусственном или смешанном — в 4,5–5 мес. Обычно начинают с овощного пюре из овощей зеленой или белой окраски: кабачков, патиссонов, цветной, белокочанной и брюссельской капусты, брокколи. Желательно использовать овощные консервы для детского питания из вышеперечисленных овощей. После успешного введения одного вида овощей можно начинать последовательно вводить двухкомпонентные овощные пюре с картофелем, затем многокомпонентные овощные пюре.

Через 3–4 нед вводят **второй прикорм** — монокомпонентные безмолочные безглютеновые каши (гречка, кукуруза, рис) без наполнителя. При приготовлении безмолочные каши разводят тем молоком, которое получает ребенок (грудным, адаптированной молочной смесью, лечебной смесью), а при необходимости водой или овощным отваром.

В составе любой растворимой каши промышленного производства содержится витаминно-минеральная добавка, которая может вызывать нежелательные реакции (сыпь, диарея). Безмолочные безглютеновые монокомпонентные каши без наполнителя могут содержать только злаки или злаки с дополнительно введенными для улучшения вкуса углеводами. Как известно, сахара усиливают всасывание аллергенов за счет повышения проницаемости энтероцитов, что и проявляется разнообразными аллергическими проявлениями на «сладкое».

Детские молочные каши промышленного производства содержат сухое коровье молоко, поэтому детям, страдающим аллергией к белкам коровьего молока, а также из групп риска рекомендуется

вводить безмолочные каши и разводить их адаптированной молочной смесью.

Традиционное введение в качестве первого прикорма фруктового пюре (соки в настоящее время не рассматриваются как энергоемкие продукты прикорма) может приводить к тому, что последующее введение менее вкусного овощного продукта встретит активное сопротивление со стороны растущего ребенка, который уже различает сладкий вкус. Поэтому фруктовое пюре проще вводить вторым или третьим блюдом прикорма. Однако следует помнить, что во фруктовых пюре некоторых производителей в большом количестве содержится аскорбиновая кислота, которая может вызвать раздражение нежной слизистой оболочки желудка ребенка. Целесообразно выбирать продукты, ориентируясь на рекомендуемую суточную норму потребления витамина С у детей до 1 года 35–40 мг.

Третий прикорм — мясной, вводят не позднее 7,5–8 мес. При непереносимости говядины, рекомендуется использовать постную свинину, мясо кролика, индейки, конину, ягненка, обращая внимание на достаточно сложную рецептуру приготовления мясных консервов. При выборе мясных и растительно-мясных консервов предпочтение следует отдавать продуктам, не содержащим экстрактивных веществ, бульонов, пряностей, соли и с минимальным количеством крахмала. У здоровых детей мясной прикорм целесообразно вводить раньше — в 5,5–6,5 мес — с целью коррекции дефицита железа, возникающего к концу первого полугодия жизни ребенка.

Творог у детей с пищевой аллергией желательно вводить после года, а яйца и рыба полностью исключаются из рациона до 2–3-летнего возраста.

ПИТАНИЕ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 1–3 ЛЕТ

Рост ребенка от 1 года до 2 лет увеличивается на 10–12 см, а масса — на 3–4 кг. Нарастание массы головного мозга за 2-й и 3-й годы жизни равно таковому за 1-й год, что определяет идентичные 1-му году жизни потребности в полноте и качестве пищевого обеспечения. На 3-м году жизни увеличение роста и массы тела замедляется, что сопровождается значительным снижением энергетических затрат на эту функцию. Энергия перераспределяется на физическую активность. Именно в этом периоде неправильное питание ребенка пагубно влияет на динамику роста и массы тела, дифференцировку всех органов и физиологических систем организма ребенка, которые могут быть необратимыми.

У детей после года жизни происходят значительные изменения в системе пищеварения. Емкость желудка увеличивается с 250 мл (в год) до 400–500 мл к 3 годам, значительно возрастает переваривающая способность ЖКТ за счет активации ферментов

желудка, поджелудочной железы и тонкой кишки. Их активность специфична для различных компонентов пищи, а следовательно, зависит от характера рациона. Эвакуация пищи из желудка находится в прямой зависимости от циркадного ритма работы желудочных желез и характера потребляемой пищи (белковой, жирной, углеводистой) и в среднем составляет 4 ч.

В этот период продолжает совершенствоваться жевательный аппарат, что позволяет вводить более густую и плотную пищу. К концу 1-го года у ребенка 8 зубов, что предполагает обучение процессу кусания пищи. Кроме того, сохраняется также и элемент жевания деснами. К 20–30 мес у ребенка прорезываются все 20 молочных зубов, из них 8 — коренные. Однако молочные зубы маломощные, их жевательная поверхность небольшая.

По мере роста ребенка появляются другие факторы, влияющие на формирование пищевых привычек, — вкусовые ощущения. Зачатки вкусовых рецепторов идентифицируются у плода начиная с 15-й недели гестации, а система обоняния — с 25-й недели. На 1-м году жизни градации вкуса формируются и совершенствуются, но с возрастом они становятся тоньше и богаче. Вкусовые пристрастия детей первых 3 лет жизни лабильны и наиболее подвержены формированию с позиции адекватности возрасту. К 3 годам они достаточно полно определяются, хотя и в более поздние возрастные периоды могут изменяться под влиянием различных обстоятельств. При этом важно сознательное отношение ребенка к питанию, которое складывается из формирования гигиены приема пищи, обучения правилам пользования столовыми приборами, поведению за столом и участия в сервировке стола.

Необходимо придерживаться основных принципов питания:

- физиологической адекватности питания;
- мультикомпонентной стабилизированности рациона питания по всем заменимым и незаменимым пищевым факторам, включая белки, пищевые жиры и жирные кислоты, различные классы углеводов, минеральные соли и витамины;
- максимального разнообразия рациона;
- адекватной возрасту и заболеванию технологической и кулинарной обработке продуктов и блюд питания;
- нутриентной предобеспеченности.

Согласно современным рекомендациям ВОЗ, кормление детей женским молоком следует сохранить до 1,5–2 лет. Если же на 2-м году жизни ребенок по тем или иным причинам лишен материнского молока, сбалансировать рацион возможно за счет использования специальных молочных продуктов или смесей, предназначенных для детей этого возрастного периода.

В питании детей первых 3 лет жизни рекомендуется использовать продукты питания на основе модифицированного коровьего молока (Фрисолак 3, детское молоко «Нестле», Энфамил Юниор, МДмил Юниор, молоко сухое цельное быстрорастворимое «Нутритек»), в котором содержатся биологически ценные

добавки в виде ненасыщенных жирных кислот, витаминов, минеральных веществ, снижено содержание белка и увеличено содержание углеводов. Ежедневный объем молочных продуктов, потребляемый детьми, не должен превышать 400–600 мл. Важно, чтобы в рацион ребенка также входили хлеб, каши, картофель, фрукты и овощи, мясо и рыба.

Детям 1–3 лет требуется особая кулинарная обработка продуктов: измельченная (средние кусочки), пюреобразная, отварная и тушеная пища.

На 2–3-м годах жизни в целях сохранения биологической ценности, химической и санитарно-гигиенической безопасности пищи рекомендуется использовать консервированные продукты питания для детей 1–3 лет, что по сути становится IV ступенью прикорма. К числу этих продуктов, кроме сухих молочных напитков, относятся сухие инстантные или быстроприготовляемые каши, мясо- и рыбо-растительные, овощные, фруктово-ягодные консервы. Продукты для прикорма с низкой энергетической ценностью могут ограничить потребление энергии, поэтому энергетическая плотность в консервированных продуктах обычно должна быть не ниже 4,2 кДж/г (1 ккал/г).

Каши-консервы, предназначенные для детей старше 1 года, включают такие добавки, как шоколад, мед, экзотические фрукты, крупы из цельного зерна, хлопья из злаков, которые меняют вкус каш и расширяют круг продуктов.

Особенность мясо- и рыбо-растительных детских консервов — меньшая степень измельчения продуктов, чем на 1-м году, и значительно более широкий круг компонентов, входящих в них. В частности, они включают различные виды бобовых, специи (паприку, перец, тимьян, эстрагон). Питание продуктами промышленного производства гарантирует ребенку все необходимые макро- и микроэлементы. Баночки емкостью 200–250 г, чаще зеленого цвета, содержат крупноизмельченные продукты, коробки для зерновых продуктов емкостью 400–600 г. На этикетке должны быть указаны: название блюда; возраст, с которого можно употреблять продукт; состав блюда; инструкция по употреблению и хранению; торговая марка; срок годности. Невскрытые банки и коробки следует хранить при комнатной температуре в темном месте. Вскрытые банки хранят в холодильнике (фрукты, ягоды, мясо — не более 2 сут). Разогревать баночные консервы можно в микроволновой печи (700 Вт): большие банки в течение 50 с, маленькие — 40 с или на водяной бане около 10 мин. Пищу подают на тарелке, но в связи с тем, что в микроволновой печи продукт разогревается неравномерно, после разогрева его надо перемешать. Нельзя разогревать пищу повторно и хранить уже разогретую пищу.

Однако в большинстве семей на 2-м году жизни, начиная с первых месяцев или позже, осуществляется постепенный переход на пищу, приготовленную в домашних условиях, — «семейный

стол». Детям с семейного стола дают вермишель, плов, свежие овощи кусочками и размятые вареные овощи в виде гарнира, рубленые мясо, рыбу, молочные каши. Продукты должны быть в рубленом и пюреобразном виде. Детям этого возраста, особенно на 2-м году, нельзя давать блюда, приготовленные накануне.

Частота кормлений на 2-м году — 5 раз, нередко с 1,5 года — 4 раза. Разовый объем пищи в 12–23 мес составляет приблизительно 345 г (может индивидуально варьировать в зависимости от состояния здоровья ребенка, семейных привычек и типа питания). По рекомендациям ВОЗ, до 2–3 лет соотношение в рационе основных пищевых веществ, белков, жиров, углеводов составляет 1:1:5, старше 3 лет — 1:1:4, в российских рекомендациях это соотношение для всех детей старше 1 года равно 1:1:4 (табл. 3.1). По данным зарубежных авторов, увеличение соотношения основных ингредиентов в пользу углеводов связано с более интенсивными обменными процессами, главным образом в ткани головного мозга, которая питается почти исключительно углеводами. Дети должны получать больше углеводистой пищи.

Таблица 3.1. Рекомендуемые нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения РФ. Дети от 1 года до 3 лет (Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08)

Показатель (в сутки)	От 1 года до 2 лет	От 2 лет до 3 лет
Энергия и пищевые вещества		
Энергия, ккал	1200	1400
Белок, г, в т.ч. животный, %	36 70	42 70
г/кг массы тела	70	70
% по ккал	12	12
Жиры, г	40	47
Жир, % по ккал	30	30
ПНЖК, % по ккал	5–10	5–10
ω-6, % по ккал	4–9	4–9
ω-3, % по ккал	0,8–1	0,8–1
Углеводы, г	174	203
Углеводы, % по ккал, в т.ч. сахар, % по ккал	58 <10	
Пищевые волокна, г	8	
Витамины		
Витамин С, мг	45	
Витамин B_1, мг	0,8	
Витамин B_2, мг	0,9	
Витамин B_6, мг	0,9	
Ниацин, мг	8	

Таблица 3.1. *Окончание*

Показатель (в сутки)	От 1 года до 2 лет	От 2 лет до 3 лет
Витамин B_{12}, мкг	0,7	
Фолаты, мкг	100	
Пантотеновая кислота (витамин B_5), мг	2,5	
Биотин, мкг	10	
Витамин А, мкг рет. экв.	450	
Витамин Е, мг ток. экв.	4	
Витамин D, мкг	10	
Витамин К, мкг	30	
Минеральные вещества		
Кальций, мг	800	
Фосфор, мг	700	
Магний, мг	80	
Калий, мг	400	
Натрий, мг	500	
Хлориды, мг	800	
Железо, мг	10	
Цинк, мг	5	
Йод, мг	0,07	
Медь, мг	0,5	
Селен, мг	0,015	
Хром, мкг	11	
Фтор, мг	1,4	

Потребности в энергии меняются в зависимости от физического состояния ребенка, однако у детей раннего возраста ключевую роль в психологическом и социальном развитии играет физическая активность. Если потребление энергии превышает потребности ребенка, увеличивается отложение жира и прибавляется масса тела. До 2-летнего возраста рацион должен содержать такое количество жиров, которое обеспечивает около 30–40% общего количества потребляемой ребенком энергии.

Потребление сахара, добавляемого в пищу, следует ограничить до уровня, обеспечивающего примерно 10% общей калорийности рациона. Подслащенные напитки, в том числе фруктовый сок, нужно употреблять во время приема пищи. Частое употребление напитков, содержащих сахар, увеличивает риск развития зубного кариеса и может вызвать осмотическую диарею. Напитки без сахара также могут вредить зубам из-за своей кислотности. На 2-м году жизни лучше использовать консервированные соки специально для детского питания.

Все виды чая (черный, зеленый, травяной) и кофе препятствуют усвоению железа, нужно исключить их употребление

до возраста 24 мес. После 24 мес следует избегать употребления чая во время еды (по рекомендациям ВОЗ).

На 2-м году жизни следует продолжать низкохлоридную диету (3 г соли в сутки). После 2 лет рацион по составу приближается к семейному столу, однако кулинарная обработка и консистенция пищи, особенно мясных продуктов, носят еще детский вариант.

Промежутки между отдельными приемами пищи не должны превышать 3,5–4 ч.

Кроме количественных показателей, большое значение имеет качество питания, т.е. соответствие химического состава пищи потребностям растущего организма и наличие в нем незаменимых питательных веществ, для которых характерно следующее: невозможность или ограниченность их синтеза в организме из других веществ; отсутствие большинства из них в депо, благодаря чему длительное ограничение, а тем более полное их исключение из пищи не может быть компенсировано за счет запасов организма; возникновение при их дефиците симптомов пищевой недостаточности, развивающихся в короткие сроки.

Удельный вес животного белка у детей до 3 лет должен составлять около 70% от общего количества белка. Жиры растительного происхождения должны составлять в рационе не меньше 25–30% общего количества жиров. В рацион включают молочный жир в виде сливочного масла — 20 г и сметаны — 7 г в сутки.

Легкоусвояемые углеводы (сахара) должны составлять около 58% общего количества углеводов. Рацион должен содержать достаточное количество пищевых волокон — не менее 8–20 г/сут в зависимости от возраста.

Соотношение в рационе детей солей кальция и фосфора не ниже 1,2:1. Завтрак детей должен обеспечивать 20–25%, обед — 35–40%, полдник — 15%, ужин — 20–25% суточной потребности детей в пищевых веществах и энергии. При составлении меню обращают внимание не только на разнообразие блюд в течение дня и всей недели, но и на сочетание продуктов растительного и животного происхождения. Желательно, чтобы ежедневно ребенок получал 2 овощных блюда и только одно крупяное. Необходимо учитывать, что значительная часть витаминов разрушается при нагревании, воздействии влаги и воздуха. К существенным потерям витаминов приводят пастеризация, стерилизация и другие биохимические процессы.

Также очень важно соблюдать требования к срокам хранения овощей и фруктов. Для обеспечения сохранности витаминов в процессе кулинарной обработки овощи, подлежащие отвариванию в очищенном виде, чистят непосредственно перед варкой. Не допускается предварительная заготовка картофеля и других овощей с длительным (>3 ч) замачиванием их в воде. Для резки и чистки овощей и фруктов нужно использовать ножи из нержавеющей стали или обычные, начищенные до зеркального блеска. Кожуру с овощей и фруктов необходимо снимать тонким слоем,

так как подкорковый слой наиболее богат витаминами. Овощи и зелень опускают в кипящую воду, поддерживая равномерное кипение до полной готовности пищи, варят пищу в посуде, заполненной до верха, с закрытой крышкой. Сырые капусту и картофель закладывают в первые блюда не ранее чем за 25–30 мин до конца варки.

Обваренные для салатов овощи хранят в холодильнике не более 4–6 ч. Допустима только легкая (непродолжительная) пассировка овощей. Для сохранения минеральных веществ овощи (кроме свеклы) необходимо варить в подсоленной воде.

Обогащение рациона незаменимыми микронутриентами предусматривает постоянное включение в состав рациона как продуктов, обогащенных витаминно-минеральными смесями (премиксами) в процессе промышленного производства, так и блюд и кулинарных изделий, обогащенных витаминами (витаминизация) непосредственно на пищеблоке.

Обогащение рациона незаменимыми микронутриентами проводят круглогодично, используют витаминно-минеральные смеси (премиксы промышленного производства «Валетек», «Эливит», «Комивит» и др.), а также отдельные препараты витаминов и минеральных веществ.

Важные достоинства премиксов (по сравнению с препаратами отдельных витаминов) — удобство их внесения и дозирования и возможность осуществления контроля содержания витаминов по закладке премикса.

Для обогащения рациона учитывают региональные особенности дефицитов витаминов и микроэлементов. В питании детей г. Москвы выявлен дефицит витамина С, группы В, фолиевой кислоты, каротина, йода, железа, кальция.

В первую очередь витаминизации (обогащению микронутриентами) подлежат продукты массового потребления, такие как молоко и кисломолочные продукты, мука, хлебобулочные и кондитерские изделия, соль, соки и напитки.

Целесообразно также витаминизировать масло-жировые продукты (жирорастворимыми витаминами), плодоовощные консервы, а также мясопродукты — специализированные колбасные и мясные кулинарные изделия для детей.

Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами не должно ухудшать потребительские свойства этих продуктов: уменьшать содержание и усвояемость в них пищевых веществ, существенно изменять вкус, аромат, свежесть продуктов, сокращать срок их хранения.

Критериями качества питания могут служить аппетит ребенка, активное поведение, состояние здоровья, показатели физического развития, отсутствие клинических проявлений алиментарно-зависимых состояний.

Глава 4

Иммунопрофилактика

Национальный календарь профилактических прививок (на основании приказа Минздравсоцразвития РФ № 51н от 31.01.2011 «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»)

Национальный календарь профилактических прививок включает профилактические прививки против гепатита В, туберкулеза, дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, кори, краснухи, эпидемического паротита, гриппа и гемофильной инфекции (табл. 4.1).

Таблица 4.1. Национальный календарь профилактических прививок

Возраст	Наименование прививки
Новорожденные в первые 24 ч жизни	Первая вакцинация против гепатита В
Новорожденные на 3–7-й дни жизни	Вакцинация против туберкулеза
Дети в 1 мес	Вторая вакцинация против гепатита В (в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы, в т.ч.из групп риска)
Дети в 2 мес	Третья вакцинация против гепатита В (дети из групп риска)
Дети в 3 мес	Первая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита. Первая вакцинация против гемофильной инфекции
Дети в 4,5 мес	Вторая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита. Вторая вакцинация против гемофильной инфекции
Дети в 6 мес	Третья вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита. Третья вакцинация против гепатита В. Третья вакцинация против гемофильной инфекции
Дети в 12 мес	Вакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита. Четвертая вакцинация против гепатита В (дети из групп риска)

Таблица 4.1. *Окончание*

Возраст	Наименование прививки
Дети в 18 мес	Первая ревакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита. Ревакцинация против гемофильной инфекции
Дети в 20 мес	Вторая ревакцинация против полиомиелита
Дети в 6 лет	Ревакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита
Дети в 6–7 лет	Вторая ревакцинация против дифтерии, столбняка
Дети в 7 лет	Ревакцинация против туберкулеза
Дети в 14 лет	Третья ревакцинация против дифтерии, столбняка. Третья ревакцинация против полиомиелита. Ревакцинация против туберкулеза бациллой Кальметта–Герена (*bacillus Calmette–Guerin* — БЦЖ)
Взрослые от 18 лет	Ревакцинация против дифтерии, столбняка каждые 10 лет от момента последней ревакцинации
Дети от 1 года до 18 лет, взрослые от 18 до 55 лет, не привитые ранее	Вакцинация против гепатита В
Дети от 1 года до 18 лет, неболевшие, непривитые, привитые однократно против краснухи; девушки от 18 до 25 лет, не болевшие, не привитые ранее	Иммунизация против краснухи
Дети, с 6 мес, учащиеся 1–11-х классов, студенты высших профессиональных и средних профессиональных учебных заведений; взрослые некоторых профессий (работники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы и др.), взрослые старше 60 лет	Вакцинация против гриппа
Дети в возрасте 15–17 лет включительно и взрослые до 35 лет	Иммунизация против кори

Техника проведения профилактических прививок

Вакцины, используемые в рамках Национального календаря профилактических прививок и Календаря прививок по эпидемическим показаниям, вводят внутрь, внутрикожно, подкожно и внутримышечно.

Внутрь вводят вакцину против полиомиелита детям в возрасте 18, 20 мес и 14 лет (согласно приказу № 673 от 30.10.2007). Вакцину закапывают в рот стерильной пипеткой, специальной капельницей или шприцем за 1 час до еды. Запивать вакцину, есть

и пить в течение 1 ч после прививки не разрешают. Если ребенок срыгнул или появилась рвота сразу после прививки, следует дать вторую дозу; если и в этом случае было срыгивание, новую дозу дают лишь при следующем визите.

Внутрикожно вводят вакцины против туберкулеза (БЦЖ и БЦЖ-М). Иной способ введения вакцин для профилактики туберкулеза может привести к развитию холодных абсцессов. При осложнениях, особенно повторных в одном учреждении, необходимо проверять качество подготовки среднего медицинского персонала, проводящего прививки против туберкулеза.

Внутрикожное введение производят одноразовыми туберкулиновыми шприцами вместимостью 1 мл тонкими иглами (№ 0415) с коротким срезом. Вакцину вводят строго внутрикожно на границе верхней и средней трети наружной поверхности левого плеча после предварительной обработки кожи 70% спиртом. Иглу вводят срезом вверх в поверхностный слой кожи параллельно ее поверхности. Для того чтобы убедиться, что игла располагается внутрикожно, сначала вводят незначительное количество вакцины, а затем всю дозу препарата (0,1 мл). При правильной технике введения должна образоваться папула белого цвета в виде «лимонной корочки» диаметром 7–9 мм, которая исчезает через 15–20 мин. Не допускаются наложение повязки и обработка места введения вакцины антисептиками.

Подкожную вакцинацию проводят на границе верхней и средней трети наружной поверхности плеча, как правило, при введении несорбированных вакцин (коревой, паротитной, краснушной, полисахаридных вакцин). Иглу вводят под углом 45°.

Внутримышечно вводят все адсорбированные [адсорбированную коклюшно-дифтерийно-столбнячную вакцину (АКДС), анатоксин дифтерийно-столбнячный (АДС), АДС-М, вакцину для профилактики вирусного гепатита В] и некоторые несорбированные препараты (коревую, паротитную, краснушную вакцины). Оптимальное место введения вакцин для детей первых 3 лет жизни — передненаружная область бедра (латеральная часть четырехглавой мышцы бедра), а для детей старше 3 лет и взрослых — дельтовидная мышца (участок ниже акромиального отростка и выше подмышечной впадины). В обоих случаях иглу вводят под углом 80–90°. Обширный фактический материал свидетельствует, что введение любых иммунобиологических препаратов в ягодичную мышцу может привести к повреждению седалищного нерва с возникновением длительно сохраняющейся мышечной слабости, контрактуры, провисания стопы и замедления роста ноги на стороне повреждения. Описаны повреждения и других нервов, иннервирующих ягодичную область или проходящих через нее (верхний ягодичный нерв, задний бедренный кожный, половой и нижний ягодичный нервы) в случае аномального их расположения или в результате неверного выбора места инъекции. Кроме того, при введении вакцин (гепатита В, антирабической) в мышцу бедра или дельтовидную мышцу старшим детям и взрослым происходит более интенсивное образование антител.

Существует 2 способа введения иглы в мышцу:

- собрать мышцу двумя пальцами в складку, увеличив расстояние до надкостницы;
- растянуть кожу над местом инъекции, сократив толщину подкожного слоя, что особенно удобно у детей с толстой жировой прослойкой, но при этом глубина введения иглы должна быть меньше.

Противопоказания к проведению профилактических прививок

Обоснованные противопоказания для проведения вакцинопрофилактики редки. Риск развития тяжелой реакции на современную вакцину ничтожно мал и несравним с последствиями естественной встречи с возбудителями инфекционных болезней. Тем не менее для эффективной и безопасной иммунизации необходимо соблюдать ряд противопоказаний, перечень которых определяется Минздравсоцразвития РФ и публикуется с Национальным календарем прививок (табл. 4.2).

Таблица 4.2. Противопоказания к проведению профилактических прививок*

Вакцины	Противопоказания
Противопоказания к группам прививок	
Все вакцины	Сильная реакция или осложнение при предыдущем введении вакцины
Все живые вакцины	Иммунодефицитное состояние (первичное), иммуносупрессия Злокачественные новообразования Беременность
Дополнительные противопоказания к отдельным прививкам	
БЦЖ	Масса тела ребенка <2000 г Келоидный рубец после предыдущего введения вакцины
АКДС	Прогрессирующее заболевание нервной системы. Афебрильные судороги в анамнезе (вводят АДС вместо АКДС)
АДС АДС-М	Абсолютных противопоказаний нет
Живая коревая вакцина Живая паротитная вакцина Краснушная вакцина Три вакцины (корь–паротит–краснуха)	Тяжелая реакция на аминогликозиды. Анафилактические реакции на белок куриного яйца для вакцин против кори и паротита зарубежного производства и тривакцин
Вакцина для профилактики гепатита В	Аллергическая реакция на пекарские дрожжи

*Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний — временные противопоказания для проведения прививок. Плановые прививки проводятся через 2–4 нед после выздоровления или в период реконвалесценции или ремиссии. При нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях и тому подобных прививки проводят сразу после нормализации температуры.

Особые клинические обстоятельства и тактика вакцинации

При некоторых заболеваниях или указаниях в анамнезе на особые состояния вакцинация не противопоказана, но требуется выработка рациональной тактики проведения прививок.

Недоношенность

В настоящее время считают, что указания на недоношенность в анамнезе — ложное противопоказание к проведению плановой иммунизации ребенка. Недоношенные дети и дети с низкой массой тела при рождении относятся к группе риска по тяжелым исходам от инфекционных заболеваний, и поэтому они должны быть привиты в первую очередь в соответствии с рекомендуемым графиком независимо от степени недоношенности. Исключением может быть БЦЖ. По отечественному Календарю прививок глубокую недоношенность принято считать противопоказанием к введению БЦЖ в роддоме. Вакцинация у таких детей должна быть отсрочена на 2–3 мес. В настоящее время не существует убедительных доказательств того, что недоношенные дети при отсутствии других неблагоприятных факторов подвергаются повышенному риску развития судорог в ответ на вакцинацию АКДС.

Согласно изменениям, внесенным в приказ Минздрава РФ от 27 июня 2001 г. № 229 (приказ МЗ и СР № 673 от 30.10.2007), вакцинацию против полиомиелита проводят инактивированной полиомиелитной вакциной троекратно всем детям 1-го года жизни, что предотвращает развитие вакциноассоциированного полиомиелита. Ревакцинацию проводят живой оральной полиомиелитной вакциной.

Вакцинацию против гепатита В недоношенных с массой при рождении от 1500 г, родившихся от матерей — носителей HB_sAg, начинают немедленно (не позднее 12–24 ч жизни) и проводят четырехкратно по схеме 0–1–2–12 мес. При этом необходимо учесть, что эффективность вакцинации зависит от срока введения первой дозы вакцины: чем раньше будет проведена первичная вакцинация, тем выше ее эффективность (в течение первых 12 ч жизни — 95%). Вакцинацию недоношенных детей, чьи матери не являются носителями HBSAg, следует проводить по общей схеме 0–3–6 мес. Проведенные исследования показали, что вакцинация детей с массой при рождении от 1500 г по схеме 0–1–6 мес безопасна и приводит к выработке специфического иммунного ответа в 100% случаев.

Вакцинация недоношенных детей против гриппа возможна начиная с 6 мес инактивированными гриппозными вакцинами по схеме 0–1 мес при первой вакцинации, затем — 1 раз в год. Для защиты детей в течение первых 6 мес жизни рекомендуют прививать персонал больницы и членов семьи. Для недоношенных детей дозы вакцин такие же, как и для рожденных в срок.

Дети с отягощенным аллергическим анамнезом

Большинство отечественных авторов рекомендуют придерживаться следующей тактики:

- уточнение аллергического анамнеза ребенка;
- выбор оптимального времени, т.е. периода наименьшей аллергической активности заболевания (например, осень и зима для страдающих поллинозом, лето — для часто болеющих респираторными заболеваниями);
- удлинение интервалов между введением вакцин;
- назначение антигистаминных препаратов [дифенгидрамин (димедрол♠), хлоропирамин (супрастин♠), клемастин (тавегил♠), мебгидролин (диазолин♠), хифенадин (фенкарол♠) и др.] за 3–4 дня до вакцинации и в течение 5–6 дней после нее, в отдельных случаях парентеральное их введение в день прививки;
- обязательное соблюдение гипо- или безаллергенной диеты.

В этот период детям не рекомендуют давать новые виды пищи.

Введение вакцин противопоказано детям с тяжелыми анафилактическими реакциями, протекающими по типу шока, отека Квинке или крапивницы, которые, как правило, возникают на компоненты вакцины. Детям, в анамнезе у которых отмечались тяжелые аллергические реакции на аминогликозиды, могут быть противопоказаны живые вакцины против кори, краснухи, паротита. По эпидемическим показаниям их вакцинируют в периоде ремиссии в стационаре на фоне приема ГК (преднизолон внутрь 1,5–2 мг/кг в сутки).

Риск введения АКДС детям с аллергической патологией связан не с опасностью возникновения выраженных аллергических реакций или осложнений, а с возможностью развития реакций неврологического характера. Особенно часто такие реакции встречаются у лиц с явным или скрытым поражением нервной системы или с наличием такового в анамнезе.

Вакцинацию против кори целесообразно проводить в теплое время года, а именно с мая по сентябрь (с учетом эпидемической обстановки). Детей, страдающих поллинозом, желательно вакцинировать в зимнее время.

Дети с различной соматической патологией

Вакцинация детей с неврологической патологией — ответственная и трудная задача, требующая индивидуального подхода в каждом случае.

Многолетние наблюдения за детьми со стабильной неврологической патологией, привитыми против дифтерии, кори, эпидемического паротита, полиомиелита, гепатита В, показали, что вакцинация этих детей безопасна, эффективна и может осуществляться под наблюдением педиатра поликлиники или детского учреждения, которое посещает ребенок.

Более жестким противопоказанием к вакцинации следует считать неврологические заболевания с прогредиентным течением (нервномышечной дистрофией, декомпенсированной гидроцефалией, дегенеративными заболеваниями мозга, тяжелыми поражениями ЦНС, возникающими за счет врожденных дефектов метаболизма, внутриутробных инфекций и др.), особенно в тех случаях, когда они протекают с судорожным синдромом. Вопрос о степени прогредиентности неврологического заболевания решает невролог, для того чтобы педиатр выбрал правильную тактику вакцинации ребенка. Часто бывает эпизод коротких, непроизвольных или генерализованных судорог, связанных с повышением температуры тела. В таких случаях вакцинация АКДС может быть продолжена на фоне жаропонижающих средств или заменена на бесклеточную коклюшную вакцину. В ряде стран для снижения судорожного порога таким детям рекомендуют назначение парацетамола в дозе 15 мг/кг в сутки перед прививкой и далее каждые 4 ч в течение 24 ч.

Детям с гипертензионно-гидроцефальным синдромом назначают мочегонные средства [ацетазоламид (диакарб♠), гидрохлоротиазид + триамтерен (триампур композитум♠)] за один день до прививки и 1–2 дня — после. Успокаивающие средства, такие как валериана♠, цитраля раствор спиртовой 1%♠, показаны детям с синдромом повышенной нервной возбудимости на период вакцинации.

Детей, перенесших менингококковый менингит, прививают не ранее чем через 6 мес после выздоровления (приложение 4 к приказу № 375).

Детей, **часто болеющих острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ)** и другими заболеваниями, необходимо прививать по общим правилам сразу после выздоровления. Очевидно также, что вакцинацию часто болеющих детей лучше проводить в теплое время года в период наименьшей заболеваемости ОРВИ и рекомендовать таким детям строгую изоляцию сроком на 3–5 дней.

В настоящее время в исследованиях показана эффективность и безопасность вакцинации детей с **сахарным диабетом**. Эти больные более восприимчивы к инфекциям, что объясняется некоторыми иммунологическими особенностями. В отечественных рекомендациях указывают, что, помимо АКДС, вакцин для профилактики полиомиелита, кори и паротита, дети, больные сахарным диабетом, подлежат профилактической вакцинации против гепатитов А и В. Вакцинацию проводят на фоне основного лечения: диеты и инсулинотерапии. Особо оговариваются условия проведения вакцинации: общее удовлетворительное состояние, отсутствие жажды, полиурии, содержание глюкозы в сыворотке натощак не выше 10 ммоль/л, суточная глюкозурия в пределах 10–20 г, отсутствие ацетонурии, контроль состояния ребенка и выявление клинических проявлений декомпенсации сахарного диабета в поствакцинальном периоде.

Пациентам с **заболеваниями почек** (пиелонефрит и гломерулонефрит — ГН) прививки лучше проводить в периоде клинико-лабораторной ремиссии, подтвержденной в ходе предварительного обследования. Отечественными исследователями было доказано, что при ремиссии пиелонефрита от 4 мес и ГН от 6 мес введение анатоксинов не вызывает обострения основного заболевания, а спустя 12 мес от момента введения у всех детей определяют защитные титры специфических антител. Не было выявлено и зависимости напряженности поствакцинального иммунитета от вида медикаментозного лечения (изолированное применение ГК и в комплексе с цитостатиками). Живые вирусные вакцины могут представлять опасность для пациентов с ГН, за исключением вакцины против ветряной оспы. Вакцины для профилактики кори, краснухи и паротита рекомендуют вводить при длительности ремиссии ГН не менее 3–4 лет. В то же время этим детям показано расширение календаря прививок за счет включения вакцины для профилактики гепатита В, гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекций.

Вакцинальные реакции

Любая вакцина может вызывать ответную реакцию организма, которая обычно не ведет к серьезным расстройствам его жизнедеятельности. Вакцинальные реакции для инактивированных вакцин, как правило, однотипны, а для живых вакцин — типоспецифичны. В тех случаях, когда вакцинальные реакции проявляются как чрезмерно сильные (токсические), они переходят в категорию поствакцинальных осложнений.

Принято различать **местные** и **общие вакцинальные реакции**.

К местным реакциям относят все проявления, возникшие в месте ведения живой или инактивированной вакцины (гиперемия, болезненность, отек), держатся не более 2–3 сут и, как правило, не требуют лечения. При введении, особенно подкожном, адсорбированных препаратов в месте введения может образоваться инфильтрат.

К общим реакциям относят изменение состояния и поведения ребенка, как правило, сопровождающееся повышением температуры. Общие реакции после иммунизации живыми вакцинами развиваются на высоте вакцинального инфекционного процесса, как правило, с 4-го по 15-й день после прививки, чаще на 8–12-й дни. При этом, помимо вышеперечисленных клинических проявлений, они могут сопровождаться появлением катаральных симптомов (коревая, паротитная, краснушная вакцины), кореподобной сыпи (коревая вакцина), одно- или двусторонним воспалением слюнных желез (паротитная вакцина), лимфаденитом латеральных шейных и затылочных узлов (краснушная вакцина).

При гипертермии у некоторых детей возможно развитие фебрильных судорог, как правило, кратковременных.

При возникновении сильных общих реакций назначают симптоматическое лечение.

Поствакцинальные осложнения

Рабочая группа ВОЗ по неблагоприятным реакциям после вакцинации (Оттава, 1991) предложила использовать следующие определения:

- местные, неблагоприятные события (абсцесс в месте введения, гнойный лимфаденит, тяжелая местная реакция);
- неблагоприятные события со стороны ЦНС (острый паралич, энцефалопатия, энцефалит, менингит, судороги);
- прочие неблагоприятные события [аллергические реакции, анафилактический шок, артралгии, генерализованная БЦЖ-инфекция, остит/остеомиелит, гипотензивно-гипореспонсивное (коллаптоидное) состояние, пронзительный крик, сепсис, синдром токсического шока].

Существует классификация, подразделяющая неблагоприятные события по их связи с прививкой следующим образом:

- свидетельства, указывающие на наличие причинной связи;
- свидетельства, не противоречащие наличию причинной связи;
- недостаточно свидетельств причинной связи;
- нет свидетельств причинной связи.

В табл. 4.3 приведены основные клинические формы осложнений применения вакцин Национального календаря прививок, имеющих с ними причинную связь, и сроки их развития после проведенной иммунизации.

Лечение поствакцинальных осложнений

Комплексная терапия поствакцинальных осложнений предусматривает проведение как специфического (этиотропного), так и неспецифического (патогенетического) лечения. Важное место в терапии этих больных занимают правильный режим, рациональная диета и тщательный уход. В условиях присоединения интеркуррентного заболевания или обострения хронической болезни проводится интенсивная терапия этих заболеваний.

Поствакцинальные реакции в большинстве случаев не требуют специального лечения и проходят самостоятельно в течение нескольких часов или дней.

При повышении температуры до высоких цифр назначается обильное дробное питье, физические методы охлаждения и жаропонижающие препараты [парацетамол (панадол♠), бруфен СР♠ и др.].

При возникновении после прививки аллергической сыпи можно использовать один из антимедиаторных препаратов (фенкарол♠, тавегил♠, перитол♠, диазолин♠, кларитин♠) 3 раза в день в возрастной дозировке в течение 2–3 дней.

Таблица 4.3. Осложнения, связанные с вакцинацией

Клинические формы осложнений	Вакцины	Сроки развития после прививки
Анафилактический шок	Все, кроме БЦЖ и вакцины для профилактики полиомиелита	До 12 ч
Тяжелые генерализованные аллергические реакции (рецидивирующий ангионевротический отек — отек Квинке, синдром Стивенса–Джонсона, синдром Лайела и др.)	Все, кроме БЦЖ и вакцины для профилактики полиомиелита	До 5 дней
Сывороточная болезнь	Все, кроме БЦЖ и вакцины для профилактики полиомиелита	До 15 дней
Энцефалит	АКДС, АДС Вакцина для профилактики кори	До 3 дней 5–15 дней
Другие поражения ЦНС с генерализованными или очаговыми проявлениями: энцефалопатия серозный менингит неврит, полиневрит	АКДС, АДС Вакцина для профилактики кори Вакцина для профилактики паротита Инактивированные вакцины	До 3 дней 5–15 дней 10–40 дней до 30 дней
Резидуальные судорожные состояния, афебрильные судороги (появившиеся после прививки при температуре ниже 38,5 °С и отсутствовавшие до прививки), повторившиеся в течение первых 12 мес после прививки	АКДС, АДС. Вакцины для профилактики кори, паротита, краснухи	До 3 дней 5–10 дней
Вакциноассоциированный полиомиелит у привитого здорового, у привитого с иммунодефицитом	Вакцина для профилактики полиомиелита	5–30 дней 5 дней–6 мес
Тромбоцитопеническая пурпура	Вакцина для профилактики кори	10–25 дней
Артралгия, артрит	Вакцина для профилактики краснухи	5–40 дней
Генерализованная инфекция, вызванная вакциной (генерализованная БЦЖ-инфекция)	БЦЖ, БЦЖ-М	После 6 нед
Остеит (остит, остеомиелит), вызванный вакциной	БЦЖ, БЦЖ-М	После 6 нед
Лимфаденит, келоидный рубец	БЦЖ, БЦЖ-М	После 6 нед

К поствакцинальным событиям, требующим назначения этиотропной терапии, относят некоторые формы осложнений после введения вакцины БЦЖ.

Наиболее распространенным осложнением при иммунизации вакциной БЦЖ является гнойный лимфаденит, который, по отечественным данным, наблюдается у 0,01% вакцинированных детей в возрасте до 2 лет. В этом случае проводят пункцию пораженного узла с последующим введением в его полость 5% раствора салюзида растворимого♠ в возрастной дозировке. Та же терапия показана при холодных абсцессах, развившихся вследствие нарушения техники внутрикожного введения вакцины БЦЖ.

Лечение поствакцинальных осложнений, развившихся после применения других профилактических препаратов, проводят по синдромному принципу.

Экстренные состояния требуют оказания немедленной медицинской помощи в поликлинике или на дому, госпитализации больного и продолжения терапии в условиях стационара.

Возникновение поствакцинального энцефалита требует восстановительной терапии в зависимости от характера остаточных явлений.

Возникновение **коллаптоидной реакции**, при которой имеет место спазм периферических сосудов, требует назначения вазодилататоров и спазмолитиков: папаверин, эуфиллин♠, никотиновая кислота, но-шпа♠ (0,2 мл/год жизни в/м), проведения растирания кожи 50% спиртом или уксусной кислотой (1 столовая ложка на 1 стакан воды).

При **двигательном беспокойстве**, **возбуждении**, **непрерывном пронзительном крике** рекомендуют седуксен♠ перорально 1,25–5 мг (1/4 таблетки 2–3 раза в день) детям от 6 мес до 2 лет, 2,5–7,5 мг (1/2 таблетки 2–3 раза в день) детям от 2 до 6 лет, 5–15 мг (1 таблетку 2 раза в день) детям от 7 до 14 лет.

Наиболее эффективным средством терапии **судорожного синдрома** является 0,5% раствор седуксена♠, который применяют в/м или в/в в разовой дозе 0,05 мг/кг с 10% раствором глюкозы♠ капельно или медленно струйно. При достижении эффекта дозу седуксена♠ снижают, затем переходят на пероральный прием. Хороший противосудорожный эффект оказывает 25% раствор магния сульфата из расчета 0,2 мл/кг в/м.

Противосудорожное, снотворное и спазмолитическое действие оказывает фенобарбитал, назначаемый детям до 6 мес в разовой дозе 0,005 г 1–2 раза в сутки, от 6 мес до 1 года — 0,01 г 1–2 раза в сутки.

Комплексная терапия **энцефалического синдрома** наряду с противосудорожной терапией включает также дегидратацию, ГК, сердечно-сосудистые средства и борьбу с дыхательной недостаточностью. В случае возникновения поствакцинального коревого энцефалита можно рекомендовать назначение иммуноглобулина

человека нормального, хотя достоверные сведения об эффективности подобного лечения отсутствуют.

В основе лечения выраженных **аллергических реакций** лежит десенсибилизирующая терапия, включающая парентеральное введение антигистаминных препаратов (1% раствор димедрола♠ 0,5 мг/кг в сутки в/м, тавегил♠ 0,025 мг/кг в сутки в/м, 2% раствор супрастина 2–4 мг/кг в сутки в/м).

Отсутствие эффекта от антигистаминных средств служит показанием к назначению глюкокортикоидной терапии, что может снизить тяжесть или предотвратить развитие тяжелых системных реакций (круп, бронхоспазм, отек Квинке, спазм кишечника и др.) в последующие часы. Для этого в/в или в/м вводят 100–200 мг гидрокортизона или 10–40 мг метилпреднизолона каждые 4–6 ч. В дальнейшем в качестве поддерживающей терапии назначают перорально преднизолон из расчета 1–2 мг/кг в сутки, дексаметазон 0,15–0,3 мг/кг в сутки с дальнейшим постепенным уменьшением дозы вплоть до отмены препарата.

Особого внимания заслуживает лечение **анафилактического шока**. От быстроты и правильности предпринятой медицинской помощи при анафилактическом шоке может зависеть жизнь больного. Поэтому в кабинетах, где проводят вакцинацию, необходимо иметь шкаф с медикаментами и инструментами для оказания помощи в случае этого грозного осложнения.

При развитии шока отмечаются резкая бледность кожи, холодный липкий пот, нитевидный пульс. Развивается острая сердечная недостаточность с резким падением АД, возникает удушье, клонические судороги.

Симптомы шока иногда появляются в момент ведения аллергена. Однако у некоторых детей признаки шока нарастают медленнее: сначала появляются чувство жара, покраснение кожи, шум в ушах, затем зуд глаз, носа, чихание, сухой мучительный кашель, шумное дыхание, схваткообразные боли в животе. При развитии анафилактического шока любого происхождения без своевременной помощи ребенок может умереть в течение 5–30 мин. Неотложную помощь необходимо оказать немедленно, в прививочном кабинете.

Нужно придать больному горизонтальное положение с несколько приподнятыми ногами, согреть его (укрыть одеялом, положить грелку). Голову ребенка нужно повернуть набок для предупреждения аспирации рвотных масс. Очистить полость рта от слизи, рвотных масс, а также обеспечить поступление к больному свежего воздуха (кислородная маска).

С целью уменьшения всасывания вакцины необходимо обколоть место инъекции 0,1% раствором адреналина♠ (0,15–0,75 мл). Выше места инъекции следует наложить жгут (для замедления всасывания вакцинного антигена).

Каждые 2–3 мин следует измерять АД, не снимая манжеты. Записывать время измерения давления, проводимое лечение и его

эффективность. Для увеличения частоты сердечных сокращений и поднятия АД в качестве антагониста необходимо срочно вводить раствор адреналина♠ — повторно п/к или в/м по 0,1–0,2 мл каждые 10–15 мин до получения клинического эффекта.

Для лечения и профилактики последующих аллергических реакций необходимы инъекции ГК: преднизолона из расчета 2–6 мг/кг или гидрокортизона из расчета 5–10 мг/кг в сутки; ребенку в очень тяжелом состоянии следует ввести 2–3 разовые дозы ГК.

В качестве десенсибилизирующей терапии вводят антигистаминные препараты (димедрол♠, супрастин♠, тавегил♠) от 0,25 до 1 мл в зависимости от возраста, но только при четкой тенденции к нормализации АД, которое они нередко снижают. Эти препараты не оказывают немедленного действия и не спасают жизнь ребенку. Супрастин♠ противопоказан детям с аллергией к эуфиллину♠.

При **резком бронхоспазме** и **затруднении дыхания** дополнительно к адреналину♠ вводят 12–24% раствор эуфиллина♠ в/м из расчета: 6–10 мг чистого вещества на кг массы тела на 5–10 мл раствора натрия хлорида. Фармакологический эффект будет получен быстрее при медленном в/в введении 2,4% раствора эуфиллина♠ в эквивалентном количестве. В случае развития сердечной недостаточности показаны сердечные гликозиды: 0,05% раствор строфантина К или 0,06% раствор коргликона♠ в разовых дозах от 0,15 до 0,5 мл в 10 мл раствора натрия хлорида в/в капельно или медленно струйно.

После оказания неотложной помощи больного нужно обязательно госпитализировать в отделение интенсивной терапии или реанимации.

Глава 5

Болезни нейтрофильных гранулоцитов и лимфатической системы

Нейтрофильные лейкоциты — первая линия защиты от бактериальных инфекций. Когда количество или качество этих клеток отклоняется от нормы, дети подвержены серьезным, часто угрожающим жизни инфекциям. Кроме того, такие нарушения могут быть маркером многих системных заболеваний. Интерпретация изменений числа лейкоцитов — задача, которую очень часто должны решать врачи практически всех специальностей.

В большинстве случаев лейкоцитоз — результат острого воспаления, нейтрофилеза или нарушений функций, чаще всего возникающих в результате вполне банальных причин при различных доброкачественных процессах. Однако при оценке больных с изменениями показателей нейтрофилов необходимо помнить, что есть ряд редких и очень опасных заболеваний, обусловленных именно нарушениями в системе нейтрофилов, наличие которых можно предположить по аномальной частоте и атипичному течению инфекционных эпизодов. Однако на основании одних клинических признаков уточнить их характер невозможно. Диагноз может быть поставлен только в результате специальных исследований.

Эпидемиология

Заболеваемость хроническим гранулематозом составляет от 1:1 000 000 до 1:250 000 населения (1 на 200 000–250 000 живых новорожденных). Болеют в основном мальчики, значительно реже — девочки.

Дефицит миелопероксидазы (МПО) — самая распространенная врожденная патология фагоцитов, частота полного наследственного ее дефицита составляет от 1:1400 до 1:12 000.

Синдром Швахмана–Даймонда встречают с частотой 1:10 000–1:20 000 живых новорожденных.

Частота алло- или изоиммунной нейтропении новорожденных составляет 2 случая на 1000 живых новорожденных.

Классификация

Среди заболеваний, связанных с качественными дефектами нейтрофильных лейкоцитов, выделяют две основные группы расстройств, обусловленные дефектами в механизме:

- фагоцитоза (киллинга микроорганизмов);
- двигательной активности нейтрофилов.

Расстройства в механизме фагоцитоза (микробного киллинга).

- Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ).
- Наследственный дефицит МПО.
- Морфологические аномалии лейкоцитов.
- Синдром Чедиака–Хигаси.

Дефекты подвижности нейтрофилов.

- Дефицит адгезии лейкоцитов (*Leukocyte Adhesion Deficiency* — LAD) — LAD-1.
- Дефицит адгезии лейкоцитов, обусловленный дефектом структуры *Sialyl-Lewis X*, — LAD-2.

Морфологические аномалии лейкоцитов.

- Аномалия Пельгера–Хюэта.
- Наследственная и приобретенная гиперсегментация ядер нейтрофилов.
- Семейная вакуолизация лейкоцитов. Приобретенная вакуолизация цитоплазмы нейтрофилов.
- Аномалия Адлера–Рейлли.
- Заболевания, обусловленные или сопровождаемые изменением количества лейкоцитов (нейтропении).

ПЕРВИЧНЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НЕЙТРОПЕНИИ

Среди первичных нейтропений выделяют генетически детерминированные (наследственные) и иммунные, а также хроническую доброкачественную нейтропению детского возраста.

Хронические нейтропении с нарушением созревания нейтрофилов в костном мозге на уровне про- или миелоцитов («с высоким обрывом созревания»).

- Синдром (болезнь) Костманна.
- Циклические нейтропении.
- Хроническая нейтропения с нарушением выхода гранулоцитов из костного мозга (миелокахексия).
- Синдром Швахмана–Даймонда.
- Нейтропения у больных с первичными иммунодефицитами.

Приобретенные нейтропении.

- Иммунные нейтропении встречают как синдром при заболеваниях соединительной ткани [системная красная волчанка (СКВ), ювенильный ревматоидный артрит, склеродермия], лимфопролиферативных заболеваниях (лимфома Ходжкина,

неходжкинские лимфомы, хронический лимфолейкоз), гистиоцитозах.

- Первичные иммунные формы в основном встречают у детей первых 2 лет жизни:
  — трансиммунные нейтропении (при наличии у беременной аутоиммунной нейтропении);
  — алло- или изоиммунная нейтропения новорожденных;
  — первичную аутоиммунную нейтропению (АИН) у детей встречают в 65% случаев.

Различают АИН острые (продолжительность нейтропении до 4 мес) и хронические (продолжительность более 4 мес); по степени тяжести — легкие, среднетяжелые и тяжелые.

- Лекарственные нейтропении.

Лейкемоидные реакции — реактивные, функциональные изменения кроветворного аппарата в ответ на воздействие специфического фактора.

- Нейтрофильные лейкемоидные реакции.
- Эозинофильные реакции крови, идиопатический гиперэозинофильный синдром.
- Лейкемоидные реакции лимфоцитарного типа.

Этиология и патогенез

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) — наследственное заболевание, обусловленное дефектом в системе образования супероксид аниона в нейтрофилах в ответ на стимуляцию их микроорганизмами. В основе этого заболевания лежат генетически запрограммированные изменения структуры или дефицит фермента НАДФН-оксидазы, катализирующего восстановление кислорода до его активной формы — супероксида. Супероксид — основной компонент респираторного взрыва, приводящего к разрушению микроорганизмов. Вследствие генетического дефекта блокируется внутриклеточная гибель бактерий и грибов, способных вырабатывать собственную каталазу (каталазоположительных — *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Aspergillus spp.*). В зависимости от степени выраженности дефекта различают несколько основных видов ХГБ: полное отсутствие образования (Х-сцепленная форма — 75% случаев), частичный дефицит, дефект структуры, ведущий к нарушению функции или регуляции образования НАДФН-оксидазы. Известны локализация и характер генных перестроек, лежащих в основе болезни, и клинические особенности вариантов.

Наследственный дефицит миелопероксидазы. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Дефекты могут быть в структурных или регуляторных генах с большой вариабельностью мутаций. МПО участвует в оптимизации кислородозависимой цитотоксичности, модулирует воспалительный ответ. Частичный дефицит может быть наследственным или приобретенным. Даже

при полном отсутствии МПО фагоцитоз и бактерицидность нейтрофилов не нарушены, поскольку в уничтожении микроорганизмов участвует МПО-независимая система. В то же время у больных отсутствует кандидозная киллерная активность.

Синдром Чедиака–Хигаси — заболевание с генерализованной клеточной дисфункцией. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Обусловлено дефектом *Lyst*-протеина. Характерный признак этого синдрома — гигантские пероксидазоположительные гранулы в нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах периферической крови и костного мозга, а также в клетках–предшественницах гранулоцитов. Гигантские гранулы обнаруживают в циркулирующих лимфоцитах, цитоплазме нейронов и клетках соединительной ткани периневральной области. Патогенез заболевания связывают с аномалией структуры клеточных мембран, нарушением системы собирательных микротрубочек и дефектом взаимодействия последних с мембранами лизосом. Большая часть клинических проявлений может быть объяснена аномальным распределением лизосомальных ферментов. Частота и степень тяжести пиогенных инфекций обусловлена снижением активности кислородного метаболизма и внутриклеточного переваривания микробов в фагоцитах вследствие задержки и непостоянного высвобождения гидролитических лизосомальных ферментов из гигантских гранул в фагосомы. Кроме того, у больных снижена активность естественных киллеров и антителозависимая цитотоксичность лимфоцитов. Заболевание относят к первичным иммунодефицитам.

Дефекты подвижности нейтрофилов. Вследствие структурных дефектов нейтрофилы теряют способность мигрировать к месту инфекции и участвовать в фагоцитозе, что обусловливает несостоятельность противоинфекционной защиты.

Дефицит адгезии лейкоцитов (*Leukocyte Adhesion Deficiency* — LAD). LAD типа 1 — наследование аутосомно-рецессивное, заболевание встречают у лиц обоего пола. В основе болезни лежит мутация гена, кодирующего β_2-субъединицу интегрина нейтрофилов (центральное звено клеточных комплемент-зависимых взаимодействий). Содержание на поверхности клеток рецепторов, участвующих в процессах адгезии (CD11a/CD18), резко снижено или не определяется. LAD-1 характеризуется нарушением трансэндотелиальной адгезии и хемотаксиса нейтрофилов, а также способности к перевариванию *C3bi*-опсонизированных бактерий.

Дефицит адгезии лейкоцитов, обусловленный дефектом структуры *Sialyl-Lewis X* (LAD-2). Вероятный тип наследования — аутосомно-рецессивный, встречают крайне редко. Дефект адгезии нейтрофилов LAD-2 связывают с нарушением метаболизма фукозы, вероятно, вследствие мутации фукозилтрансферазных генов.

Другие аномалии, связанные с дефектной подвижностью нейтрофилов, описаны в единичных случаях.

Морфологические аномалии лейкоцитов

Аномалия Пельгера–Хюэта наследуется по аутосомно-доминантному типу, характеризуется изменением сегментации ядер нейтрофилов без нарушения их функций. Число сегментов не превышает 2, характерны ядра в форме пенсне, палочки или гири. Хроматин ядер грубоглыбчатый, пикнотичный, т.е. пельгеровские нейтрофилы — клетки с законченной дифференцировкой ядра и цитоплазмы. Клинических симптомов нет, инфекции протекают обычно. Специального лечения не требуется.

Приобретенную **«псевдопельгеровскую аномалию»** (также без нарушения функций) можно наблюдать при миелопролиферативных заболеваниях, инфекциях (кишечных, гриппе, малярии, диссеминированном туберкулезе), приеме медикаментов (сульфаниламидов, доцетаксела и др.).

Наследственная гиперсегментация ядер нейтрофилов передается по аутосомно-доминантному типу. Число сегментов при аномалии — более 4 (в норме — чаще 3 сегмента), содержание гиперсегментированных нейтрофилов в крови — более 5%. Функции не нарушены. Приобретенную гиперсегментацию ядер нейтрофилов можно наблюдать при лечении цитостатиками (винкристином, гидроксикарбамидом, меркаптопурином, цитарабином) и преднизолоном. Она характерна для больных с дефицитом фолиевой кислоты и витамина B_{12}, что может помочь в диагностике этих состояний.

Семейная вакуолизация лейкоцитов характеризуется наличием крупных вакуолей с липидами в цитоплазме гранулоцитов и моноцитов. Встречают в семьях с врожденным ихтиозом и прогрессирующей мышечной дистрофией. Не имеет клинического значения.

Приобретенная вакуолизация цитоплазмы нейтрофилов в сочетании с токсической зернистостью характерна для тяжелой бактериальной или грибковой инфекции, ожогов, выраженных воспалительных процессов. Может возникать при лечении цитостатиками (циклофосфамидом).

Аномалия Адлера–Рейлли. В лейкоцитах и других клетках крови содержится крупная, грубая, часто обильная азурофильная зернистость. Она может быть связана, как и присутствие специфических включений, с наследственными нарушениями метаболизма мукополисахаридов.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ИЛИ СОПРОВОЖДАЕМЫЕ ИЗМЕНЕНИЕМ КОЛИЧЕСТВА ЛЕЙКОЦИТОВ (НЕЙТРОПЕНИИ)

Нейтропении встречают как синдром или диагностируют как первичное заболевание нейтрофильных лейкоцитов и/или их

предшественников. Критерий нейтропений у детей старше года и взрослых — снижение абсолютного числа нейтрофилов (палочко- и сегментоядерных) в периферической крови до 1500 в 1 мкл крови и ниже, у детей первого года жизни — до 1000 в 1 мкл и ниже.

Причины возникновения нейтропении разделяют на 3 основные группы.

- Нарушение миграции нейтрофилов в периферическое русло или их продукции в костном мозге вследствие дефектов клеток-предшественниц и/или микроокружения — главным образом, наследственные нейтропении и синдром нейтропении при апластической анемии.
- Нарушение соотношения циркулирующих клеток и пристеночного пула, накопления нейтрофилов в очагах воспаления — механизм перераспределения.
- Деструкция в периферическом русле крови и различных органах фагоцитами — иммунные нейтропении и гемофагоцитарные синдромы, секвестрация при инфекциях, воздействие других факторов.

Возможны сочетания вышеуказанных этиологических факторов.

Синдромы нейтропении характерны для многих заболеваний крови (острые лейкозы, апластическая анемия, миелодиспластический синдром), соединительной ткани, первичных иммунодефицитных состояний, вирусных и некоторых бактериальных инфекций.

Синдром Костманна (детский генетически детерминированный агранулоцитоз) — наиболее тяжелая форма наследственной нейтропении. Тип наследования — аутосомно-рецессивный, однако возможен и доминантный, а также могут быть спорадические случаи. У части больных преимущественно при спорадических формах выявлена мутация гена, кодирующего образование эластазы нейтрофилов (ген *ELA-2*). Уровень генетического дефекта пока не найден. Часть больных с синдромом Костманна (13–27%) имеют точечную мутацию гена рецептора гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Этих пациентов относят к группе высокого риска развития миелодиспластического синдрома (МДС) и острого миелобластного лейкоза (ОМЛ).

Циклическая нейтропения. Редкое (1–2 случая на 1 000 000 населения) аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание. Семейные варианты циклической нейтропении имеют доминантный тип наследования и дебютируют, как правило, на первом году жизни. Встречают спорадические случаи в любом возрасте.

В основе циклической нейтропении лежит нарушение регуляции гранулопоэза с нормальным, даже повышенным содержанием колониестимулирующего фактора в период выхода из криза. У больных циклической нейтропенией описана мутация гена

эластазы нейтрофилов, но в целом механизм развития заболевания неоднороден.

Хроническая генетически детерминированная нейтропения с нарушением выхода нейтрофилов из костного мозга (миелокахексия). Предполагают аутосомно-рецессивный тип наследования. Нейтропения обусловлена двумя дефектами: укорочением жизни нейтрофилов, их ускоренным апоптозом на территории костного мозга и снижением хемотаксиса. Кроме того, снижена фагоцитарная активность гранулоцитов. Типичны изменения в миелограмме: костный мозг нормо- или гиперклеточный, увеличен гранулоцитарный ряд с нормальным соотношением клеточных элементов и преобладанием зрелых клеток. Наблюдают гиперсегментацию ядер сегментоядерных нейтрофилов костного мозга и вакуолизацию цитоплазмы, количество гранул в ней уменьшено. В периферической крови — лейко- и нейтропения в сочетании с моноцитозом и эозинофилией. Пирогеналовая проба отрицательная.

Синдром Швахмана–Даймонда характеризуется нейтропенией и экзокринной недостаточностью поджелудочной железы в сочетании с метафизарной дисплазией (25% больных). Наследование аутосомно-рецессивное, бывают спорадические случаи. Причина нейтропении кроется в поражении клеток-предшественниц и стромы костного мозга. Нарушен хемотаксис нейтрофилов.

Нейтропения — частый симптом при **первичных иммунодефицитах**. Положительный семейный анамнез. При обследовании определяют изменения содержания иммуноглобулинов, популяций лимфоцитов. Нейтропению диагностируют при Х-сцепленной агаммаглобулинемии (в 26% случаев), Х-сцепленном гипер-IgM-синдроме (40–50% случаев), общевариабельной иммунной недостаточности, ВИЧ-инфекции. Прогноз обусловлен характером иммунологического дефекта.

Алло-, или изоиммунная, нейтропения новорожденных возникает у плода вследствие антигенной несовместимости нейтрофилов плода и матери. Изоантитела матери относят к классу IgG, они проникают через плацентарный барьер и разрушают нейтрофилы ребенка. Изоантитела обычно лейкоагглютинины. Они реагируют с клетками больного и его отца, не реагируют с клетками матери.

Лекарственные нейтропении чаще всего встречают у взрослых (72%) и детей старшего возраста. У детей эти формы относительно редки. Они могут иметь иммунный механизм или служить признаком цитотоксического синдрома. Встречают лекарственную идиосинкразию, обусловленную ферментопатией или расстройствами метаболизма у пациента.

Развитие лейкемоидных реакций часто определено индивидуальной реактивностью организма. Количественные изменения лейкоцитов и формулы крови ребенка необходимо сопоставить с его возрастными показателями.

Клиническая картина нейтропении

Клиническую картину определяет степень снижения абсолютного количества нейтрофилов в периферической крови. Так, повторные бактериальные инфекции (омфалит, парапроктит, кожные абсцессы, острые лимфадениты, стоматиты, гингивиты, отиты, бронхопневмонии) и случаи сепсиса в первые 6–12 мес жизни требуют исключения диагноза врожденной нейтропении.

При циклической нейтропении бактериальные инфекции обычно развиваются с определенной периодичностью во время нейтропенической фазы, обычно с интервалом в 21 сут.

У детей постарше нередко отмечают признаки хронического гингивита, парадонтита.

Диагностика нейтропении

Анамнез

При сборе семейного анамнеза врожденную нейтропению можно заподозрить при склонности родственников к частым тяжелым инфекционным заболеваниям, ранней потере зубов у членов семьи, при наличии случаев смертей детей в раннем возрасте от инфекций. Близкородственный брак между родителями увеличивает вероятность аутосомно-рецессивной патологии.

При опросе родителей следует уточнить сроки возникновения, частоту и степень тяжести признаков инфекционных заболеваний у ребенка (омфалита, парапроктита, кожных абсцессов, острых лимфаденитов, стоматитов, гингивитов, отитов, бронхопневмоний и инфекций других локализаций), эпизодов немотивированной лихорадки, сроки и частоту госпитализаций в стационары. Опросить, как у ребенка заживают раны после порезов, ссадин, травм.

При оценке результатов предыдущих анализов крови пациента уточнить возраст, когда было впервые обнаружено снижение абсолютного количества нейтрофилов в периферической крови, продолжительность и степень нейтропении. Все клинические анализы крови пациента желательно представить в виде таблицы.

Физикальное обследование

• Оценка физического развития.

Из-за перенесенных частых инфекций дети могут отставать в физическом развитии.

• Термометрия.

Из-за инфекций возможно повышение температуры тела.

• Осмотр кожного покрова.

Важно обратить внимание на наличие кожных сыпей, фурункулов, абсцессов.

• Оценка состояния слизистой оболочки полости рта, зубов.

Стоматиты, частые гингивиты приводят к расшатыванию и ранней потере зубов.

• Пальпация групп периферических лимфатических узлов.

Оценить размеры, консистенцию, болезненность периферических лимфатических узлов.

Из-за частых инфекционных заболеваний возможно развитие локализованной или генерализованной лимфаденопатии.

• Пальпация селезенки.

Спленомегалия иногда развивается при длительном применении Г-КСФ у пациентов с тяжелой врожденной нейтропенией.

Лабораторная диагностика

• Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и определением СОЭ.

В каждом анализе необходимо рассчитывать абсолютное количество нейтрофилов (АКН).

Если нейтропения обнаружена на фоне инфекционного заболевания, повторить клинический анализ крови дважды, через 1 и 2 нед после выздоровления.

При подозрении на циклическую нейтропению анализ крови берут 3 раза/нед в течение 6 нед.

- Биохимический анализ крови с обязательным исследованием мочевины, креатинина, билирубина, аланиламинотрансферазы (АЛТ), аспартиламинотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), глюкозы.
- Серологическое исследование на гепатит A, B, C, D, ВИЧ, вирус Эпштейна–Барр, парвовирус. При необходимости для верификации инфекции возможно использование ПЦР-диагностики.
- Посевы из очагов инфекции (включая посев крови и мочи при соответствующих клинических проявлениях) с определением чувствительности к антибиотикам.
- Копрологическое исследование при подозрении на болезни обмена.
- Морфологическое исследование костного мозга.

Костный мозг аспирируют из 1–2 анатомических точек. Для пункций используют передние и задние гребни крыльев подвздошных костей. Стернальная пункция вследствие высокого риска повреждения органов грудной клетки, в частности сердца с последующей его тампонадой, **запрещена**! У детей в возрасте до года возможно использование для пункции бугристости большеберцовой кости.

При циклической нейтропении пункцию костного мозга проводить во время **нейтропенической фазы**.

• Определение наличия антинейтрофильных антител.

• Проведение молекулярно-генетического анализа.

Анализ на обнаружение мутации гена *ELA2* проводят с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и последующего секвенирования продуктов.

При отсутствии мутации необходим анализ на определение мутации гена *HAX*.

Инструментальная диагностика

- Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости.
- При наличии соответствующей клинической картины — рентгенография грудной клетки, придаточных пазух носа.

Другие инструментальные исследования — при наличии соответствующих клинических показаний.

Критерии диагноза

- АКН $<0{,}5\times10^9$/л в трех анализах крови или более, взятых в течение первых 6 мес жизни.
- АКН $<1{,}0\times10^9$/л в трех анализах крови или более, взятых в течение первых 6 мес жизни и при наличии клинических проявлений повторных бактериальных инфекций.
- Отсутствие в сыворотке крови антинейтрофильных антител.
- В миелограмме — обрыв созревания на уровне промиелоцита.
- Для циклической нейтропении — наличие циклического падения уровня нейтрофилов в периферической крови (обычно с интервалом 21 сут).
- Отсутствие у пациента острого лейкоза, МДС, апластической анемии.

Обнаружение мутации гена *ELA2* или *HAX* подтверждают диагноз.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику следует проводить:

- с приобретенными нейтропениями;
- гемобластозами (острый лимфо- или миелобластный лейкоз, МДС).

Лечение

Терапевтическая стратификация

Все больные с врожденной нейтропенией нуждаются в лечении препаратами Г-КСФ, выпускаемыми в формах филграстим или ленограстим. Около 10–15% больных не отвечают на лечение Г-КСФ. У таких больных необходимо проведение профилактической антибактериальной терапии и рассмотрение вопроса о трансплантации костного мозга.

- Лечение рекомбинантным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором человека [рчГ-КСФ] направлено на поддержание концентрации нейтрофилов более 1000 в 1 мкл. Дозировку и кратность введения подбирают индивидуально.

Обычно препарат вводят в начальной дозе 5 мкг/кг массы тела 1 раз/сут. При отсутствии ответа примерно каждые 7 дней ежедневную дозу увеличивают на 10 мкг/кг в сутки до того времени, когда количество нейтрофилов в периферической крови достигнет $1{,}0–1{,}5\times10^9$/л. Такую подобранную дозу используют длительно.

При циклической нейтропении препарат в дозе 5–10 мкг/кг в сутки можно вводить через день, 2 раза/нед или еженедельно.

Препарат вводят подкожно, рекомендуемые места инъекций — околопупочная область, наружная часть плеча и бедра. Рекомендуют чередовать места инъекций.

К побочным реакциям относят гиперемию и болезненность в месте инъекции, повышение температуры, боль в костях, мышцах и животе. Все эти реакции не требуют отмены препарата, однако часто замена одной формы рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека [рчГ-КСФ] на другую приводит к уменьшению побочных эффектов.

- При существовании инфекции, угрожающей жизни, на фоне тяжелой нейтропении возможно вливание донорских гранулоцитов. Гранулоциты изолируют из АВ0 совместимой крови здоровых доноров, имеющих тот же цитомегаловирусный статус, что и реципиент. Для мобилизации гранулоцитов, как правило, используют сочетание рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека [рчГ-КСФ] в дозе 4–8 мкг/кг с дексаметазоном по 8 мг однократно. Гранулоциты выделяют с помощью афереза через 15–18 ч после этого. Их облучают и вводят больному в тот же день в дозе не менее 10 000. Лечение, как правило, проводят ежедневно или через день до разрешения инфекции, угрожающей жизни.
- При отсутствии эффекта от применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека [рчГ-КСФ] терапией выбора служит назначение антибактериальных препаратов с целью профилактики — ампициллина в дозе 50 мг/кг в сутки или ципрофлоксацина в дозе 15 мг/кг в сутки в два приема — на весь период существования нейтропении. Противогрибковое лечение флуконазолом по 5 мг/кг в сутки в два приема.
- Трансплантация гематопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Показания к ТГСК:

- отсутствие ответа у пациента (АКН не повышается до 1000–1500/мкл при использовании препарата в дозе 100–120 мкг/кг в сутки);
- трансформация врожденной нейтропении в МДС или острый лейкоз;
- обнаружение мутации гена Г-КСФ рецептора и/или цитогенетических аномалий в костном мозге (трисомия 7 и делеция 7q, моносомия 5 и делеция 5q).

Стратегия лечения

В процессе лечения необходимо мониторировать концентрацию нейтрофилов. Во время подбора дозы при терапии рекомбинантным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором человека (рчГ-КСФ) ежедневно забор крови производят через 18 ч после введения, при более редком введении — в день инъекции. Такой режим контроля осуществляют в первые 4–6 нед лечения или до подбора адекватной дозы препарата.

При возникновении инфекции на фоне лечения или без таковой необходимо немедленное взятие общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы.

Требования к соблюдению пациентами правил личной гигиены

- Тщательное, не менее 15 мин, мытье рук (намыливать тыльную, ладонную поверхность и межпальцевые промежутки). Вытирать руки до того, как закрыть кран с водой.
- Ежедневное мытье под душем.
- При образовании ран, порезов, мацерации — обработка мест ранений раствором бриллиантового зеленого.
- Тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами. Использование только мягких зубных щеток. Для лучшего очищения межзубных промежутков использовать специальные «скользкие и плоские» зубные нити.
- При возникновении афт во рту необходимы 4 раза/сут полоскание полости рта дезинфицирующими растворами (например, 0,05% водным раствором хлоргексидина), 1–2 раза/сут обработка полости рта вяжущими средствами, при дефектах слизистой оболочки полости рта исключить использование зубных щеток и нитей.
- Питание — использование пищи, прошедшей термическую обработку. Для питья использовать только бутилированную или кипяченую воду.
- Обязательная личная гигиена родителей и посетителей, исключение контактов с инфекционными больными и посещения людных мест.
- Избегать употребления ректальных свечей, у девушек — использование гигиенических прокладок вместо тампонов.

Прогноз

При наличии ответа на рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека (рчГ-КСФ) и при условии адекватного пожизненного лечения прогноз хороший.

У подгруппы больных с врожденной нейтропенией на фоне лечения препаратом отмечают развитие лейкоза. Показано, что обнаружение мутации гена рецептора Г-КСФ свидетельствует о высоком риске злокачественного заболевания.

Глава 6

Болезни эритрона

Анемия — патологическое состояние, сопровождающееся снижением гемоглобина (Hb). Степень тяжести анемии: I степень Hb 90–110 г/л, II степень Hb 70–90 г/л, III степень Hb <70 г/л.

Классификация анемий

- Анемии, возникающие в результате острой кровопотери.
- Анемии, возникающие в результате дефицитного эритропоэза:
  - — железодефицитные;
  - — мегалобластные (дефицит фолиевой кислоты и/или витамина B_{12});
  - — белководефицитные.
- Анемии, возникающие в результате повышенного разрушения клеток эритроидного ряда (гемолитические анемии):
  - — гемолиз, вызванный внутренними аномалиями эритроцитов (мембранопатии, ферментопатии, гемоглобинопатии);
  - — гемолиз вызванный внешними воздействиями (аутоиммунные гемолитические анемии, травматические анемии, пароксизмальная ночная гемоглобинурия).
- Анемии, возникающие в результате сниженной продукции клеток эритроидного ряда (апластические, дизэритропоэтические, сидеробластные анемии).

Диагностика

При диагностике анемий очень информативен общий анализ крови. Результаты анализа указывают на характер анемии (гипохромный, микроцитарный, нормо- или макроцитарный), а также специфические морфологические изменения (например, сфероциты, серповидные клетки, мишеневидные клетки). Средний объем эритроцита (MCV) свидетельствует о размерах красных клеток, определяя, например, микроцитоз (<7 мкм), макроцитоз (>8,5 мкм) или нормоцитоз (7,2–7,9 мкм). На рис. 6.1 представлен алгоритм диагностики анемий при исследовании препаратов крови.

Для дифференциальной диагностики анемий достаточно информативны показатели MCV и число ретикулоцитов (рис. 6.2). Повышение числа ретикулоцитов свидетельствует о хронической кровопотере или гемолизе, нормальное или сниженное — о нарушении образования красных клеток крови.

МАЗОК КРОВИ

Гипохромный микроцитарный	Макроцитарный+	Нормоцитарный	Специфический
Низкий MCV (размер красных клеток <7 мкм)	Высокий MCV (размер красных клеток <8,5 мкм)	Нормальный MCV (размер красных клеток <7,2–7,9 мкм	См. табл. 15-2
Железодефицитная анемия	**Здоровый новорожденный**	**Острая потеря крови**	
Талассемия Сидеробластная анемия Хроническая инфекция Отравление свинцом Наличие гемоглобина Е	Усиление эритропоэза* Состояние после спленэктомии Заболевание печени** Обструктивная желтуха** Апластическая анемия	Инфекции Патология почек Заболевание соединительной ткани Заболевание печени Диссеминированные злокачественные новообразования Ранние стадии дефицита железа Апластическая анемия	
Атрансферринемия Врожденные нарушения метаболизма железа Дефицит меди Выраженное нарушение питания	Гипотиреоидизм Мегалобластные анемии Синдром Дауна —	Инфильтрация костного мозга Дизэритропоэтическая анемия	

Рис. 6.1. Алгоритм диагностики анемий на основе исследования общего анализа крови. + — ложный макроцитоз (высокий показатель MCV) может быть результатом макроагглютинации красных клеток (например, *Mycoplasma pneumoniae* и аутоиммунная гемолитическая анемия);* — повышенное количество ретикулоцитов;** — на основе увеличения площади клеточных мембран, что, в свою очередь, ведет к увеличению отношения поверхности клетки к ее объему. Площадь мембран увеличивается вследствие изменения липидного обмена красных клеток и липидного баланса при данных патологиях

Число ретикулоцитов помогает определить характер анемии; ретикулоцитарный индекс (см. ниже) — наиболее точный показатель эритропоэза. У пациентов с кровотечением или гемолизом ретикулоцитарный индекс составляет около 3%, у больных с анемией вследствие снижения продукции эритроцитов — менее 3%, чаще — менее 1,5%.

Показатели MCV и RDW, определяемые при исследовании крови на автоматическом гематологическом анализаторе, помогают установить природу анемий (табл. 6.1).

В более сложных случаях проводят пункцию костного мозга с окрашиванием препарата для определения запасов железа и выявления признаков сидеробластной анемии. Исследования костного мозга позволяют определить нормобластную, мегалобластную или сидеробластную морфологию. На рис. 6.3 представлены возможные причины каждой из них.

Ретикулоцитарный индекс = Число ретикулоцитов ×
× (Гематокрит больного/Гематокрит нормальный).

Рис. 6.2. Алгоритм диагностики анемий на основе данных показателей среднего объема эритроцитов и числа ретикулоцитов

Например, количество ретикулоцитов соответствует 6%, гематокрит — 15%:

$$\text{Ретикулоцитарный индекс} = 6 \times (15/45) = 2\%.$$

Диагностические исследования при наличии анемии включают следующие этапы:

- детальное изучение истории болезни и физикальное обследование больного (см. табл. 6.1);
- полный клинический анализ крови для установления причины анемии;
- определение морфологических характеристик анемий на основании исследования общего анализа крови (см. табл. 6.2), показателей MCV (см. рис. 6.1, 6.2) и RDW (см. табл. 6.1), а также морфологии лейкоцитов и тромбоцитов;

Таблица 6.1. Диагностика анемий с учетом показателей среднего объема эритроцита и ширины распределения эритроцитов по объему

RDW	MCV		
	низкий	нормальный	высокий
Нормальная	Микроцитарная гомогенная	Нормоцитарная гомогенная	Макроцитарная гомогенная
Нормальная	Гетерозиготная талассемия Хронические заболевания	Норма Хроническое заболевание Хроническое заболевание печени Неанемическая гемоглобинопатия (например, AS, AC) Химиотерапия Хронический миелоцитарный лейкоз Геморрагия Наследственный сфероцитоз	AA Предлейкоз
Высокая	Микроцитарная гетерогенная	Нормоцитарная гетерогенная	Макроцитарная гетерогенная
Высокая	Дефицит железа S β-талассемия Hb H Фрагментация эритроцитов	Ранние стадии недостаточности железа или фолатов Смешанные недостаточности Гемоглобинопатии (например, SS, SC) Миелофиброз Сидеробластная анемия	Дефицит фолатов Дефицит витамина B_{12} Иммунная гемолитическая анемия Холодовые агглютинины

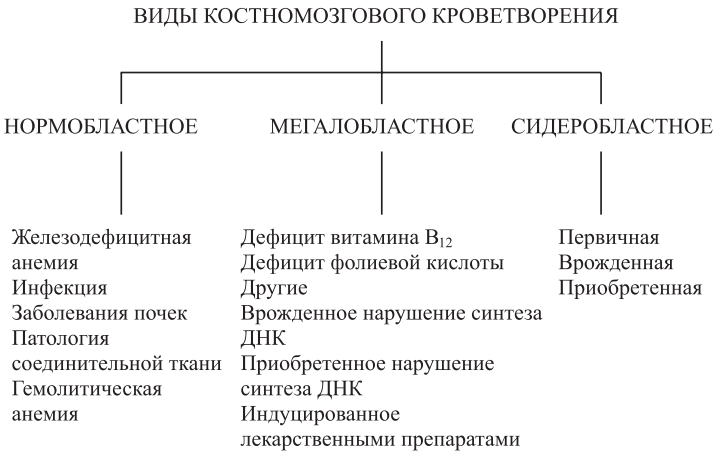


Рис. 6.3. Причины нормо-, мегало- и сидеробластной морфологии костного мозга

- исследование аспирата костного мозга (проводят по мере необходимости) для определения эритроидной, миелоидной или мегакариоцитарной морфологии, определяющей тип эритропоэза (нормо-, мегало- или сидеробластный), а также

для исключения патологии со стороны костного мозга (например, АА, лейкоза, доброкачественной или злокачественной инфильтрации костного мозга, рис. 6-3);
- установление более глубоких причин анемий с помощью дополнительных тестов.

Лабораторные методы исследования, используемые при диагностике анемий:
- первичные методы исследования:
  — определение Hb и гематокрита;
  — определение количества эритроцитов и их индексов, включая MCV и RDW;
  — определение количества ретикулоцитов;
  — изучение окрашенного мазка крови;
  — определение количества лейкоцитов и их предшественников;
  — определение количества тромбоцитов;
- предполагаемый дефицит железа:
  — свободные протопорфирины эритроцитов;
  — концентрация ферритина сыворотки крови;
  — исследование кала на скрытую кровь;
  — радиоизотопное сканирование путем внутривенного введения ^{99}mTc-меченых эритроцитов для обнаружения меккелева дивертикула;
  — эндоскопия (восходящей и нисходящей кишки);
- предполагаемый дефицит витамина B_{12} или фолиевой кислоты:
  — исследование костного мозга;
  — содержание витамина B_{12} в сыворотке крови;
  — содержание фолатов сыворотки крови;
  — исследование желудка после введения гистамина;
  — тест на абсорбцию витамина B_{12} (радиоактивный кобальт, тест Шиллинга);
- предполагаемая гемолитическая анемия:
  — признаки поломок эритроцитов:
    — морфологический анализ мазка крови;
    — концентрация билирубина сыворотки крови;
    — экскреция уробилиногена мочи;
    — содержание гаптоглобина сыворотки крови;
  — признаки регенерации эритроцитов:
    — общий анализ крови;
    — количество ретикулоцитов;
    — рентген скелета;
  — признаки гемолитической анемии:
    — морфологический анализ мазка крови;
    — осмотическая резистентность эритроцитов;
    — тест на аутогемолиз;
    — исследование Hb [серповидноклеточный тест, электрофорез Hb, цитологическое определение Hb F (окраска по Клейхауеру–Бетке), тест на стабильность Hb (термостабильность, n-бутаноловый тест)];

  - исследование ферментов [определение активности ферментов эритроцитов (качественное, количественное)];
- признаки внеклеточной иммунной гемолитической анемии:
  - проба Кумбса (прямая, непрямая);
  - антиглобулиновый тест;
  - тест Хема;
  - сахарозный гемолитический тест;
  - антитела Доната–Ландштейнера;
  - антиядерные антитела (ANA);
- предполагаемая АА или лейкоз:
  - аспирация и биопсия костного мозга — цитохимия, иммунологические маркеры;
  - хромосомный анализ;
  - рентген скелета;
- другие тесты, обычно применяемые при диагностике первичной патологии:
  - серология вирусов, например вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);
  - определение ANA, компонентов комплемента, CH_{50};
  - тест на содержание крови в моче;
  - определение концентрации креатинина;
  - биопсия тканей (кожи, лимфатических узлов, печени).

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Описано 3 железодефицитных состояния (ЖДС):
- прелатентный дефицит железа;
- латентный дефицит железа;
- ЖДА.

При прелатентном дефиците железа содержание железа снижено только в депо при сохранении транспортного и гемоглобинового фондов. Это состояние не имеет клинического значения. Латентный дефицит железа, составляющий 70% всех ЖДС, считают не болезнью, а функциональным расстройством с отрицательным балансом железа, оно не имеет самостоятельного кода по МКБ-10. При латентном дефиците железа наблюдается характерная клиническая картина: сидеропенический синдром, но содержание Hb остается в пределах нормальных значений, что не позволяет выявить лиц с этим состоянием из общей популяции по этому лабораторному параметру. ЖДА (код по МКБ-10 — D50) — болезнь, самостоятельная нозологическая форма, составляющая 30% всех ЖДС. При этом заболевании выявляют:
- анемический и сидеропенический синдромы;
- снижение концентрации Hb и сывороточного железа (СЖ);
- повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС);
- снижение концентрации ферритина сыворотки (ФС).

Этиология

Известно более 10 видов нарушений обмена железа, приводящих к развитию ЖДС. Наибольшее значение имеют:

- ДЖ в пище, имеющий значение в развитии ЖДС как у детей от самого раннего до подросткового возраста, так и у взрослых и людей пожилого возраста;
- нарушение всасывания железа в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тонкой кишки в результате воспаления, аллергического отека слизистой оболочки, лямблиоза, инфицированности *Helicobacter jejuni*, при кровотечениях;
- нарушение перехода $Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$ вследствие дефицита андрогенов, аскорбиновой кислоты, атрофического гастрита, приводящих к недостаточному образованию гастроферрина.

Основные причины развития ЖДА у детей и подростков:

- алиментарный ДЖ вследствие несбалансированного питания;
- ДЖ при рождении;
- повышенные потребности организма в железе вследствие бурного роста ребенка;
- потери железа, превышающие физиологические.

И.Я. Конь (2001) приводит 3 основных алиментарно-зависимых фактора в развитии ДЖ у детей:

- сниженное поступление железа с пищей;
- сниженное всасывание;
- увеличенные потери.

Рассматривают следующие причины сниженного поступления железа с пищей:

- отсутствие грудного вскармливания;
- использование в питании детей раннего возраста частично адаптированных и неадаптированных молочных смесей, не обогащенных железом каш;
- позднее введение прикорма;
- сниженное потребление витамина С и др.

К понижению всасывания железа приводит использование в питании большого количества растительных волокон, избыток белка, кальция, полифенолов. Увеличенные потери железа возможны при раннем введении в питание ребенка цельного молока и кефира, что приводит к появлению диапедезных кровотечений из желудка и тонкой кишки и потерям Hb путем экскреции с калом.

Анемия беременных обычно вызвана 2 причинами: отрицательным балансом железа в организме и его недостаточным поступлением. ДЖ в организме беременной опасен многочисленными рисками для нее самой и для плода, в частности:

- плацентарной недостаточностью;
- внутриутробной гибелью плода;
- выкидышами;
- преждевременными родами;
- низкой массой тела ребенка при рождении;

- преэклампсией;
- пиелонефритом;
- послеродовыми инфекциями;
- кровоточивостью.

Критериями анемии у беременных считают снижение концентрации Hb менее 110 г/л в I и III триместрах беременности и менее 105 г/л — во II триместре.

Как известно, концентрация Hb у 30% женщин после родов ниже 100 г/л, а у 10% женщин — ниже 80 г/л, что соответствует анемии средней степени тяжести, требующей лечения и усугубляющейся в связи с периодом лактации.

Причины развития послеродовой анемии у женщин:

- истощение запасов железа в депо в процессе беременности;
- потеря крови во время родов.

Потеря крови при физиологически протекающих родах составляет 400–500 мл (200–250 мг железа), а при многоплодной беременности или кесаревом сечении повышается до 900 мл (450 мг железа).

Для пациентов мужского пола более характерны потери из ЖКТ, вызванные:

- язвенными кровотечениями;
- полипами толстой кишки;
- неспецифическим язвенным колитом;
- ангиоматозом кишечника;
- наличием меккелева дивертикула;
- опухолями желудка и кишечника (у взрослых);
- кровотечениями из геморроидальных образований (у взрослых).

Диагностика

Критерии диагностики ЖДА (по рекомендациям ВОЗ):

- снижение концентрации СЖ менее 12 мкмоль/л;
- повышение ОЖСС более 69 мкмоль/л;
- насыщение трансферрина железом менее 17%;
- содержание Hb ниже 110 г/л в возрасте до 6 лет и ниже 120 г/л — в возрасте старше 6 лет.

Лабораторная диагностика ЖДА:

- общий анализ крови с определением эритроцитарных индексов и подсчетом числа ретикулоцитов;
- биохимические исследования (СЖ, ОЖСС, ФС) с последующим расчетом НТЖ.

НТЖ (насыщение трансферрина железом) — расчетный коэффициент, определяемый по формуле:

$$(\text{СЖ}/\text{ОЖСС}) \times 100\%.$$

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ЖДА следует проводить с анемией при хронических болезнях и анемиями, вызванными

дефицитом фолиевой кислоты или витамина B_{12}, то есть внутри группы «дефицитных» анемий. Анемия при хронических болезнях — самостоятельная нозологическая форма, имеющая код по МКБ-10 — D63.8. Основные причины развития анемии при хронических болезнях:

- наличие основного хронического заболевания (как правило, известного врачам!);
- инфекции, протекающие хронически (туберкулез, сепсис, остеомиелит);
- системные заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит, СКВ);
- хронические заболевания печени (гепатиты, цирроз);
- злокачественные новообразования.

Патогенез развития анемии при хронических болезнях окончательно неясен, однако известны следующие механизмы:

- нарушение метаболизма железа при его достаточном количестве в организме, при этом затруднено использование железа и реутилизация его из макрофагов;
- гемолиз эритроцитов;
- угнетение эритропоэза ингибиторами (средние молекулы, продукты перекисного окисления липидов, провоспалительные цитокины, ФНО, ИЛ-1, замещение опухолевыми клетками;
- неадекватная продукция эритропоэтина: повышение его выработки в ответ на анемию, однако его количество недостаточно для компенсации анемии.

Лабораторные критерии диагностики анемии при хронических болезнях:

- снижение концентрации Hb (нерезкое);
- снижение количества эритроцитов (нерезкое);
- микроцитарный характер анемии;
- норморегенераторный характер анемии;
- снижение СЖ;
- снижение ОЖСС (!);
- нормальное или повышенное (!) содержание СФ;
- увеличение СОЭ.

Лечение

Принципы лечения

Препараты железа представлены различными лекарственными формами для приема внутрь (капли, сироп, таблетки, драже и т.д.).

В табл. 6.2 представлены современные препараты железа для приема внутрь, зарегистрированные и доступные в России. Для расчета необходимого количества препарата необходимо знать содержание элементарного железа (Fe^{2+} или Fe^{3+}) в данной

Таблица 6-2. Препараты железа для приема внутрь

Препарат	Состав препарата (в одном драже, таблетке, в 1 мл капель или сиропа)	Форма выпуска	Содержание элементарного железа
Железа сульфат (Актиферрин♠)	Сульфат железа 113,85 мг, D,L-серин 129 мг в 1 капсуле	Капсулы, в блистере 10 капсул, по 2 и 5 блистеров в упаковке	Fe^{2+}: 34,5 мг в капсуле
Железа сульфат (Актиферрин♠)	Сульфат железа 47,2 мг, D,L-серин 35,6 мг, глюкоза и фруктоза 151,8 мг, калия сорбат 1 мг в 1 мл капель	Капли для приема внутрь, 30 мл во флаконе	Fe^{2+}: 9,48 мг в 1 мл
Железа сульфат (Актиферрин♠)	Сульфат железа 171 мг, D,L-серин 129 мг, глюкоза, фруктоза в 5 мл сиропа	Сироп, 100 мл во флаконе	Fe^{2+}: 34 мг в 5 мл
Железа (III) гидроксид полимальтозат (Мальтофер♠)	Гидроксид-полимальтозный комплекс	Капли для приема внутрь, 30 мл во флаконе с капельницей	Fe^{3+} 50 мг в 1 мл раствора (20 капель)
Железа (III) гидроксид полимальтозат + фолиевая кислота (Мальтофер Фол♠)	Гидроксид-полимальтозный комплекс, фолиевая кислота 0,35 мг в 1 таблетке	Жевательные таблетки, 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в упаковке	Fe^{3+}: 100 мг в 1 таблетке
Железа (III) гидроксид полимальтозат (Мальтофер♠)	Гидроксид-полимальтозный комплекс	Жевательные таблетки, в блистере 10 таблеток, по 3 и 50 блистеров в упаковке	Fe^{3+}: 100 мг в 1 таблетке
Железа (III) гидроксид полимальтозат (Мальтофер♠)	Гидроксид-полимальтозный комплекс	Сироп, 150 мл во флаконе	Fe^{3+}: 10 мг в 1 мл
Железа (III) гидроксид полимальтозат (Мальтофер♠)	Гидроксид-полимальтозный комплекс	Раствор для приема внутрь, 10 флаконов в упаковке	Fe^{3+} 20 мг в 1 мл раствора (100 мг в 1 флаконе)
Железа сульфат + аскорбиновая кислота (Сорбифер Дурулес♠)	Сульфат железа 320 мг, аскорбиновая кислота 60 мг	Таблетки, покрытые оболочкой, по 30 и 50 таблеток во флаконе	Fe^{3+}: 100 мг в 1 таблетке
Железа сульфат (Тардиферон♠)	Сульфат железа 256,3 мг, мукопротеоза 80 мг, аскорбиновая кислота 30 мг	Таблетки, покрытые оболочкой, 10 таблеток в блистере, 3 блистера в упаковке	Fe^{2+}: 80 мг

Таблица 6-2. *Окончание*

Препарат	Состав препарата (в одном драже, таблетке, в 1 мл капель или сиропа)	Форма выпуска	Содержание элементарного железа
Тотема♠	В 10 мл раствора: 50 мг глюконата железа, 1,33 мг глюконата марганца, 0,7 мг глюконата меди, глицерол, глюкоза, сахароза, лимонная кислота, цитрат натрия и др.	Раствор для приема внутрь, ампулы по 10 мл, по 20 шт. в упаковке	Fe^{2+}: 5 мг в 1 мл
Железа фумарат + фолиевая кислота (Ферретаб комп♠)	Фумарат железа 154 мг, фолиевая кислота 0,5 мг	Капсулы, 10 капсул в блистере, 3 блистера в упаковке	Fe^{2+} 50 мг в 1 капсуле
Железа сульфат + аскорбиновая кислота (Ферроплекс)	Сульфат железа 50 мг, аскорбиновая кислота 30 мг	Драже, в упаковке 100 шт.	Fe^{2+} 10 мг в 1 драже
Ферронал®	Глюконат железа 300 мг в 1 таблетке	Таблетки, покрытые оболочкой, в блистере 10 таблеток, 1 блистер в упаковке	Fe^{2+} 30 мг в таблетке
Хеферол®	Фумарат железа 350 мг в 1 капсуле	Капсулы, во флаконе 30 шт.	Fe^{2+} 115 мг в капсуле
Железа (III) гидроксид полимальтозат (Феррум Лек♠)	Гидроксид-полимальтозный комплекс	Жевательные таблетки, 10 таблеток в стрипе, 3 стрипа в упаковке	Fe^{3+} 100 мг в 1 таблетке
Железа (III) гидроксид полимальтозат (Феррум Лек♠)	Гидроксид-полимальтозный комплекс	Сироп, 100 мл во флаконе	Fe^{3+} 10 мг в 1 мл
Ферлатум♠	Протеин сукцинилат железа 800 мг в 15 мл	Раствор для приема внутрь, 15 мл во флаконе, 10 флаконов в упаковке	Fe^{2+} 40 мг в 15 мл
Поливитамин + минеральные соли (Фенюльс♠)	Сульфат железа 150 мг, аскорбиновая кислота 50 мг, рибофлавин 2 мг, тиамин 2 мг, никотинамид 15 мг, пиридоксина гидрохлорид 1 мг, пантотеновая кислота 2,5 мг	Капсулы, 10 капсул в блистере, 1 блистер в упаковке	Fe^{2+} 45 мг в 1 капсуле

лекарственной форме препарата (капле, таблетке, драже, флаконе) и объем упаковки.

Выбор препарата железа — прерогатива врача, осуществляется с учетом финансовых возможностей пациента или его родителей, переносимостью препарата и собственным опытом применения препарата железа.

Младенцам, детям и подросткам требуется дополнительное железо для образования эритроцитов, роста и развития. Во время первых двух месяцев жизни отмечается заметное снижение концентрации гемоглобина с последующим увеличением запасов железа. Затем эти запасы мобилизуются для восполнения потерь железа во время роста. К 4-6 мес жизни депо железа значительно уменьшается, и младенцам требуется значительно большее его количество. Во время первого года жизни ребенок утраивает массу тела и удваивает запасы железа. Соответственно в этот период потребности в железе значительно возрастают и детям необходимо проводить профилактику и лечение недостаточности железа.

Оптимальным препаратом для восполнения недостатка железа является железо(III)-гидроксид полимальтозный комплекс (Мальтофер*), который обладает рядом преимуществ по сравнению с солями двухвалентного железа.

- Доказанная эффективность.
- Компоненты пищи не влияют на всасывание железа.
- Имеет высокий профиль безопасности, что дает возможность назначать его детям с первых дней жизни.
- Вызывает меньше побочных эффектов со стороны ЖКТ.
- Обеспечивает отличную переносимость.
  - Не окрашивает эмаль зубов и имеет приятный вкус.
  - Отсутствует риск интоксикации.
  - Отсутствует взаимодействие с лекарственными средствами.

Печатается на правах рекламы.

Расчет доз

Дозу препарата рассчитывают конкретному больному с учетом:

- степени тяжести анемии (I, II, III степень);
- массы тела больного;
- терапевтического плана лечения ЖДА, используемого в данном лечебном учреждении.

Используют терапевтический план (табл. 6.3), апробированный у детей, подростков и взрослых.

Таблица 6.3. Терапевтический план лечения железодефицитной анемии в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести анемии (концентрация Hb, г/л)	Длительность лечения, мес			
	1	3	4	6
	Доза препарата железа, мг/кг в сутки			
Легкая (110–90)	5	3	—	
Средняя (90–70)	5–7	3–5		—
Тяжелая (<70)	8	5	3	

Длительность курса лечения

Критерием излечения от ЖДА считают преодоление тканевой сидеропении (а не достижение нормального Hb!), что может быть зафиксировано по нормализации уровня СФ. Как показал клинический опыт, для этого требуется не менее 3–6 мес в зависимости от тяжести анемии. Неэффективное лечение препаратами железа и так называемые рецидивы заболевания могут быть связаны с прекращением лечения препаратами железа по достижении нормального уровня Hb.

Контроль эффективности лечения

Эффективность лечения оценивают по:

- ретикулоцитарной реакции на 7–10-й день от начала лечения препаратами железа;
- началу повышения концентрации Hb после 4 нед лечения препаратами железа (возможно использование критериев ответа на лечение препаратами железа, рекомендуемых американскими специалистами: повышение концентрации Hb на 10 г/л и повышение Ht на 3% по отношению к исходному уровню);
- исчезновению клинических проявлений заболевания через 1–2 мес лечения;
- преодолению тканевой сидеропении, определяемому по ФС, через 3–6 мес от начала лечения (в зависимости от степени тяжести анемии).

Даже тяжелые ЖДА можно успешно лечить с помощью препаратов железа для приема внутрь, внутримышечных или внутривенных препаратов железа.

Заместительную терапию эритроцитарной массой следует проводить по строгим показаниям с учетом возможного эффекта и вреда от предстоящей гемотрансфузии:

- тяжесть анемии;
- угроза дальнейшего снижения Hb;
- переносимость анемии больным;
- стабильность гемодинамических показателей.

С гемотрансфузиями связаны риск инфицирования (гепатиты, СПИД и др.), образования нерегулярных антител, угнетения собственного гемопоэза. Принципиально важно информирование пациента или его родителей (опекунов) о состоянии больного, необходимости трансфузии и связанном с ней риске. Иногда гемотрансфузии невозможны по религиозным соображениям (Свидетели Иеговы).

Профилактика

Первичная профилактика — правильное полноценное питание, вторичная — активное выявление латентного дефицита

железа и ЖДА при диспансеризации, медицинских осмотрах и посещении врача.

МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ

Мегалобластные анемии — группа заболеваний, характеризующихся присутствием мегалобластов в костном мозге и макроцитов в периферической крови.

Более чем в 95% случаев мегалобластная анемия развивается в результате дефицита фолатов и витамина B_{12} или врожденной аномалии их метаболизма.

Этиология

Выделяют следующие причины развития мегалобластной анемии.

Дефицит витамина B_{12}:

- алиментарный дефицит (содержание в рационе питания витамина B_{12} <2 мг/сут; дефицит витамина B_{12} у матери, приводящий к сниженному содержанию витамина B_{12} в грудном молоке);
- нарушения абсорбции витамина B_{12}:
  - — недостаточность внутреннего фактора (фактора Кастла):
  - — функциональная аномалия внутреннего фактора;
  - — биологическая конкуренция:
    - — избыточный рост бактерий в тонкой кишке;
    - — гельминты (*Diphylobothrium latum*);
  - — нарушения всасывания в подвздошной кишке:
    - — семейное избирательное нарушение всасывания витамина B_{12} (синдром Имерслунд–Гресбека);
    - — лекарственно индуцированное нарушение всасывания витамина B_{12};
    - — хронические заболевания поджелудочной железы;
    - — синдром Золлингера–Эллисона;
    - — гемодиализ;
    - — заболевания, поражающие подвздошную кишку;
    - — целиакия;
- нарушения транспорта витамина B_{12}:
  - — наследственный дефицит транскобаламина II;
  - — транзиторный дефицит транскобаламина II;
  - — частичный дефицит транскобаламина I;
- нарушения метаболизма витамина B_{12}:
  - — наследственные;
  - — приобретенные.

Дефицит фолатов:

- алиментарный дефицит;
- повышенная потребность:

— алкоголизм и цирроз печени;
— беременность;
— усиленный рост (новорожденность);
— заболевания, связанные с повышением клеточной пролиферации;

• нарушение всасывания фолиевой кислоты:
— врожденное;
— приобретенное;

• нарушения метаболизма фолиевой кислоты:
— врожденные;
— приобретенные:
— лекарственные препараты: антагонисты фолатов (ингибиторы дигидрофолат-редуктазы): метотрексат, пириметамин, триметоприм, пентамидин®;
— дефицит витамина B_{12};
— алкоголизм;
— патология печени;

• повышенная экскреция:
— регулярный диализ;
— дефицит витамина B_{12};
— заболевания печени;
— заболевания сердца.

Комбинированный дефицит фолиевой кислоты и витамина B_{12}:

• тропическая спру;
• глютен-зависимая энтеропатия.

Врожденные нарушения синтеза ДНК:

• оротовая ацидурия;
• синдром Леша–Нихана;
• тиамин-зависимая мегалобластная анемия;
• дефицит ферментов, необходимых для метаболизма фолиевой кислоты:
— N^5-метил-тетрагидрофолат-трансферазы;
— формиминотрансферазы;
— дигидрофолат-редуктазы;
• дефицит транскобаламина II;
• аномальный транскобаламин II;
• гомоцистинурия и метилмалоновая ацидурия.

Лекарственно и токсин-индуцированные нарушения синтеза ДНК:

• антагонисты фолатов (метотрексат);
• аналоги пурина (меркаптопурин, азатиоприн, тиогуанин);
• аналоги пиримидина (флуороурацил®, 6-азауридин);
• ингибиторы рибонуклеотид-редуктазы (цитозин арабинозид, гидроксикарбамид);
• алкилирующие агенты (циклофосфамид);
• оксид азота;
• мышьяк;
• хлорэтан.

Кроме того, мегалобластная анемия может быть вызвана эритролейкемией.

Клинические проявления недостаточности кобаламина и фолатов

Начальные проявления (могут наблюдаться в течение нескольких месяцев до появления развернутой клинической картины):
- мегалобластная анемия;
- парестезии;
- болезненность языка или всей ротовой полости;
- красный гладкий («лакированный») язык;
- потеря массы тела (как результат анорексии);
- трудности при ходьбе и выполнении тонких движений руками;
- усталость;
- летаргия.

Развернутые клинические проявления:
- нарушения пигментации:
  — нежно-желтая окраска кожи (сочетание бледности с легкой иктеричностью);
  — появление очагов гиперпигментации и витилиго;
  — обесцвечивание волос;
- фебрильная лихорадка (часто встречается);
- поражения ЖКТ:
  — глоссит;
  — потеря аппетита (до анорексии), тошнота, рвота;
  — стул кашицей несколько раз в день или диарея, метеоризм;
  — иногда псевдоопухоль брюшной полости за счет гипертрофии мышц пилорического сфинктера;
  — эпизодические боли в животе различной интенсивности;
- поражения нервной системы в виде периферической нейропатии (за счет дегенеративных процессов в задних и латеральных отделах спинного мозга, а также в периферических нервах):
  — апатия, слабость;
  — раздражительность;
  — задержка психомоторного развития и потеря навыков, особенно двигательных, у детей раннего возраста;
  — наличие непроизвольных движений;
  — мышечная гипотония, отсутствие рефлексов;
  — парестезии конечностей, отсутствие чувствительности;
  — потеря ориентации на фоне нарушения походки;
  — положительная проба Ромберга;
  — спастический парез с повышением коленных и голеностопных рефлексов;
  — появление рефлекса Бабинского.

Диагностика

При сборе анамнеза пациента обращают внимание на:
- длительный прием антибиотиков и антиконвульсантов;
- тип диеты/питания;
- наличие и длительность диареи;
- хирургические вмешательства на ЖКТ.

Общий анализ крови выявляет:
- анемию;
- повышение эритроцитарных индексов (MCV — может быть до 110–140 фл, RDW);
- макроцитоз эритроцитов;
- много макроовалоцитов;
- выраженный анизопойкилоцитоз эритроцитов;
- наличие телец Жолли и колец Кебота;
- лейкопению (до $1{,}5\times10^9$/л);
- гиперсегментацию ядер нейтрофилов (5 и более сегментов);
- тромбоцитопению (до 50×10^9/л).

При исследовании костного мозга обнаруживают признаки мегалобластного типа кроветворения:
- клетки крупные;
- ядра зернистые, исчерченные;
- цитоплазма клеток более зрелая по сравнению с ядром;
- диссоциация ядра и цитоплазмы сильнее выражена в более зрелых клетках;
- встречаются клетки, содержащие ядра со слабоконденсированным хроматином;
- множественные, иногда патологические митозы;
- остатки ядер, тельца Жолли;
- клетки, содержащие 2 или 3 ядра;
- качественные нарушения эритропоэза;
- огромные (гигантские) метамиелоциты с подковообразными ядрами;
- гиперсегментацию нейтрофилов;
- многоядерные мегакариоциты.

Результаты анализа мочи выявляют стойкую протеинурию (признак специфического нарушения всасывания витамина B_{12} в подвздошной кишке).

Определяют:
- содержание витамина B_{12} в сыворотке крови (норма 200–300 пг/мл);
- содержание фолатов в сыворотке крови (норма >5–6 нг/мл, низкое <3 нг/мл, пограничное — 3–5 нг/мл);
- содержание фолатов в эритроцитах (норма 74–640 нг/мл);
- экскрецию оротовой кислоты для диагностики оротурии;
- желудочную кислотность (исходную и после стимуляции гистамином), содержание IF в желудочном соке (в том числе после добавления соляной кислоты для выявления

в желудочном соке антител к IF), проводят биопсию слизистой оболочки желудка;
- антитела к IF и париетальным клеткам в сыворотке кови;
- содержание голотранскобаламина II в сыворотке крови: при дефиците витамина B_{12} концентрация голотранскобаламина II (кобаламина, связанного с транскобаламином II) существенно ниже нормальных значений, что предшествует снижению общего кобаламина сыворотки крови;
- концентрацию метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в сыворотке крови и в моче: при дефиците фолатов содержание метилмалоновой кислоты в пределах нормы, гомоцистеина — повышено;
- для диагностики врожденной метилмалоновой ацидурии содержание метилмалоната в амниотической жидкости или в моче беременной.

Проводят:
- деоксиуридиновый тест для дифференциации между дефицитом витамина B_{12} и фолиевой кислоты;
- тест Шиллинга для определения активности IF и абсорбции витамина B_{12} в кишечнике;
- тест Шиллинга с использованием коммерческого IF в случае нарушенного простого теста Шиллинга для дифференциации между патологией IF и специфическим нарушением всасывания витамина B_{12} в подвздошной кишке (синдром Имерслунд–Гресбека) или дефицитом транскобаламина II. В случае наслоения бактериальной инфекции тест следует повторить после курса антибактериальной терапии (после лечения тетрациклином тест обычно приходит в норму);
- тесты на мальабсорбцию.

Лечение

Лечение дефицита витамина B_{12}

Профилактику проводят в случае гастрэкомии и резекции подвздошной кишки.

Начальная суточная доза витамина B_{12} составляет 0,25–1,0 мг (250–1000 мкг) в течение 7–14 дней. В качестве альтернативной схемы (при способности организма надолго запасать витамин) используют внутримышечное введение препарата в дозе 2–10 мг (2000–10 000 мкг) ежемесячно. В большинстве случаев терапию проводят пожизненно.

При дефиците транскобаламина II терапевтический ответ достигается введением высоких доз витамина B_{12}, содержание кобаламина в сыворотке крови необходимо поддерживать на достаточно высоком уровне. Адекватный контроль заболевания обеспечивается введением внутримышечно 10 мг (10 000 мкг) витамина B_{12} 2–3 раза в неделю.

При метилмалоновой ацидурии и нарушении синтеза коферментов кобаламина витамин B_{12} назначают в дозе 0,01–0,02 мг (10–20 мкг) в сутки, однако для некоторых больных эта доза недостаточна. Возможно введение препарата путем кордоцентеза.

При B_{12}-дефицитной мегалобластной анемии отмечается повышение количества ретикулоцитов на 3–4-й день лечения, максимально — на 6–8-й день, к 20-му дню лечения количество ретикулоцитов нормализуется. Содержание ретикулоцитов обратно пропорционально степени выраженности анемии. В костном мозге мегалоцитоз начинает исчезать через 6 ч после введения витамина B_{12} и через 72 ч после начала лечения полностью отсутствует. Снижение выраженности неврологических симптомов отмечают через 48 ч, отставание в психомоторном развитии прекращается через несколько месяцев. Часто у больных отмечают остаточные неврологические изменения.

Необходимо помнить, что назначение фолиевой кислоты больным с мегалобластной анемией вследствие дефицита витамина B_{12} приводит к обратному развитию только гематологической симптоматики, а неврологическая в большинстве случаев прогрессирует или остается неизменной, поэтому ее применение противопоказано.

Профилактика дефицита фолиевой кислоты

Профилактика дефицита фолиевой кислоты состоит в коррекции питания (устранении симптомов мальабсорбции и причин алиментарного дефицита фолатов). Назначают прием препаратов фолиевой кислоты коротким курсом. Пожизненно фолиевую кислоту в дозе 1–2 мг/сут назначают:

- при хроническом гемолизе (например, талассемии);
- при неэффективности аглиадиновой диеты;
- при синдроме мальабсорбции.

Лечение дефицита фолиевой кислоты

Оптимальный результат лечения достигается при назначении фолиевой кислоты в дозе 100–200 мкг/сут. Одна таблетка содержит 0,3–1,0 мг фолиевой кислоты, раствор для инъекций — 1 мг/мл. Длительность терапии составляет несколько месяцев, пока не сформируется новая популяция эритроцитов.

При терапии наследственной недостаточности дигидрофолат-редуктазы лечение проводят не фолиевой кислотой, а N-5-формилтетрагидрофолиевой кислотой.

Обратное развитие симптомов дефицита фолиевой кислоты происходит довольно быстро. В течение 24–48 ч после приема препарата снижается содержание СЖ (обычно до низких значений); число ретикулоцитов повышается к 2–4-му дню лечения, достигая пика на 4–7-е сут. Одновременно с повышением числа

ретикулоцитов увеличивается содержание лейкоцитов и тромбоцитов. Мегалобластные изменения в костном мозге исчезают в течение 24–48 ч от начала терапии, однако крупные миелоциты и метамиелоциты могут сохраняться в течение нескольких месяцев. Улучшение аппетита и общего состояния больного отмечают через 1–2 дня. Hb нормализуется на 2–6-й нед лечения.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Главный признак гемолитической анемии — уменьшение продолжительности жизни эритроцитов (<120 дней). Разрушение эритроцитов может быть обусловлено как внутриклеточными (патологией мембраны, ферментов, гемоглобина), так и внеклеточными причинами. Алгоритм диагностики гемолитической анемии включает оценку совокупности клинических проявлений заболевания, характерных лабораторных изменений, выявление причины возникновения гемолиза.

Причины развития гемолитической анемии вследствие аномалии эритроцитов

Дефекты мембраны эритроцитов (мембранопатии):

- первичные мембранопатии со специфическими морфологическими нарушениями (изменениями белкового состава мембраны):
  - — наследственный сфероцитоз;
  - — наследственный овалоцитоз;
  - — наследственный стоматоцитоз:
    - — со сниженной осмотической резистентностью эритроцитов;
    - — с повышенной осмотической резистентностью эритроцитов;
    - — с нормальной осмотической резистентностью эритроцитов;
    - — с Rh0;
  - — врожденная гемолитическая анемия с дегидратацией эритроцитов (повышено содержание Na^+, понижено содержание K^+, повышена осмотическая резистентность эритроцитов);
- изменение фосфолипидного состава мембраны;
- наследственная недостаточность АТФазы;
- вторичные дефекты мембран эритроцитов — абеталипопротеинемия.

Дефекты ферментов эритроцитов (ферментопатии):

- нарушения анаэробного гликолиза — дефицит:
  - — пируваткиназы;
  - — гексокиназы;

— глюкозофосфат-изомеразы;
— фосфофруктокиназы;
— альдолазы;
— триозофосфат-изомеразы;
— фосфоглицераткиназы;
• нарушения пентозофосфатного шунта:
— дефицит Г-6-ФД;
— дефицит 6-фосфоглюконатдегидрогеназы;
— дефекты синтеза глутатиона;
— дефицит глутатионредуктазы;
— дефицит глутатионпероксидазы;
— дефицит глутатион-S-трансферазы;
• нарушения метаболизма нуклеотидов:
— дефицит пиримидин-5'-нуклеотидазы;
— дефицит аденилаткиназы;
— избыток аденозин-деаминазы.

Нарушения синтеза гемоглобина:
• нарушения синтеза гема:
— врожденная сидеробластная анемия;
— врожденная эритропоэтическая порфирия;
• нарушения синтеза глобина:
— качественные гемоглобинопатии (аномальные гемоглобины);
— количественные гемоглобинопатии (талассемии).

Врожденные дизэритропоэтические анемии:
• тип I;
• тип II;
• тип III;
• тип IV.

Причины развития гемолитической анемии, не связанные с аномалиями эритроцитов

Иммунные причины развития гемолитической анемии:
• изоиммунные:
— гемолитическая болезнь новорожденных;
— трансфузия несовместимой крови;
• аутоиммунные — IgG; комплемент; смешанные — IgG + комплемент:
— идиопатические:
— с тепловыми антителами;
— с холодовыми антителами;
— с антителами Доната–Ландштейнера;
— вторичные:
— при инфекционных заболеваниях, вызванных вирусами (Эпштейна–Барр, цитомегаловирусом, гепатита, простого герпеса, кори, краснухи, гриппа типа А, коксаки типа В, ВИЧ) или бактериями (стрептококками,

брюшным тифом, *Escherichia coli* (септицемией), *Mycoplasma pneumonia*);
  — при приеме лекарственных препаратов и действии химических агентов (хинина, хинидина, фенацитина, σ-аминосалициловой кислоты, цефалотина, препаратов пенициллина, тетрациклина, рифампицина, сульфаниламидов, хлорпромазина, пирамидона⊗, дипирона, инсулина, свинца);
  — при гематологических заболеваниях (лейкозах, лимфомах, лимфопролиферативном синдроме, ИТП — синдроме Эванса, пароксизмальной холодовой гемоглобинурии, пароксизмальной ночной гемоглобинурии);
  — при иммунных заболеваниях (СКВ, узелковом периартериите, склеродермии, дерматомиозите, ревматоидном артрите, неспецифическом язвенном колите, агаммаглобулинемии, синдроме Вискотта–Олдрича, дисгаммаглобулинемии, недостаточности IgA, аутоиммунном тиреоидите, гепатите, аутоиммунной гемолитической анемии с положительной пробой Кумбса);
  — при опухолях (тератоме яичников, дермоидных опухолях, тимоме, карциноме).

Неиммунные причины развития гемолитической анемии:
- идиопатические;
- вторичные:
  — инфекции:
    — вирусные (инфекционный мононуклеоз, вирусный гепатит);
    — бактериальные (стрептококковые, септицемия *E. coli*, *Clostridium perfrin-gens*, *Bartonella bacilliformis*);
    — паразитарные (малярия, гистоплазмоз);
  — лекарственные препараты и химические агенты:
    — фенилгидрозин;
    — витамин К;
    — нитробензин;
    — сульфоны;
    — фенацетин⊗;
    — ацетиламид;
    — свинец;
  — гематологические заболевания:
    — лейкоз;
    — АА;
    — мегалобластная анемия;
    — пикноцитоз;
  — микроангиопатическая гемолитическая анемия:
    — ТТП;
    — гемолитикоуремический синдром;
    — хроническая рецидивирующая шистоцитарная гемолитическая анемия;

  — ожоги;
  — маршевая гемоглобинурия;
  — искусственные клапаны сердца;
— другие:
  — болезнь Вильсона–Коновалова;
  — эритропоэтическая пурпура;
  — остеопороз;
  — гиперспленизм.

Клинические признаки, свидетельствующие о наличии гемолиза:

- бледность кожных покровов и слизистых оболочек;
- желтушность кожных покровов и слизистых оболочек;
- темная моча (возможна связь с приемом медикаментов или контактом с химическими агентами);
- увеличение печени и/или селезенки.

При сборе данных анамнеза учитывают:

- этническую принадлежность (выявление Hb S у лиц негроидной расы, дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у лиц еврейской национальности, талассемии у жителей Средиземноморья, Средней Азии, республик Кавказа);
- возраст [выявление у новорожденных детей с положительным резус-фактором, рожденных от матерей с отрицательным резус-фактором; у детей с группой крови A(II) или B(III), рожденных от матерей с группой крови 0(I)];
- наличие желчнокаменной болезни у больного и/или его родителей;
- персистирующую анемию с повышенным количеством ретикулоцитов;
- хронические трофические язвы голеней.

Лабораторные показатели характеризуют повышенное разрушение эритроцитов с усилением катаболизма Hb и усиление эритропоэза.

Лабораторные тесты, применяемые для выявления гемолиза

- Концентрация билирубина сыворотки крови (общий и непрямой).
- Содержание уробилирубина в моче.
- Содержание уробилирубина в кале.
- Содержание гаптоглобина в плазме крови.
- Концентрация свободного Hb в плазме крови.
- Содержание метгемальбумина в плазме крови.
- Содержание метгемоглобина в плазме крови.
- Содержание гемосидерина в моче.
- Содержание свободного Hb в моче.
- Число ретикулоцитов в периферической крови.
- Наличие и число нормобластов в периферической крови.

Скорость катаболизма Hb зависит от типа гемолиза (внутриклеточного или внутрисосудистого). При внутриклеточном гемолизе выявляется повышение билирубина сыворотки крови за счет непрямой фракции, количества уробилина в кале и моче. При внутрисосудистом гемолизе — повышение содержания свободного Hb плазмы крови, гемоглобинурия, гемосидеринурия, понижение гаптоглобина в плазме крови вплоть до его полного отсутствия, повышение содержания метгемальбумина (соединение свободного гема с альбумином) и метгемоглобина плазмы крови.

Причины острой гемоглобинурии:

- трансфузия несовместимой крови;
- действие медикаментов и химических агентов;
- инфекции (*Clostridium perfringens, Bartonella bacilliformis,* малярийный плазмодий);
- ожоги;
- механические причины (искусственный клапан сердца).

Гемолиз часто вызывают лекарственные средства (фенилгидразин; сульфоны; фенацетин®; ацетиламид в больших дозах); химические агенты (нитробензин; свинец; случайная инфузия воды); токсины (укусы змей; укусы пауков).

- При дефиците Г-6-ФД или аномального нестабильного Hb вызывают гемолиз:
  — сульфаниламиды;
  — нитрофураны;
  — противомалярийные препараты;
  — антипиретики;
  — витамин К;
  — употребление в пищу плодов растений семейства бобовых (фавизм);
  — нафталин.
- При повышенной чувствительности:
  — хинин;
  — хинидин;
  — парааминосалициловая кислота;
  — фенацитин®.

Причины хронической гемоглобинурии:

- пароксизмальная холодовая гемоглобинурия;
- пароксизмальная ночная гемоглобинурия;
- маршевая гемоглобинурия;
- гемолиз с холодовыми агглютининами.

Эритропоэз усиливается в ответ на снижение Hb, этот процесс характеризуется:

- ретикулоцитозом и появлением нормобластов в периферической крови;
- расширением эритроидного ростка костного мозга;
- экспансией кроветворного костного мозга (деформацией плоских костей скелета);

- укорочением продолжительности жизни эритроцитов (при использовании изотопа ^{51}Cr);
- специфической морфологией эритроцитов.

Для уточнения причины гемолиза необходимо проведение дополнительного обследования.

Необходимые лабораторные исследования для выявления причины гемолиза:

- вызванного внутренними причинами (аномалиями эритроцитов):
  - мембранопатиями:
    - морфология и морфометрия эритроцитов;
    - осмотическая резистентность эритроцитов по Идельсону (с инкубацией и без нее);
    - пробы на аутогемолиз;
    - электрофорез мембранных белков;
    - электрофорез мембранных липидов;
    - сканирующая электронная микроскопия;
  - гемоглобинопатиями:
    - морфология эритроцитов;
    - проба на серповидность;
    - электрофорез Hb;
    - тест на стабильность гемоглобина;
    - сродство Hb к кислороду;
    - окраска на тельца Гейнца;
  - ферментопатиями:
    - качественные тесты на дефицит ферментов;
    - тест на аутогемолиз;
    - количественное определение активности ферментов;
- вызванного внешними причинами:
  - проба Кумбса прямая и непрямая;
  - тест Хема;
  - тест Доната–Ландштейнера.

Мембранопатии

Наследственный сфероцитоз

Чаще встречается у жителей Северной Европы, где распространенность заболевания составляет 1 на 5000 населения.

Аутосомно-доминантный тип наследования встречается примерно в 75% случаев заболевания. У членов семьи пациента тяжесть анемии и степень сфероцитоза может варьировать. В 25% случаев семейный анамнез отсутствует. У части пациентов изменения лабораторных показателей минимальны, что предполагает аутосомно-рецессивный тип наследования, остальные случаи — результат спонтанных мутаций.

Первичный дефект при наследственном сфероцитозе — нестабильность мембраны эритроцитов вследствие нарушения

функции или недостаточности скелетного белка эритроцитов. Наиболее характерен дефект спектрина и/или анкирина, однако может быть и дефицит других скелетных белков: белка полосы 3, белка полосы 4.2. Обычно (75–90%) встречается дефицит спектрина. Тяжесть заболевания, а также степень сфероцитоза зависят от степени дефицита спектрина. У гомозиготных пациентов с содержанием спектрина до 30–50% от нормального развивается выраженная гемолитическая анемия, часто трансфузионно зависимая. Недостаточность анкирина наблюдается примерно у 50% детей, родители которых здоровы. Риск развития заболевания у других детей составляет менее 5%.

Изменения лабораторных показателей:

- анемия различной степени тяжести, при апластическом кризе — до 20–30 г/л;
- ретикулоцитоз;
- некоторое снижение MCV;
- повышение MCHC и RDW;
- при морфологической оценке эритроцитов периферической крови выявляют микросфероцитоз различной степени выраженности, отмечают повышенную плотность клеток, полихромазию;
- средний диаметр эритроцитов снижен (<7,5 мкм), индекс сфероцитоза снижен (<3,5), индекс овалоцитоза не изменен (0,78–1,0);
- снижение осмотической резистентности эритроцитов — лизирование эритроцитов в более высоких концентрациях раствора натрия хлорида по сравнению с нормальными клетками — как до, так и после инкубации (24 ч при 37 °C). Увеличение MCHC или плотности эритроцитов при нормальной осмотической резистентности эритроцитов свидетельствует о наследственном сфероцитозе;
- наблюдается повышение аутогемолиза через 24 и 48 ч, корригируемое добавлением глюкозы;
- уменьшается продолжительность жизни ^{51}Cr-меченых эритроцитов, характерна их повышенная секвестрация в селезенке;
- в костном мозге обнаруживаются нормобластическая гиперплазия эритроидного ростка, повышение уровня железа.

Изменения в биохимическом анализе крови:

- повышение общего билирубина за счет непрямой фракции;
- при обтурационной желтухе вследствие желчнокаменной болезни, как осложнения наследственного сфероцитоза, возможно повышение прямой фракции билирубина.

Клиническая картина

Наблюдаются анемия и желтуха, их тяжесть зависит от степени гемолиза, ретикулоцитоза и способности печени конъюгировать и экскретировать непрямой билирубин. Характерна спленомегалия.

Диагностику заболевания осуществляют по клинической картине, данным семейного анамнеза и перечисленным выше специфическим гематологическим показателям.

Осложнения

Дефицит фолатов за счет ускоренного оборота эритроцитов может привести к развитию ярко выраженной мегалобластной анемии.

Желчнокаменная болезнь встречается примерно у половины больных, с возрастом вероятность ее развития повышается.

Вторичная перегрузка железом встречается редко.

Лечение

Фолиевая кислота по 1 мг/сут в период гемолиза.

При тяжелом гемолитическом или апластическом кризе (Hb <60 г/л) — заместительная терапия эритроцитарной массой, очищенной от лейкоцитов.

Спленэктомия — в плановом порядке. Перед проведением оперативного лечения необходимо вакцинировать больного против менингококковой и пневмококковой инфекции, а также гемофильной инфекции типа B.

При желчнокаменной болезни — холецистэктомия.

Диспансерное наблюдение

Осмотр гематолога, общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов (раз в месяц при среднетяжелой и тяжелой формах, раз в квартал — при легкой и минимальной формах).

Биохимический анализ крови (определение содержания общего и непрямого билирубина, активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, концентрации СЖ, ОЖСС, насыщение трансферрина железом, ФС) проводят раз в квартал при среднетяжелой и тяжелой формах, 1 раз в 6 мес — при легкой и минимальной формах.

УЗИ органов брюшной полости — 1 раз в 6–12 мес.

Ферментопатии эритроцитов

Различают 2 основных биохимических пути энергетического обмена в эритроцитах: гликолитический путь Эмбдена–Мейергофа (анаэробный) и пентозофосфатный гликолиз. При дефектах любого из ферментов, участвующих в этих процессах, развивается гемолиз.

Дефицит пируваткиназы

Пируваткиназа — один из основных ферментов гликолитического пути. Пируваткиназа катализирует превращение фосфоенолпирувата в пируват и, таким образом, участвует в гликолитической реакции образования АТФ. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Гематологические показатели

В общем анализе крови обнаруживают признаки гемолитической несфероцитарной анемии:

- Hb — 60–120 г/л;
- Ht — 17–37%;
- нормохромия эритроцитов;
- нормоцитоз (у детей до года и при высоком ретикулоцитозе возможен макроцитоз) эритроцитов;
- ретикулоциты 2,5–15%, после спленэктомии — до 70%.

Морфологические признаки:

- полихромазия эритроцитов;
- анизоцитоз;
- пойкилоцитоз;
- возможно наличие нормобластов.

Осмотическая резистентность эритроцитов до инкубации не изменена, после инкубации снижена, корригируется добавлением АТФ.

Аутогемолиз значительно повышен, корригируется добавлением АТФ, но не глюкозы.

Активность пируваткиназы эритроцитов снижена до 5–20% нормальной, содержание 2,3-дифосфоглицерата и других промежуточных метаболитов гликолиза повышено в 2–3 раза; за счет повышения содержания 2,3-дифосфоглицерата кривая диссоциации кислорода сдвинута вправо (снижено сродство Hb к кислороду).

Скрининговый тест базируется на флюоресценции НАДН в ультрафиолетовом свете: к тестируемой крови добавляют фосфоэнолпируват, НАДН и лактатдегидрогеназу, наносят на фильтровальную бумагу и исследуют в ультрафиолетовом свете. При дефиците пируваткиназы пирувата не образуется, и НАДН не используется, вследствие этого флюоресценция сохраняется в течение 45–60 мин. В норме флюоресценция исчезает через 15 мин.

Клиническая картина

Тяжесть состояния варьирует, может отмечаться анемия тяжелой степени, не индуцированная приемом лекарственных средств. Желтуха обычно развивается с рождения. Почти всегда присутствует спленомегалия. С возрастом развиваются желчнокаменная болезнь, вторичная перегрузка железом и изменение костей скелета (вследствие частых трансфузий эритроцитарной массы). Апластические кризы провоцируются парвовирусной В19 инфекцией.

Лечение

Фолиевая кислота по 0,001 г/сут ежедневно.

Заместительная терапия эритроцитарной массой для поддержания Hb более 70 г/л.

Спленэктомия — только при повышении потребности в трансфузиях эритроцитарной массы свыше 200–220 мл/кг в год (при

Ht эритроцитарной массы 75%), спленомегалии, сопровождающейся болями в левом подреберье и/или угрозой разрыва селезенки, а также при явлениях гиперспленизма. Перед проведением оперативного лечения необходимо вакцинировать пациента против менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекции типа B.

Нежелательно использовать салицилаты, так как в условиях дефицита пируваткиназы салицилаты провоцируют нарушение окислительного фосфорилирования в митохондриях.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Г-6-ФД — первый фермент пентозофосфатного гликолиза. Основная функция фермента заключается в восстановлении НАДФ до НАДФН, необходимого для перехода окисленного глутатиона (GSSG) в восстановленную форму. Восстановленный глутатион (GSH) требуется для связывания активных форм кислорода (перекисей). Пентозофосфатный гликолиз обеспечивает клетку энергией.

Г-6-ФД сцеплен с X-хромосомой, наследуется рецессивно. Больные мужского пола всегда гемизиготны, женского — гомозиготны.

Клиническая картина

Тяжесть состояния варьирует, может развиваться анемия тяжелой степени, не индуцированная лекарственными препаратами и/или химическими агентами.

Желтуха обычно развивается с рождения. Почти всегда присутствует спленомегалия. В отдаленные сроки часто образуются камни в желчном пузыре, развивается вторичная перегрузка железом, характерны изменения костей.

Наблюдаются апластические кризы, провоцируемые парвовирусной инфекцией B19.

Лечение

Необходимо исключить прием лекарственных препаратов, провоцирующих гемолиз. Рекомендуют прием фолиевой кислоты.

При снижении концентрации Hb менее 60 г/л проводят заместительную терапию эритроцитарной массой (требования к качеству и расчет объема эритроцитарной массы представлены ниже).

Спленэктомию применяют только при развитии вторичного гиперспленизма, так как операция не приводит к прекращению гемолиза.

Гемоглобинопатии

Гемоглобинопатии — наследственное качественное (аномальные гемоглобины) или количественное (талассемии) нарушение синтеза глобиновых цепей.

Количественные гемоглобинопатии (талассемии)

В зависимости от дефицита той или иной глобиновой цепи выделяют β- и α-талассемии.

β-Талассемия

β-Талассемия (β-тал) — группа заболеваний, характеризующаяся уменьшением или отсутствием синтеза β-глобиновых цепей. В зависимости от тяжести состояния выделяют 3 формы β-тал: большую, промежуточную и малую. Тяжесть клинических проявлений прямо пропорциональна степени дисбаланса глобиновых цепей. В зависимости от степени снижения синтеза β-глобиновых цепей выделяют:

- β^0-талассемию (β^0-тал), при которой синтез β-глобиновых цепей полностью отсутствует;
- β^+-талассемию (β^+-тал), при которой синтез β-глобиновых цепей сохранен.

Малая форма β-талассемии

Hb соответствует нижней границе нормы или слегка снижен. MCV и MCH снижены до 60–70 фл (норма 85–92 фл) и 20–25 пг (норма 27–32 пг) соответственно. Гематологические характеристики также включают микроцитоз, гипохромию, анизопойкилоцитоз с мишеневидностью и базофильной пунктацией эритроцитов периферической крови, незначительное расширение эритроидного ростка в костном мозге.

Увеличение селезенки развивается редко и обычно выражено незначительно. Диагностическими тестами считают электрофорез Hb, при котором выявляется повышение содержания Hb A_2 (норма 2,0–3,5%). Hb F в половине случаев слегка повышен — не превышает 5%. Биосинтез *in vitro* цепей глобина выявляет дефицит β-цепей: соотношение α/β составляет 1,5–2,0 (норма — 0,9–1,1).

Большая форма β-талассемии

Типичные клинико-гематологические черты заболевания появляются на 6-м месяце жизни, после переключения на взрослый тип глобинового синтеза, и проявляются в виде тяжелой гипохромной микроцитарной гемолитической анемии, требующей регулярных гемотрансфузий для поддержания адекватного Hb. У детей, не получающих заместительной терапии, тяжелая анемия приводит к высокой ранней смертности в возрасте 3–4 лет при β^0-тал или в возрасте 8–12 лет при β^+-тал. К клиническим проявлениям также относят прогрессирующее увеличение печени и селезенки; типичные изменения плоских костей вследствие экспансии костного мозга; патологические переломы трубчатых костей.

Вторичный гиперспленизм, приводящий к тромбоцитопении, лейкопении и ускоренному разрушению перелитых эритроцитов, еще больше осложняет клиническую картину. Задержка роста и полового развития начинает обращать на себя внимание к 10 годам. Течение заболевания у неадекватно леченных больных осложняется перегрузкой железом в результате трансфузий и по-

вышением всасываемости железа в кишечнике. Гематологически большая форма β-тал, в дополнение к глубокой анемии, характеризуется типичными изменениями морфологии эритроцитов в виде гипохромии, микроцитоза, анизопойкилоцитоза, полихромазии, фрагментации, базофильной пунктации; в периферической крови присутствует множество нормобластов. Вследствие массивной деструкции эритроидных предшественников в костном мозге число ретикулоцитов обычно невысоко. Костный мозг гиперклеточный, с выраженной гиперплазией эритроидного ростка с бедно гемоглобинизированными нормобластами.

При отсутствии заместительной терапии средний Hb составляет 50–60 г/л у пациентов, гомозиготных по β^0-тал, и 70 г/л (несколько выше) — у пациентов, гомозиготных по β^+-тал. Содержание Hb A_2 варьирует в значительных пределах, Hb F всегда повышен и может составлять до 80% общего Hb. Вследствие повышенной продукции и селективной выживаемости F-клеток Hb F в эритроцитах обычно распределен гетерогенно.

α-Талассемия

α-Талассемия (α-тал) — гемолитическая анемия, вызванная дефицитом синтеза α-глобина в результате потери или повреждения одного или нескольких α-глобиновых генов. Снижение синтеза α-цепей приводит к накоплению свободных γ- и β-цепей и формированию из них тетрамеров-γ_4 (Hb Bart's) и нестабильного β_4 (Hb H) с последующим ускорением разрушения эритроцитов. Обладая очень высоким сродством к кислороду, эти тетрамеры не могут выполнять функцию переноса кислорода. Клиническая картина тяжелой α-тал характеризуется комбинацией гипохромной анемии, гемолиза и дефектного транспорта кислорода вследствие различных количеств физиологически неэффективного Hb в эритроцитах. В результате степень тканевой гипоксии значительно превышает ожидаемую при соответствующей степени анемии.

Выделяют 4 группы клинических синдромов α-тал:

- немое носительство;
- α-тал с минимальными изменениями;
- гемоглобинопатию H;
- α-талассемическую водянку плода.

Тяжесть фенотипического проявления α-тал прямо пропорциональна снижению α-глобинового синтеза.

Лечение

Трансфузионная терапия

Показания к началу трансфузионной терапии:

- большая форма β-тал, гемоглобинопатия H при Hb ниже 70 г/л;
- промежуточная и большая формы β-тал, гемоглобинопатия H при Hb 70–90 г/л при выраженном отставании физического развития, наличии костных изменений, значительном увеличении размеров селезенки.

Переливание эритроцитарной массы при талассемии необходимо для поддержания Hb около 120 г/л, что предотвращает развитие вторичного гиперспленизма, деформации костей скелета и гиперволемии за счет угнетения собственного неэффективного эритропоэза. Интервал между трансфузиями в среднем составляет 2–6 нед и зависит от возможности пациента посещать клинику с определенной частотой, а также от объема имеющейся эритроцитарной массы.

При отсутствии интеркуррентных заболеваний темп снижения концентрации Hb после переливания составляет примерно 10 г/л в неделю. В среднем для повышения Hb пациента на 10 г/л необходимо 3 мл/кг эритроцитарной массы при Ht эритроцитарной массы 70%. Предтрансфузионный Hb 90–100 г/л.

Хелаторная терапия при посттрансфузионной перегрузке железом

Перегрузка организма железом может быть рассчитана по количеству перелитой эритроцитарной массы, насыщению трансферрина железом или уровню СФ. Эти параметры коррелируют как с общими запасами железа в организме, так и с содержанием железа в печени (прямое измерение количества железа в сухом веществе биоптата печени путем спектрометрии атомарной абсорбции). Больные большой формой β-тал в среднем получают 165 (140) мг эритроцитарной массы/кг в год, что соответствует 180 (160) мг Fe/кг в год или 0,49 (0,44) мг Fe/кг в сутки (в скобках приведены значения для спленэктомированных больных). Избыток железа накапливается в клетках системы фагоцитирующих макрофагов, их емкость составляет около 10–15 г железа; затем железо откладывается во всех паренхиматозных органах и коже, приводя к развитию угрожающих жизни осложнений: циррозу печени; кардиомиопатии (КМП); сахарному диабету; гипотиреозу; гипопаратиреозу; гипогонадизму.

Единственная возможность предотвратить поражение органов и тканей — длительное назначение хелатирующих агентов. Для достижения отрицательного баланса железа у трансфузионно зависимых пациентов необходима экскреция 0,4–0,5 мг/кг железа ежедневно.

Стандартная хелаторная терапия: дефероксамином (десфералом♠ — ДФ) подкожно в дозе 20–40 мг/кг в сутки у детей и 40–50 мг/кг в сутки у взрослых в течение 8–12 ч 5–7 дней в неделю или деферазирокс (эксиджад♠[1]) внутрь один раз в день в дозе 20–40 мг/кг в сутки постоянно.

Хелаторная терапия начинается при содержании ферритина сыворотки (СФ) более 1000 нг/мл или ориентировочно после 10–15 трансфузий эритроцитарной массы.

---

[1] Торговое наименование Эксиджад®, компания-производитель Новартис Фарма АГ, Швейцария. Таблетки диспергируемые 125 мг, 250 мг 500 мг: 7 шт. в блистере; 4 или 12 блистеров в упаковке.

У детей до 5 лет нежелательно использовать ДФ в дозе более 35 мг/кг в сутки, до окончания периода роста — 50 мг/кг. Если хелаторная терапия начинается до 3-летнего возраста, необходим тщательный мониторинг процессов роста и развития костей.

Показания к внутривенному назначению дефероксамина в дозе 100 мг/кг в сутки в виде непрерывной инфузии в течение 5–7 дней:

- абсолютные:
  - тяжелая перегрузка железом:
    - СФ постоянно более 2500 мкг/л;
    - железо в печени более 15 мг/г сухого вещества;
  - существенное поражение сердца:
    - аритмия;
    - сердечная недостаточность;
- дополнительные:
  - сложности с проведением регулярных подкожных инфузий;
  - период беременности;
  - планируемая ТКМ;
  - активный вирусный гепатит.

Спленэктомия

Показания к проведению спленэктомии при талассемических синдромах:

- повышение потребности в трансфузиях эритроцитарной массы свыше 200–220 мл/кг в год (при ее Ht 75%);
- спленомегалия, сопровождающаяся болями в левом подреберье и/или угрозой разрыва селезенки;
- явления гиперспленизма.

Спленэктомию при талассемических синдромах следует проводить в возрасте не ранее 5 лет после завершения профилактической вакцинации, включающей менингококковую, пневмококковую вакцины, гемофильную вакцину типа B и вакцину против гепатита B (не ранее чем через 2 нед после вакцинации).

Учитывая склонность больных талассемией к гиперкоагуляции, непосредственно перед проведением оперативного вмешательства необходимо исследование гемостаза, назначение профилактических доз ацетилсалициловой кислоты (80 мг/кг в сутки) или антикоагулянтов прямого действия в раннем послеоперационном периоде.

Диспансерное наблюдение

Раз в месяц — общий клинический анализ крови.

Раз в квартал — исследование обмена железа, биохимический анализ крови (концентрация глюкозы, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, активность ЩФ, γ-ГТП, АЛТ, АСТ, ЛДГ).

Раз в 6 мес — электрокардиография (ЭКГ), ЭхоКГ (измерение объемов желудочков, сократительной способности миокарда, фракции выброса, систолических и диастолических показателей).

Раз в год — вирусологическое обследование:

- маркеры гепатита B и C, ВИЧ;

- биопсия печени с определением содержания железа в сухом веществе;
- оценка функции эндокринных желез: определение концентрации свободного T_4, ТТГ, паратгормона, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, тестостерона, эстрадиола, кортизола; тест на толерантность к глюкозе, денситометрия, определение уровня общего и ионизированного кальция в крови.

При выявлении отклонений от нормы следует проводить соответствующее лечение.

Качественные гемоглобинопатии (аномальные гемоглобины)

Клинически значимые аномальные гемоглобины могут быть стабильными (например, Hb S, Hb C, Hb E) и нестабильными (например, Hb Koln, Hb Volga, Hb Alesha). Наследование аутосомно-доминантное.

Серповидноклеточная анемия

Серповидноклеточная анемия обусловлена гомозиготностью по Hb S или двойной гетерозиготностью: Hb S-β-талассемия или Hb SC (Hb SE, Hb SD).

Патофизиология серповидноклеточной анемии

Точечная мутация в 6-м кодоне β-глобинового гена (замена валина на глютаминовую кислоту) приводит к изменению свойств белковой молекулы глобина.

- Hb S имеет более отрицательный заряд, чем Hb A, и вследствие этого другую электрофоретическую подвижность.
- Деоксиформа Hb S менее растворима, то есть после передачи атома кислорода Hb S полимеризуется, изменяя форму эритроцитов (в виде серпа); процесс полимеризации Hb S частично обратим.
- Серповидные эритроциты склеиваются, прилипают к поверхности эндотелия сосудов, что нарушает реологические свойства крови, приводя к вазоокклюзивным кризам и инсультам, и быстро разрушаются, приводя к гемолизу.

Гематологические черты заболевания:

- анемия — средней тяжести до тяжелой, нормохромная, нормоцитарная;
- тест на серповидность положительный;
- ретикулоцитоз;
- нейтрофилез (достаточно часто);
- количество тромбоцитов часто повышено;
- морфология эритроцитов периферической крови:
  — серповидные клетки;
  — высокая полихромазия;
  — нормобласты;
  — мишеневидные эритроциты;

— тельца Жолли (возможно);
- СОЭ низкая (серповидные эритроциты не могут образовывать «монетные столбики»);
- электрофорез гемоглобина — Hb S движется медленнее, чем Hb A.

Кризы

Вазоокклюзивный (болевой) криз

Самое частое проявление серповидноклеточной анемии. В основном поражаются кости и мышцы. Провоцирующими факторами служат инфекции, дегиратация, холод и гипоксия. Дактилит (синдром рук–ног) — болезненное опухание тыльных поверхностей кистей и стоп — характерен для детей до 5 лет. Костные изменения, клинически сходные с остеомиелитом, чаще начинаются в возрасте 3–4 лет. Абдоминальные симптомы (опоясывающий синдром) развиваются в результате окклюзии сосудов брыжейки и инфаркта печени, селезенки или лимфатических узлов, в этих случаях необходима дифференциальная диагностика с острым животом. Легочный синдром (острый грудной синдром) встречается достаточно часто, в основном у подростков и взрослых, и служит основной причиной хронических заболеваний легких и смерти, наступающей в результате прогрессирующей дыхательной недостаточности и множественных инфарктов внутренних органов. Острый грудной синдром необходимо дифференцировать с пневмонией. Лечение симптоматическое (антибактериальная и инфузионная терапия, анальгетики, кислород). Такие факторы, как половая связь, мастурбация, инфекция и локальная травма, способствуют развитию приапизма, в некоторых случаях приводящего к импотенции. Болезненная гематурия умеренной степени развивается вследствие папиллярного некроза почек. Кризы ЦНС могут сопровождаться судорогами; менингеальными признаками; слепотой; ретинопатией; головокружением; острым нарушением мозгового кровообращения; инфарктом мозга.

Частота встречаемости кризов ЦНС составляет 7–29%, средний возраст их развития — 7,7 лет. Высок риск развития субарахноидальных кровоизлияний.

Секвестрационный криз

Наиболее часто локализуется в селезенке (селезеночная секвестрация), развивается редко, в возрасте 5–24 мес, часто приводит к летальному исходу. Клинические проявления:
- спленомегалия (сброс большого количества крови в селезенку);
- внезапная острая боль в животе, сопровождающаяся тошнотой и рвотой;
- резкое снижение уровня Hb, приводящее к гиповолемическому шоку и смерти.

Печеночная секвестрация проявляется:
- внезапным болезненным увеличением печени;
- выраженным повышением уровня билирубина за счет его прямой фракции;
- повышением активности трансаминаз (АЛТ, АСТ).

Может развиться в любом возрасте при фиброзе селезенки. Лечение состоит в немедленном восполнении ОЦК и коррекции анемии, а также удалении селезенки.

Апластический криз

Наиболее часто вызывается парвовирусной инфекцией B19. Признаки, характерные для клинической картины:

- резкое глубокое снижение уровня Hb (вплоть до 10 г/л) с отсутствием ретикулоцитов и нормобластов в периферической крови;
- число тромбоцитов и лейкоцитов, как правило, не изменено;
- существенное снижение уровня билирубина в сыворотке крови.

Купируется чаще всего самостоятельно в течение 10 дней. При резком снижении содержания Hb показано переливание эритроцитарной массы.

Гемолитический криз

Сопровождается резкой слабостью, бледностью, иктеричностью склер, могут быть боли в животе. В общем анализе крови отмечается снижение Ht до 15% и ниже, ретикулоцитоз. Через несколько дней гемолиз постепенно прекращается. При тяжелой анемии показано переливание эритроцитарной массы.

Инсульт

Частое осложнение серповидноклеточной анемии у детей. Развивается вследствие окклюзии крупных сосудов головного мозга, часто нескольких. Вероятность повторных инсультов высока. Регулярные переливания эритроцитарной массы, поддерживающие уровень Hb S не более 30%, существенно снижают риск развития повторных инсультов. При острых нарушениях мозгового кровообращения необходимы срочное обменное переливание с использованием эритроцитарной массы, дегидратация с защелачиванием.

Мегалобластический криз

Вызван повышенной потребностью в фолиевой кислоте в результате усиленного эритропоэза, предотвращается профилактическим приемом фолиевой кислоты внутрь.

Лечение

Трансфузионная терапия при серповидноклеточной анемии чревата повышением вязкости крови, поэтому Ht не должен превышать 25–30% перед началом трансфузии эритроцитарной массы. Неотложное переливание крови показано только при необходимости увеличения газотранспортной функции крови без выраженного снижения Hb S, например:

- при тяжелой анемии;
- при секвестрационном кризе;
- при апластическом кризе;
- в случае кровопотери;
- перед оперативным вмешательством.

Постоянные трансфузии эритроцитарной массы проводят при необходимости снижения содержания Hb S менее 30% (инсульте, иногда при тяжелом болевом кризе, беременности, перед оперативным вмешательством), для этого переливают эритроцитарную массу из расчета 10–15 мл/кг каждые 3–4 нед. Обменное переливание быстро нормализует Ht и снижает пропорцию Hb S. Его проводят по жизненным показаниям:

- при остром грудном синдроме тяжелого течения;
- при инсульте;
- при артериальной гипоксемии;
- рефрактерном приапизме;
- перед офтальмологической операцией;
- перед ангиографией сосудов головного мозга.

При развитии перегрузки железом проводится хелаторная терапия (см. раздел «Талассемии»).

Для длительного снижения Hb S может быть использована **фармакологическая стимуляция синтеза фетального Hb**, которая эффективна примерно в 80% случаев. С этой целью назначают гидроксикарбамид в дозе 20–30 мг/кг/сут постоянно, эффект дозозависимый.

Кроме того, применяют **трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток**.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Принято выделять несколько основных групп приобретенных гемолитических анемий:

- аутоиммунные гемолитические анемии, обусловленные продукцией антител против естественных антигенов мембраны эритроцитов;
- токсические (в том числе лекарственные) гемолитические анемии, обусловленные воздействием препаратов, токсинов, ядов и других внешних факторов, способных вызвать гемолиз;
- микроангиопатические гемолитические анемии, обусловленные, как принято считать, повреждением эритроцитов отложениями фибрина в мелких сосудах.

Микроангиопатии, в частности, встречаются:

- при ДВС-синдроме;
- при ТТП;
- при гемолитико-уремическом синдроме;
- при тяжелой артериальной гипертензии (АГ);
- при васкулитах;
- при эклампсии;
- при метастазирующих опухолях.

Аутоиммунные гемолитические анемии

Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА) обусловлены выработкой антител против естественных антигенов мембраны эритроцитов с их последующей деструкцией клетками системы мононуклеарных фагоцитов. Реже, если аутоантитела способны активировать комплемент по классическому пути, происходит внутрисосудистый лизис клеток-мишеней. Клиренс «сенсибилизированных» антителами клеток происходит преимущественно в селезенке, в меньшей степени — в печени и периферических лимфатических узлах.

АИГА классифицируют в зависимости от характеристик опосредующих их аутоантител: температуры, при которой антитела реагируют с эритроцитами, и способности вызывать их агглютинацию и гемолиз. Тепловыми называют антитела, связывающие эритроциты при температуре 36 °С, холодовыми — реагирующие с эритроцитами при температуре не более 26 °С. Антитела, на холоде связывающиеся с эритроцитами, а в тепле — вызывающие гемолиз, называют двухфазными. Если антитела способны только агглютинировать эритроциты, то их называют агглютининами (полными или неполными), если они активируют комплемент и вызывают внутрисосудистый гемолиз, то речь идет о гемолизинах.

Согласно указанным признакам, выделяют следующие виды АИГА:

- с неполными тепловыми агглютининами;
- пароксизмальную холодовую гемоглобинурию (АИГА с двухфазными гемолизинами Доната–Ландштейнера);
- с полными холодовыми агглютининами.

Изредка тепловые агглютинины могут быть полными и принадлежать к классу IgM. Описаны также случаи комбинированных АИГА с тепловыми и холодовыми антителами, в частности после инфекционного мононуклеоза, когда вирус Эпштейна–Барр активирует огромный пул В-лимфоцитов, продуцирующих широкий спектр антител.

По этиологии АИГА могут быть идиопатическими или вторичными по отношению к инфекциям, иммунодефицитным синдромам, аутоиммунным заболеваниям, лимфопролиферативным синдромам [хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), лимфомы], опухолям, экспозиции к медикаментам.

Диагностика

Диагноз АИГА подтверждают положительной прямой пробой Кумбса (прямой антиглобулиновый тест) либо сенсибилизированной пробой Кумбса (полибреновый тест). Использование в реакции Кумбса антител против IgG, IgM и C3d позволяет определить изотип антител и фиксацию комплемента. При отрицательной пробе Кумбса выявление антител, связанных с эритроцитами,

следует принимать во внимание только при наличии других признаков аутоиммунного гемолиза. Непрямая проба Кумбса, выявляющая антиэритроцитарные антитела в сыворотке крови, не имеет отношения к диагнозу АИГА.

АИГА с неполными тепловыми агглютининами — самая частая форма у взрослых и детей, хотя у последних, по некоторым данным, пароксизмальная холодовая гемоглобинурия встречается не менее часто, но реже диагностируется. У детей АИГА с неполными тепловыми агглютининами чаще всего носит характер идиопатической, иммунодефицитные синдромы и СКВ — самые частые причины вторичной АИГА. У взрослых эта форма АИГА часто сопутствует другим аутоиммунным синдромам, ХЛЛ и лимфомам.

Антитела при АИГА с неполными тепловыми агглютининами относят к классу IgG, они не способны связывать комплемент. Соответственно эритроциты выводятся из кровотока посредством их связывания и эритрофагоцитоза в основном в селезенке. По специфичности антитела часто направлены против детерминант, ассоциированных с комплексом Rh-антигенов.

Клиническая картина АИГА с неполными тепловыми агглютининами складывается из анемического синдрома (бледности, слабости, сердцебиения) и гипербилирубинемии (желтухи, потемнения мочи, изредка — синдрома сгущения желчи: болей в правом подреберье, резкого увеличения печени и желчного пузыря, перерастянутых густой слоистой желчью). Реже отмечают боли в животе и пояснице, более характерные для внутрисосудистого гемолиза.

К лабораторным характеристикам АИГА относят:

- снижение содержания Hb и Ht;
- гипербилирубинемию;
- повышение содержания ретикулоцитов.

При дебюте гемолиза и при эпизодах его усиления типичен гиперлейкоцитоз, нередко до $20–25\times10^9$/л с левым сдвигом. При дебюте АИГА иногда регистрируется ретикулоцитопения вследствие быстрого клиренса ретикулоцитов антителами и запаздывания гиперплазии и гиперпролиферации эритроидного ростка костного мозга в ответ на гемолиз. Количество тромбоцитов, как правило, нормальное или незначительно повышено. Снижение концентрации тромбоцитов ниже 100×10^9/л приводит к необходимости исключать синдром Фишера–Эванса, при котором АИГА сочетается с ИТП. Синдром Фишера–Эванса значительно более устойчив к терапии, чем «простая» АИГА. При дебюте АИГА содержание билирубина повышено как за счет прямой, так и за счет непрямой его фракции, в дальнейшем вследствие увеличения экспрессии белка MDR доминирует непрямой билирубин. Длительное повышение концентрации прямого билирубина характерно для массивного гемолиза и развития синдрома сгущения желчи. У маленьких детей вследствие резкого относительного преобладания массы функциональной печеночной паренхимы

над массой циркулирующих эритроцитов концентрация билирубина может не повышаться даже при выраженном гемолизе.

Лечение

Агрессивность подхода к лечению АИГА с неполными тепловыми агглютининами зависит от клинической переносимости анемии и темпов падения концентрации Hb. Переносимость анемии в большей степени зависит от выраженности ретикулоцитоза, чем от показателей содержания Hb и Ht, поскольку ретикулоциты очень эффективно отдают кислород периферическим тканям вследствие высокого уровня 2,3-дифосфоглицерата. При выраженном ретикулоцитозе (>10%) дети хорошо переносят даже очень низкие уровни Hb — 35–45 г/л. Если АИГА развилась после инфекционного заболевания, уровень Hb не ниже 55–60 г/л, ретикулоцитоз высок, клиническая переносимость анемии хорошая и темпы падения гемоглобина не более 10 г/л в неделю, то выжидательная тактика может быть оправданна. В таких случаях нередка спонтанная регрессия гемолиза в течение 2–6 мес. В остальных случаях необходимо медикаментозное лечение.

Медикаментозное лечение

Внутривенное введение иммуноглобулинов в дозах 3–5 г/кг (т.е. вдвое-втрое превышающих таковые при ИТП!) достаточно эффективно и применимо у маленьких детей с нетяжело протекающей постинфекционной, или «поствакцинальной», АИГА с неполными тепловыми агглютининами. В остальных случаях основой лечения служат ГК. Стартовая доза преднизолона составляет 2 мг/кг в сутки. Такую дозу применяют до нормализации Hb, ретикулоцитоза и билирубина, но не менее месяца. Эффект начального лечения преднизолоном никогда не бывает моментальным: концентрация Hb начинает повышаться через 7–10 дней. В то же время при рецидивах гемолиза, когда гиперплазия эритроидного ростка костного мозга чрезвычайно выражена, подъем Hb может начаться очень быстро. Нормализация ретикулоцитоза всегда запаздывает по отношению к нормализации концентрации Hb. Если содержание Hb достигает нормальных величин, но ретикулоцитоз остается выраженным и проба Кумбса положительна, то говорят о компенсированном гемолизе. Полным ответом считают нормализацию Hb и ретикулоцитов. Полной гематологической ремиссией считают нормализацию Hb и ретикулоцитов при отрицательной пробе Кумбса. После нормализации содержания Hb и ретикулоцитов, сохраняющейся в течение по крайней мере 2 нед, можно приступать к снижению дозы преднизолона. АИГА с неполными тепловыми агглютининами относят к стероидзависимым синдромам, имеющим тенденцию к рецидивам начиная с определенной дозы препарата. Для преднизолона минимальная пороговая доза обычно составляет 10–20 мг/сут. Соответственно до 25–30 мг/сут

дозу можно снижать достаточно быстро: по 5–10 мг/нед под контролем числа ретикулоцитов и концентрации эритроцитов. После этого дозу снижают на 1,25–2,50 мг/нед в зависимости от массы тела ребенка. Проба Кумбса часто остается положительной, несмотря на стойкий полный гематологический ответ, что не считают препятствием к снижению дозы и полной отмене преднизолона, однако больные с сохраняющейся положительной пробой Кумбса склонны к рецидивам гемолиза.

Если в течение 2–2,5 мес лечения преднизолоном в дозе 2 мг/кг в сутки не достигнуто полной нормализации Hb и числа ретикулоцитов или если ремиссия заболевания зависит от недопустимо высоких доз преднизолона, необходимо рассмотреть вопрос об альтернативном лечении. Весьма эффективный медикаментозный подход к лечению рефрактерных или стероидзависимых больных — лечение циклофосфамидом. Внутривенное введение 400 мг/м^2 циклофосфамида с соответствующей дозой препарата Месна раз в 2–3 нед часто приводит к удивительно быстрому купированию гемолиза и нормализации Hb. Обычный курс лечения состоит из 3, максимум 4 введений и не вызывает ранних осложнений в виде нейтропении и геморрагического цистита. В то же время риск позднего канцерогенного действия циклофосфамида делает решение о его применении непростым, особенно для детей. Среди других иммуносупрессантов при АИГА с наибольшим успехом применяют азатиоприн.

Плазмаферез и иммуноадсорбция на колонках со стафилококковым протеином А могут оказать выраженный временный эффект, однако их необходимо сопровождать агрессивной иммуносупрессивной терапией, поскольку эти методы чреваты синдромом рикошета.

Спленэктомию, прежде прочно занимавшую место во второй линии терапии АИГА у детей, по вышеупомянутым причинам сегодня применяют реже. Тем не менее зачастую удаление селезенки — единственный метод, способный «обуздать» тяжелый гемолиз. Вопрос об удалении селезенки решают для каждого больного индивидуально. При выборе решения принимают во внимание:

- возраст больного;
- тяжесть гемолиза;
- доступность, стоимость и побочные явления медикаментозного лечения, необходимого для поддержания парциального или полного ответа.

Пароксизмальную холодовую гемоглобинурию (ПХГ) вызывают антитела класса IgG, связывающиеся с эритроцитами при низкой температуре и активирующие комплемент при температуре тела. Ранее ПХГ чаще всего ассоциировали с поздними стадиями врожденного сифилиса — формой, ныне почти не встречающейся. Сегодня наиболее частая — спорадическая, транзиторная форма ПХГ. У детей ПХГ чаще всего опосредована антителами анти-Р-специфичности. Антитела при ПХГ реагируют с эритроцитами

при охлаждении и вызывают острейший внутрисосудистый гемолиз с острой гемоглобинурией и поражением почек вплоть до острой почечной недостаточности (ОПН). В клинической картине доминируют боли в животе, лихорадка, бледность с отхождением мочи цвета «вишневого сиропа» (по словам мам) и «розового портвейна» (по словам отцов). В моче, постоявшей на воздухе, образуются черные хлопья. Нередко развивается тромбоцитопения потребления, поэтому поначалу ПХГ иногда нелегко дифференцировать с гемолитико-уремическим синдромом. ПХГ — самоограниченный синдром, самостоятельно разрешающийся в течение нескольких недель/месяцев. Поскольку аутоантитела класса IgM секретируются В-лимфоцитами, не контролируемыми Т-лимфоцитами, при лечении ПХГ ГК неэффективны. Обычно для лечения ПХГ достаточно не допускать охлаждения ребенка и проводить грамотную инфузионную терапию во время гемолитического криза. Переливаемую эритроцитарную массу необходимо подогреть до 37 °С.

АИГА с полными холодовыми агглютининами (*cold agglutinin disease*) у детей встречаются гораздо реже других форм. У взрослых это заболевание обнаруживают нередко: эта форма либо вторична по отношению к лимфопролиферативным синдромам, гепатиту С, инфекционному мононуклеозу, либо идиопатическая. При идиопатической форме анемии, однако, также показано присутствие клональной экспансии популяции морфологически нормальных лимфоцитов, продуцирующих моноклональный IgM. В подавляющем большинстве случаев антитела направлены против углеводных детерминант комплекса I/i поверхности эритроцитов.

В 90% случаев антитела специфичны в отношении I, а в 10% — образуются антитела против i. Несмотря на то что при этой форме АИГА антитела реагируют с эритроцитами при низкой температуре и связывают комплемент, явный внутрисосудистый тромбоз является редкостью, а клиренс «сенсибилизированных» эритроцитов опосредуется C3d-рецепторами макрофагов печени и в меньшей степени — селезенки. Провокацией гемолитического криза часто служит переохлаждение: на прогулках в холодную погоду и на ветру, при купании и т.д. Гемолиз при болезни холодовых агглютининов часто носит подострый характер, без катастрофических падений концентрации Hb. Проба Кумбса при этой форме негативна в реакции с анти-IgG, но положительна в реакции с анти-C3d. Типична яркая спонтанная агглютинация эритроцитов на стекле. Лечение ГК, циклофосфамидом и интерфероном, а также спленэктомия недостаточно эффективны при АИГА с полными холодовыми агглютининами, и полные ремиссии редки. В связи с этим возникает необходимость поиска и внедрения новых методов медикаментозного, в первую очередь иммуносупрессивного, лечения АИГА.

Лечение ритуксимабом (моноклональными антителами к молекуле CD20)

Показания к назначению ритуксимаба при АИГА:

- аутоиммунные гемолитические анемии, вызванные тепловыми или холодовыми антителами;
- синдром Фишера–Эванса:
  — при рефрактерности к терапии первой (ГК) и второй (спленэктомия, циклофосфамид, высокие дозы иммуноглобулинов) линии;
  — при зависимости от высоких (>0,5 мг/кг в сутки) доз ГК.

Обычный курс терапии ритуксимабом состоит из 4 введений в разовой дозе 375 мг/м^2 с недельным интервалом. Как правило, параллельно с лечением ритуксимабом рекомендуют применять ГК в прежней дозе, если она составляет не более 1 мг/кг в сутки. Другую иммуносупрессивную терапию (например, азатиоприн, циклоспорин) рекомендуют отменить. Однако при катастрофическом гемолизе, непосредственно угрожающем жизни пациента, возможно сочетание ритуксимаба с любыми другими методами терапии (сверхвысокие дозы ГК, циклофосфамид, высокие дозы иммуноглобулина в/в). Как правило, снижение темпа гемолиза и начало повышения Hb наступает со 2–3-й недели терапии, однако качество ответа может значительно варьировать — от полного прекращения гемолиза до его более или менее полной компенсации. Ответившими считают больных, не нуждающихся в гемотрансфузиях и повысивших уровень Hb не менее чем на 15 г/л. Примерно у 25% больных после достижения ремиссии наступает рецидив, как правило, в течение первого года, с большой вероятностью повторного ответа на ритуксимаб. Описаны случаи, когда больные с успехом получали 3 и даже 4 курса ритуксимаба.

Трансфузионная терапия при аутоиммунном гемолизе

Показания к трансфузии эритроцитарной массы зависят не от Hb на данный момент, а от клинической переносимости анемии и от темпов снижения Hb. Каждая трансфузия может вызвать внутрисосудистый гемолиз, однако отказ от трансфузии может привести к смерти больного. Необходимо помнить: чем массивнее трансфузия, тем массивнее гемолиз, поэтому цель трансфузии при АИГА — не нормализация Hb, а поддержание Ht на клинически достаточном уровне. Минимальное типирование крови для трансфузий при АИГА включает:

- определение AB0-принадлежности;
- определение полного резус-фенотипа (D, Cc, Ee);
- типирование по антигенам Келла и системы Даффи.

Трансфузии эритроцитарной массы при АИГА связаны с определенными трудностями. Во-первых, все образцы крови одной группы агглютинируют, соответственно, по классическим канонам, несовместимы. Во-вторых, в российских клиниках невозможно дифференцировать аллоантитела, развившиеся в результате

предыдущих гемотрансфузий и способные вызывать тяжелейший внутрисосудистый гемолиз, от аутоантител, вызывающих внутриклеточный гемолиз. Именно поэтому к трансфузиям рекомендуют относиться максимально консервативно. Для профилактики фебрильных негемолитических реакций рекомендуют лейкофильтрацию эритроцитарной массы фильтрами III–IV поколений или в крайнем случае ее отмывание. Отмывание эритроцитарной массы не ослабляет гемолиза и не снижает риска образования аллоантител.

Лекарственная гемолитическая анемия

Лекарственная гемолитическая анемия развивается вследствие воздействия многих лекарственных препаратов, вызывающих гемолиз. Известно 3 механизма развития лекарственной (иммунной) гемолитической анемии.

Первый механизм развития гемолиза заключается в том, что препарат вызывает образование антител класса IgG к антигенам эритроцита (часто относящимся к Rh-антигенам). В результате развивается АИГА с тепловыми агглютининами. Подобный механизм образования антиэритроцитарных антител описан при применении многих препаратов, в частности метилдопы, тенипозида, некоторых НПВП.

Для реализации второго механизма развития гемолиза необходимо связывание лекарственного препарата или его метаболита с мембранными белками эритроцитов, вследствие чего образовавшийся комплекс реагирует с соответствующими антителами. Этот так называемый гаптенный механизм типичен для некоторых антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, тетрациклин), особенно при их применении в высоких дозах.

Третий механизм развития гемолиза связан с тем, что антитела класса IgM реагируют с лекарственным препаратом в кровотоке и образовавшийся иммунный комплекс на короткий срок присоединяется к эритроциту, в результате чего наступает активация комплемента и развивается внутрисосудистый гемолиз.

Лечение

Лечение лекарственной гемолитической анемии заключается:

- в устранении этиологического фактора (отмене препарата);
- в назначении специфического лечения, направленного на устранение гемолиза;
- в симптоматическом лечении.

Токсические гемолитические анемии

Этиология

Гемолиз эритроцитов могут вызывать многие химические вещества и бактериальные токсины. Гемолиз вызывают такие химические вещества, как:

- мышьяковистый водород;
- свинец;
- соли меди (вследствие угнетения активности пируваткиназы и некоторых других ферментов эритроцитов);
- хлораты калия и натрия;
- резорцин;
- нитробензол;
- анилин.

Описаны случаи гемолитической анемии после укуса пчел, скорпионов, пауков, змей (в частности, гадюк). Очень распространены и опасны отравления грибами, особенно сморчками, чреватые тяжелым острым гемолизом.

Механизм гемолиза

Механизм гемолиза при токсических гемолитических анемиях может быть различным. Иногда гемолиз развивается вследствие резкого окислительного эффекта (как при энзимопатических анемиях), нарушения синтеза порфиринов, продукции аутоиммунных факторов и т.д. Чаще всего при токсических анемиях наблюдается внутрисосудистый гемолиз. Гемолитические анемии могут возникать и при инфекционных заболеваниях. Например, малярийный плазмодий способен проникать внутрь эритроцитов, которые затем элиминируются селезенкой, а *Clostridium welchii* выделяют α-токсин-лецитиназу, взаимодействующую с мембранными липидами эритроцитов с образованием гемолитически активного лизолецитина. Возможны и другие варианты: абсорбция бактериальных полисахаридов на эритроцитах с последующим образованием аутоантител, разрушение бактериями поверхностного слоя мембраны эритроцитов и др.

Клиническая картина

В зависимости от течения выделяют острые и хронические токсические гемолитические анемии. При острых токсических гемолитических анемиях возникает внутрисосудистый гемолиз, проявляющийся гемоглобинемией, гемоглобинурией, а также иногда сопровождающийся явлениями коллапса и анурии. Одна из наиболее ярких моделей острого токсического гемолиза — так называемый гиромитрийный синдром, возникающий вследствие отравления грибами рода *Gyromitra* из группы сморчковых грибов — строчками (*Gyromitra esculenta*, строчок обыкновенный). Помимо острого внутрисосудистого гемолиза (ДВС-синдрома), гиромитрийный синдром включает:

- гастроинтестинальные симптомы, проявляющиеся в первые 6–24 ч после отравления и продолжающиеся от 1 до 3 дней;
- неврологический синдром с астенией и резкой головной болью;
- гипертермию;
- гепатит с выраженным цитолизом.

При этой форме острого гемолиза весьма вероятен летальный исход.

Лечение

Лечение состоит в прекращении контакта с токсическим агентом или в элиминации такового (в том числе, если возможно, с помощью соответствующего антидота), а при инфекционных заболеваниях — в адекватной антибактериальной или противогрибковой терапии. При тяжелой анемии показана заместительная терапия. Помимо этого, больной нуждается в экстренной посиндромной терапии (лечение почечной недостаточности, гепатита, неврологического синдрома).

Глава 7

Патология гемостаза

ГЕМОФИЛИЯ

Гемофилии — группа заболеваний, при которых дефицит факторов свертывания (чаще VIII и IX) приводит к возникновению геморрагического синдрома. Выделяют врожденные и приобретенные формы. Чаще обнаруживают врожденные заболевания: гемофилию А (дефицит фактора VIII) и гемофилию В (дефицит фактора IX — болезнь Кристмаса). Намного реже встречают гемофилию С (дефицит фактора XI), очень редко — конкомитированную гемофилию (одновременный дефицит факторов VIII и IX). Приобретенная гемофилия у детей бывает редко, как правило, при возникновении антител к факторам свертывания при аутоиммунных и миелопролиферативных заболеваниях.

Эпидемиология

Заболеваемость гемофилией составляет 13–14 на 100 000 мужчин. Соотношение гемофилии А и В составляет 4:1. Наследственный характер гемофилии отмечен у 70–90% пациентов, спорадический — у 10–30%.

Классификация

Гемофилию подразделяют по степени тяжести заболевания:

- очень тяжелая (при очень тяжелой форме гемофилии активность фактора VIII/IX не превышает 0,99%);
- тяжелая (активность фактора VIII/IX составляет 1–2,99%);
- средней степени тяжести (активность фактора VIII/IX — 3–4%);
- легкая (активность фактора VIII/IX — 5–12%);
- стертая (активность фактора VIII/IX — 13–50%).

Этиология

Наследование гемофилии Х-сцепленное. Все дочери больных гемофилией — облигатные носители аномальных генов; все сыновья — здоровы. Вероятность того, что сын матери-носительницы будет болен гемофилией, составляет 50%, и вероятность того, что ее дочь станет носительницей заболевания, также 50% (рис. 7.1).

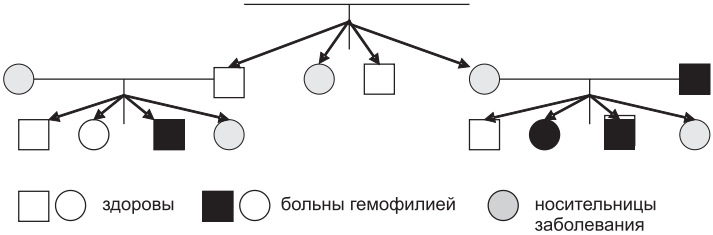


Рис. 7.1. Наследование гемофилии (схема)

Гемофилией могут страдать девочки, рожденные от больного гемофилией мужчины и женщины-носительницы, а также при синдроме Тернера. У женщин-носительниц кровоточивость может происходить во время менструаций и при операциях.

Клиническая картина

Клиническая картина гемофилии А и В идентична. Тип гемофилии устанавливают только при лабораторном исследовании, в том числе и количественном определении факторов свертывания.

Кровотечения

Кровотечения отсроченные, возникают через несколько часов после травмы. Кровотечения в неонатальном периоде: из пупочного канатика, кефалогематома, кровоизлияния в области ягодиц при ягодичном предлежании. Позже — кровотечения при прорезывании зубов или ранении уздечки языка, обрезании крайней плоти, гематомы в местах ушибов и внутримышечных инъекций.

Желудочно-кишечные кровотечения характерны для детей старшего возраста, они связаны с эрозивно-язвенной патологией ЖКТ.

Кровоизлияния

Возможны кровоизлияния в суставы, чаще крупные: коленные, голеностопные, локтевые. С момента самостоятельного хождения ребенка ведущим симптомом становятся межмышечные гематомы. Кровь в полости сустава вызывает воспаление синовиальной оболочки. Повторные кровоизлияния приводят к разрушению суставного хряща, развитию остеоартроза, фиброза и анкилоза сустава с последующей атрофией мышц. Пострадавший сустав обычно становится местом повторных кровоизлияний.

Кровоизлияние в подвздошно-поясничную мышцу вызывает боль в животе, сгибательную контрактуру бедра (клинически имитирует поражение тазобедренного сустава), ригидность мышц передней брюшной стенки, что нередко принимают за острый аппендицит. При пальпации области пораженной мышцы обнаруживают плотное болезненное образование.

Симптомы при кровоизлиянии в головной мозг развиваются стремительно или по нарастанию (беспокойство или заторможенность, рвота, головная боль, стволовые симптомы: горизонтальный и вертикальный нистагм, анизокория, расстройства ритма дыхания и сердечных сокращений). Любые признаки повышения внутричерепного давления при отсутствии в анамнезе травмы головы — показание к немедленному заместительному лечению. Кровоизлияния в спинной мозг встречают реже; они вызывают нарастающие периферические парезы.

Гематурия

Гематурию чаще отмечают у детей в возрасте старше 5 лет. Причинами ее могут быть травмы поясничной области, иммунокомплексное поражение почек, высокая активность урокиназы, оксалурия у пациентов с повторными гемартрозами и частыми приемами анальгетиков, аномалии развития или положения почек. Макрогематурия чаще возникает спонтанно. Иногда ей сопутствуют дизурия, боли в поясничной области (вплоть до почечной колики), по ходу мочеточников или уретры. После нескольких болезненных позывов к мочеиспусканию отходят сгустки крови, и боли уменьшаются.

Легкая форма гемофилии сопровождается минимальной кровоточивостью. Ее обнаруживают в более зрелом возрасте при оперативных вмешательствах или значительных травмах.

Диагностика

Лабораторная диагностика

- Диагностируют по удлинению времени свертывания цельной крови и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ); длительность кровотечения и протромбиновое время не изменены.
- Тип и степень тяжести гемофилии определяют по снижению коагулянтной активности антигемофильных глобулинов в плазме (факторы VIII и IX).
- Поскольку активность фактора VIII может быть снижена и при болезни Виллебранда, у пациентов с впервые обнаруженной гемофилией А следует определить содержание антигена фактора Виллебранда (при гемофилии А содержание антигена остается нормальным).
- Скрининг пациентов на наличие ингибиторов к факторам VIII и/или IX особенно необходим перед плановыми хирургическими вмешательствами.
- Пренатальная диагностика и определение носителей.

Гемофилию А диагностируют, анализируя ген фактора VIII, а гемофилию В — ген фактора IX. Применяют два метода: «ПЦР — полиморфизм длины рестрикционных фрагментов» и «ПЦР

с обратной транскрипцией». Для каждого метода необходимо небольшое количество крови или биоптата ворсинок хориона, что позволяет диагностировать гемофилию пренатально на ранней стадии беременности (8–12 нед).

Лечение

Основной компонент лечения гемофилии — своевременное адекватное заместительное воздействие, восполняющее уровень дефицитного фактора в плазме.

В настоящее время существует три метода лечения больных гемофилией:

- профилактический;
- на дому;
- по факту возникновения кровотечения.

Профилактический метод

Это наиболее прогрессивный метод. Его цель — поддержание активности дефицитного фактора на уровне около 5% нормы во избежание кровоизлияний в суставы. Профилактическое лечение начинают в возрасте 1–2 лет до возникновения первого гемартроза или сразу после него. В лечении применяют концентраты факторов свертывания (КФС) высокой степени очистки (табл. 7.1 и 7.2). Препараты вводят 3 раза/нед при гемофилии А и 2 раза/нед — при гемофилии В (так как период полувыведения фактора IX более продолжительный) из расчета по 25–40 МЕ/кг.

Таблица 7.1. Концентраты фактора свертывания крови VIII, зарегистрированные в России

Препарат	Способ получения	Инактивация вируса — двойная	Применение
Гемофил М▲	Иммуноаффинная хроматография с моноклональными антителами к фактору VIII*	Сольвент-детергентная + иммуноаффинная хроматография	Гемофилия А, ингибиторная гемофилия А**
Иммунат▲	Ионообменная хроматография	Сольвент-детергентная + термическая	Гемофилия А, ингибиторная гемофилия А**, болезнь Виллебранда
Коэйт-ДВИ▲	Хроматография	Сольвент-детергентная + термическая	Гемофилия А, ингибиторная гемофилия А**
Эмоклот Д.И. ▲	Хроматография	Сольвент-детергентная + термическая	Гемофилия А, ингибиторная гемофилия А**

* Стабилизирован альбумином.
** При титре ингибитора менее 10 ВЕ/мл (единиц Бетесда).

Таблица 7.2. Концентраты фактора свертывания крови IX, зарегистрированные в России

Препарат	Способ получения	Инактивация вируса — двойная	Применение
Иммунин♠	Ионообменная хроматография	Сольвент-детергентная + термическая	Гемофилия В, ингибиторная гемофилия В
Аимафикс♠	Хроматография	Сольвент-детергентная + термическая	Гемофилия В
Октанайн Ф (фильтрованный)♠	Хроматография	Сольвент-детергентная + термическая	Гемофилия В, ингибиторная гемофилия В

Длительность профилактического лечения — от нескольких месяцев до пожизненного. У пациентов отсутствуют поражения опорно-двигательного аппарата, они полностью социально адаптированы и могут заниматься спортом.

Подходы в назначении этих препаратов такие же, как и при гемофилии А.

Лечение на дому

Рекомендуют больным либо с менее выраженным геморрагическим синдромом, либо при ограниченных возможностях лекарственного обеспечения. Препарат вводят сразу после травмы или при малейших признаках начинающегося кровоизлияния. Немедленное введение препарата способствует остановке кровотечения на раннем этапе, предотвращает повреждение тканей или образование массивного гемартроза при меньшем расходе препаратов. Для лечения на дому также применяют КФС.

Лечение по факту возникновения кровотечения

Такое лечение требует небольшого количества препаратов, но не позволяет избежать массивных межмышечных и забрюшинных гематом и кровоизлияний в ЦНС. Пациенты страдают прогрессирующей артропатией и социально дезадаптированы. Им назначают неочищенные, не прошедшие вирусную инактивацию препараты: фактор свертывания крови VIII (криопреципитат♠), плазму крови человека (свежезамороженную, плазму нативную концентрированную♠).

Выбор метода лечения зависит от формы и степени тяжести гемофилии, а также локализации кровоизлияния или кровотечения.

Для лечения легкой формы гемофилии с уровнем фактора более 10% и женщин–носительниц гемофилии А с уровнем фактора VIII менее 50% применяют десмопрессин, который обеспечивает освобождение фактора VIII и Виллебранда из депо эндотелиальных клеток. Десмопрессин вводят внутривенно капельно в дозе 0,3 мкг/кг с изотоническим раствором натрия хлорида

в дозе 50 мл в течение 15–30 мин. Десмопрессин показан при необширных хирургических вмешательствах и проведении операций у женщин-носительниц. При тяжелой форме гемофилии требуется лечение концентратами факторов VIII/IX.

Известно, что 1 МЕ фактора, введенная из расчета на 1 кг массы пациента, повышает активность фактора VIII в плазме крови на 2% при гемофилии А и фактора IX на 1% при гемофилии В. Дозу факторов VIII/IX определяют по формулам:

Доза ребенку до 1 года =
= масса тела × желаемый уровень фактора (%).

Доза ребенку старше 1 года =
= масса тела × желаемый уровень фактора (%) × 0,5.

Рекомендуемые дозы факторов VIII/IX в конкретных случаях разные. Все КФС вводят внутривенно струйно.

В начальной стадии острого гемартроза КФС вводят из расчета 10 МЕ/кг, в поздней стадии — 20 МЕ/кг с повторным введением каждые 12 ч. Желаемый уровень фактора составляет 30–40%.

Пункция сустава

Показания к пункции сустава:

- первичный и рецидивирующий гемартроз;
- болевой синдром вследствие массивного гемартроза;
- обострение хронического синовита.

В полость сустава после аспирации крови вводят гидрокортизон (гидрокортизона гемисукцинат♠) в дозе 50–100 мг через день, а для пролонгированного лечения — бетаметазон (дипроспан♠).

При наличии признаков хронического синовита в стадии обострения и рецидивирующих гемартрозах рекомендуют серию пункций 1–3 раза/нед до полного купирования воспаления на фоне ежедневного гемостатического лечения (всего 4–6 пункций).

При отсутствии достаточного эффекта или невозможности адекватного лечения показана синовэктомия (радиоизотопная, артроскопическая или открытая). Через 1–2 дня после операции пациентам назначают физиотерапию и курс профилактического гемостатического лечения в течение 3–6 мес.

Лечение при кровоизлияниях в подвздошно-поясничную мышцу

КФС вводят в дозе 30–40 МЕ/кг каждые 8–12 ч в течение 2–3 сут при условии постельного режима и ограничения физических нагрузок.

Лечение при носовых кровотечениях

При носовых кровотечениях КФС вводят в дозе из расчета 10–20 МЕ/кг каждые 8–12 ч с одновременным орошением слизистой оболочки носа карбазохромом (адроксоном♠), этамзилатом

(дицинoном♠), 5% раствором аминокапроновой кислоты и тромбином.

Лечение при кровотечениях слизистых оболочек полости рта

Такие кровотечения носят длительный характер. На месте повреждения часто образуется рыхлый сгусток, который не позволяет краям раны соединиться. После введения КФС в дозе из расчета 20–40 МЕ/кг каждые 8–12 ч следует удалить сгусток и обеспечить соединение краев раны. Антифибринолитические средства (аминокапроновая кислота). Фибриновый клей и охлажденная протертая пища способствуют местному гемостазу.

Санация полости рта

Перед лечением кариозного зуба достаточно однократного внутривенного введения концентратов факторов или, при гемофилии А, фактора свертывания крови VIII (криопреципитат♠). В течение 72–96 ч до процедуры и после нее назначают аминокапроновую кислоту: детям — 5% раствор внутривенно капельно в дозе 100 мг/кг на одно введение, взрослым — внутрь в дозе до 4–6 г/сут за 4 приема. Гемостатическое лечение начинают перед операцией и продолжают 2–3 сут после нее. Препарат вводят в дозе из расчета 10–15 МЕ/кг для экстракции резцов и 20 МЕ/кг при удалении больших коренных. Дополнительно используют местные и системные антифибринолитические средства, фибриновый клей. Рекомендуют строгую щадящую диету и холодное питье.

Лечение при почечных кровотечениях

Протокол лечения почечных кровотечений представлен на рис. 7.2. Гемостатическое воздействие проводят до купирования макрогематурии в дозе 40 МЕ/кг на введение. Желаемый уровень фактора 40%. Кроме этого, назначают короткий курс преднизолона внутрь в дозе 1 мг/кг в сутки с последующей быстрой отменой.

Применение аминокапроновой кислоты пациентам с почечными кровотечениями противопоказано в связи с риском тромбоза почечных клубочков.

	Дни лечения 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 17
Концентрат фактора VIII или **IX**	40 МЕ/кг →
Преднизолон (внутрь)	1 мг/кг в сутки → Быстрая отмена
Постельный режим	→

Рис. 7.2. Протокол ведения больных гемофилией с почечным кровотечением (схема)

Желудочно-кишечные кровотечения

При желудочно-кишечных кровотечениях показано эндоскопическое исследование для уточнения причины и источника кровотечения. Протокол лечения представлен на рис. 7.3. Желаемый уровень фактора 60–80%. Необходимо активное применение ингибиторов фибринолиза, а также лечение, общепринятое при эрозивно-язвенных заболеваниях желудка и кишечника.

Опасные для жизни кровотечения, в том числе в головной мозг, и обширные хирургические вмешательства требуют применения КФС. Их вводят в дозе из расчета 50–100 МЕ/кг 1–2 раза в сутки до купирования признаков кровотечения и последующего поддерживающего лечения меньшими дозами до заживления раны. Протокол ведения больного гемофилией с внутричерепным кровоизлиянием представлен на рис. 7.4. Непрерывное введение КФС в дозе 2 МЕ/кг в час обеспечивает их постоянный уровень не ниже 50% нормы. Кроме того, показано применение ингибиторов фибринолиза. В дальнейшем гемостатическое воздействие ведут по схеме профилактического лечения в течение 6 мес.

При отсутствии КФС используют фактор свертывания крови VIII (криопреципитат♠), плазму крови человека (свежезамороженную и плазму нативную концентрированную♠ — содержат фактор IX).

Средняя активность 1 дозы фактора свертывания крови VIII (криопреципитата♠) составляет 75 МЕ. Препарат поддерживает уровень фактора VIII в пределах 20–40%, что достаточно для проведения хирургических вмешательств. Вводят медленно, внутривенно струйно, в дозе 30–40 ед/кг через 8, 12, 24 ч, в зависи-

	Дни лечения							
	1	2	3	4	5	…	10	11–20
Концентрат фактора VIII или IX*, МЕ/кг	100		60				40	→
Трансамин*	■		■					
ЭГДС, колоноскопия	■							

Рис. 7.3. Протокол ведения больных гемофилией с желудочно-кишечными кровотечениями (схема)

Недели лечения	**1**	**2**	**3**	**4**
Концентрат фактора VIII или IX	**до 80–100%**	**до 60%**	**до 40%**	**до 30%**
Дегидратация				
	(Диакарб, триампур)			
Противосудорожные средства	(Аминалон, гамалон, ноотропил, витамины группы В)			
Трансамин*	■			

Рис. 7.4. Протокол ведения больного гемофилией с внутричерепным кровоизлиянием

мости от желаемого уровня и вида кровотечения. Препарат в дозе 1 ед/кг повышает уровень фактора на 1%.

При невозможности лечения больных гемофилией В концентратом фактора IX используют плазму нативную концентрированную♠ в дозе из расчета 20–30 мл/кг в сутки за 2 приема до стабилизации состояния, а при его отсутствии — плазму крови человека свежезамороженную. В 1 дозе плазмы крови человека в среднем содержится 50–100 МЕ фактора IX. Вводят ее из расчета 1 доза на 10 кг массы пациента.

Объективные ограничения применения фактора свертывания крови VIII (криопреципитата♠), плазмы крови человека:

- нестандартность и незначительный гемостатический эффект (приводят с детства к артропатии с ограничением движений, а в дальнейшем — к ранней инвалидности);
- низкая очистка препаратов и отсутствие противовирусной инактивации (поэтому 50–60% больных гемофилией имеют положительные маркеры гепатита С, 7% — постоянные носители вируса гепатита В);
- высокая частота аллергических и посттрансфузионных реакций;
- угроза перегрузки кровообращения из-за введения больших объемов этих средств при минимальной концентрации в них факторов свертывания;
- иммуносупрессия;
- низкое качество жизни пациентов.

Ингибиторная форма гемофилии

Возникновение у пациентов с гемофилией циркулирующих антикоагулянтов-ингибиторов, которые относят к классу иммуноглобулинов G, осложняют течение болезни. Частота ингибиторной формы гемофилии колеблется от 7 до 12%, а при очень тяжелой гемофилии — до 35%. Ингибитор чаще возникает у детей в возрасте 7–10 лет, но его можно обнаружить в любом возрасте. Появление ингибитора к факторам VIII/IX отягощает прогноз заболевания: кровотечения становятся профузными, сочетанными, развивается тяжелая степень артропатии, приводящая к ранней инвалидности. Длительность циркуляции ингибитора составляет от нескольких месяцев до нескольких лет. Определение возможного ингибитора проводят в обязательном порядке у каждого пациента, как перед началом лечения, так и в его процессе, особенно при отсутствии эффекта от заместительного воздействия.

Присутствие ингибитора в крови подтверждают тестом Бетесда (*Bethesda*). Величина измерений — единица Бетесда (BE). Концентрация ингибитора в крови прямо пропорциональна количеству единиц Бетесда (чем больше концентрация, тем выше титр Бетесда). Низким считают титр ингибитора менее 10 ед/мл, средним — от 10 до 50 ед/мл, высоким — более 50 ед/мл.

Лечение больных ингибиторными формами гемофилии

Повышение эффективности лечения пациентов с низким титром ингибитора достигают большими дозами концентратов фактора. Дозу подбирают эмпирически, чтобы полностью нейтрализовать ингибитор, а затем поддерживают концентрацию фактора VIII в крови пациента на заданном уровне в течение требуемого срока.

При кровотечениях, угрожающих жизни, или необходимости хирургического вмешательства обычно используют свиной фактор свертывания крови VIII, активированные препараты протромбинового комплекса: антиингибиторный коагулянтный комплекс (Фейба♠) и эптаког альфа [активированный] (НовоСэвен♠). Свиной фактор свертывания крови применяют при высоком титре ингибиторов в крови (от 10 до 50 ВЕ и выше). У 40% пациентов через 1–2 нед лечения возникает ингибитор к свиному фактору VIII. Лечение начинают с дозы 100 МЕ/кг (2–3 раза/сут в течение 5–7 дней), которую при необходимости увеличивают. Для профилактики аллергических реакций и тромбоцитопении обязательно выполнение премедикации гидрокортизоном.

Концентраты протромбинового комплекса (КПК) и активированные концентраты протромбинового комплекса (аКПК) обеспечивают гемостаз в обход действия фактора VIII/IX. В их состав входят факторы VII и X в активированном виде, что значительно повышает эффективность лечения. Антиингибиторный коагулянтный комплекс (Фейба♠) вводят в дозе 40–50 МЕ/кг (максимальная разовая доза — 100 ед/кг) каждые 8–12 ч.

Эптаког альфа [активированный] (НовоСэвен♠) образует комплекс с тканевым фактором и активирует факторы IX или X. Препарат вводят каждые 2 ч. Дозы от 50 мкг/кг (при титре ингибитора менее 10 ВЕ/мл) и 100 мкг/кг (при титре 10–50 ВЕ/мл) до 200 мкг/кг (при титре более 100 ВЕ/мл). В комбинации с ним, как и с антиингибиторным коагулянтным комплексом (Фейба♠), назначают антифибринолитические средства. Превышение доз антиингибиторного коагулянтного комплекса (Фейба♠) и эптакога альфа [активированного] (НовоСэвен♠) приводит к тромботическим побочным реакциям.

В комплексном лечении ингибиторных форм гемофилии возможно применение плазмафереза. После удаления ингибитора пациенту вводят концентрат фактора свертывания крови VIII в дозе 10 000–15 000 МЕ. Применяют различные виды иммуносупрессии: ГК, иммунодепрессанты.

Выработка иммунологической толерантности

По боннскому протоколу

В первый период вводят фактор свертывания крови VIII по 100 МЕ/кг и антиингибиторный коагулянтный комплекс

(Фейба♠) по 40–60 МЕ/кг 2 раза в сутки ежедневно до снижения уровня ингибитора до 1 ВЕ/мл.

Во второй период фактор свертывания крови VIII вводят по 150 МЕ/кг 2 раза в сутки до полного исчезновения ингибитора. В дальнейшем большинство пациентов возвращают к профилактическому лечению.

Высокодозное лечение по протоколу Мальме

Лечение назначают пациентам с титром ингибитора более 10 ВЕ/кг. Проводят экстракорпоральную абсорбцию антител с одновременным введением циклофосфамида (циклофосфана♠) по 12–15 мг/кг внутривенно в первые 2 сут, а затем по 2–3 мг/кг применяют внутрь с 3 по 10 сут. Первоначальную дозу фактора свертывания крови VIII рассчитывают так, чтобы полностью нейтрализовать оставшийся в циркуляции ингибитор и повысить уровень фактора свертывания крови VIII более чем на 40%. Затем фактор свертывания крови VIII вводят повторно, 2–3 раза/сут, чтобы его уровень в крови сохранялся в пределах 30–80%. Кроме этого, сразу после первого применения препарата пациенту внутривенно вводят иммуноглобулин человека нормальный (габриглобин-Ig G♠) в дозе 2,5–5 г в 1-е сутки или 0,4 г/кг в сутки в течение 5 сут.

Лечение с использованием промежуточных доз препаратов фактора VIII включает их ежедневное введение в дозе 50 МЕ/кг.

Применение низких доз фактора свертывания крови VIII предполагает первичное введение его в высокой дозе для нейтрализации ингибитора. В дальнейшем фактор вводят по 25 МЕ/кг каждые 12 ч на протяжении 1–2 нед ежедневно, далее — через день. Протокол применяют при угрожающих жизни кровотечениях и хирургических вмешательствах.

Осложнения заместительного лечения

Возникновение ингибитора к дефицитным факторам в крови, развитие тромбоцитопении, гемолитическая анемия и вторичный ревматоидный синдром. К осложнениям также относят инфицирование вирусами гепатита В и С, ВИЧ, парвовирусом В 19 и цитомегаловирусом.

Практические рекомендации

- Больные и члены их семей должны получать специализированную медицинскую помощь в центрах по лечению гемофилии, где их обучают навыкам внутривенных инъекций и основам заместительного лечения.
- Воспитание детей обычное, отличается только тем, что с раннего детства необходимо избегать травм (обкладывать кроватку подушками, не давать игрушки с острыми углами и др.).
- Возможны занятия только неконтактными видами спорта, например плаванием.
- Регулярно проводят профилактическую санацию зубов.
- Больных вакцинируют против вирусного гепатита В и А.

- Оперативные вмешательства, экстракции зубов, профилактические прививки и любые внутримышечные инъекции проводят только после адекватного заместительного лечения.
- Нестероидные противовоспалительные препараты можно применять по строгим показаниям только при наличии гемофилической артропатии и обострении хронического синовита. Необходимо избегать приема дезагрегантов и антикоагулянтов.
- Перед оперативными вмешательствами и при неэффективности лечения проводят скрининг пациентов на наличие ингибитора к VIII или IX факторам.
- У больных определяют маркеры вирусного гепатита В и С и ВИЧ, а также делают биохимический анализ крови с исследованием печеночных проб 2 раза в год.
- Больные проходят диспансеризацию 1 раз в год.
- Оформляют инвалидность детства.

Ориентировочную потребность одного больного гемофилией в дефицитном факторе свертывания крови в год считают равной 30 000 МЕ. Возможны также расчеты потребности в антигемофильных препаратах в зависимости от численности населения: 2 МЕ фактора на каждого жителя в год или 8500 доз фактора свертывания крови VIII (криопреципитата♠) на 1 млн жителей в год.

ТРОМБОФИЛИЯ

Основная роль гемостаза заключается в сохранении жидкого состояния крови в сосудах и создании гемостатической «пробки», которая закрывает дефект сосуда при травме или патологическом процессе, предотвращая кровопотерю. Гемостатическая пробка не должна мешать кровоснабжению органов.

Образование тромба — процесс динамический, в котором принимают участие три основных фактора: гемостатические компоненты крови, состояние сосудистой стенки и динамика тока крови (триада Вирхова). В норме компоненты находятся в динамическом равновесии, что способствует поддержанию гемостатического баланса. Нарушение любого из компонентов триады Вирхова может привести к изменению гемостатического баланса в сторону недостаточного или избыточного тромбообразования. В случае тромбофилии, как правило, происходит нарушение нескольких компонентов системы гемостаза, и часто нельзя вычленить ведущее нарушение.

Тромбофилия — хроническое состояние организма, при котором на протяжении длительного периода (месяцы, годы, в течение всей жизни) существует тенденция либо к спонтанному тромбообразованию, либо к неконтролируемому распространению тромба за пределы повреждения. Обычно под понятием «тромбофилия» понимают генетически детерминированное

состояние, однако существуют приобретенные состояния повышенной склонности к тромбообразованию. Именно поэтому считают, что рационально разделять тромбофилии на врожденные и приобретенные.

Нельзя ставить равенство между тромбофилией, тромбозом и тромбоэмболией, так как тромбофилия определяет лишь потенциальную возможность, которая не обязательно реализуется в виде тромбоза.

Тромбоз — патологическое состояние, связанное с нарушением кровотока и ишемией органа вследствие закрытия тромбом просвета сосуда. Тромбоэмболией называют обтурацию артериального сосуда тромбом, который образовался в лежащих выше отделах кровеносной системы и попал в сосуд с током крови.

Развитие тромбоза считают следствием взаимодействия факторов патогенеза тромбообразования. Тромбозы бывают артериальные и венозные.

Этиология и патогенез

Артериальные и внутрисердечные тромбы состоят преимущественно из тромбоцитов, соединенных фибриновыми мостиками, — белые тромбы. Артериальные тромбы преимущественно пристеночные. Важнейшие факторы формирования артериального тромба — врожденная или приобретенная аномалия сосудистой стенки и патологическая активация тромбоцитов. Наиболее частая аномалия — атеросклероз. Кроме него возможны врожденные нарушения развития сосудов, ангиоматозные образования, инфекционное поражение эндотелия, ятрогенные нарушения.

Венозные тромбы включают значительное количество эритроцитов и фибрина; они часто полностью обтурируют просвет сосуда. Основной механизм образования венозного тромба связан с повышением свертываемости крови и стазом.

В детском возрасте ведущее значение приобретает катетеризация вен для проведения вливаний.

Тромбозы у детей встречают гораздо реже, чем у взрослых. В первом полугодии жизни частота тромботических эпизодов составляет 5,1 на 100 000 детей в год, а после 6 мес колеблется от 0,7 до 1,9 на 100 000 детей в год. Венозные тромбозы у детей встречают примерно в 2 раза чаще артериальных.

Факторы патогенеза патологического тромбообразования бывают врожденные и приобретенные. Среди врожденных факторов выделяют наследственные, как правило, связанные с генетически обусловленным изменением активности различных белков гемостаза или повышением в крови концентрации веществ, обладающих протромботической активностью.

Факторы тромбофилии, связанные с изменением активности белков гемостаза, в свою очередь, тоже можно подразделить на несколько групп:

- патологическое снижение активности антикоагулянтов;
- патологическое повышение активности прокоагулянтов;
- полиморфизм прокоагулянтов, защищающий их от воздействия ингибиторов.

Значение каждой группы факторов неодинаково: если роль факторов первой и второй категорий доказана, то факторы третьей категории, очевидно, менее значимы.

В третью группу факторов входят различные аномалии развития сосудов, существенно повышающие риск патологического тромбообразования, которые нельзя отнести к наследственным.

Приобретенные факторы разнообразны. У детей они редко становятся единственной причиной патологического тромбообразования, но часто служат «последней каплей», ведущей к тромбозу или эмболии. Среди приобретенных факторов у детей ведущее место занимают внутривенные катетеры.

Наследственные факторы риска тромбообразования у детей:

- дефицит антитромбина (АТ III);
- дефицит протеина С;
- дефицит протеина S;
- полиморфизм гена фактора V (фактор V Лейдена);
- полиморфизм гена протромбина (однонуклеотидная замена *G20210A*);
- полиморфизм тромбоцитарного рецептора гликопротеина IIIa;
- дисфибриногенемия;
- гиперлипопротеинемия;
- гипергомоцистеинемия (у детей, как правило, носит наследственный характер);
- талассемия (постспленэктомический тромбоз печеночных вен);
- серповидно-клеточная анемия.

Приобретенные факторы риска тромбообразования у детей:

- катетеризация вен, особенно длительное нахождение катетера в вене;
- повышение вязкости крови (полицитемия, потеря жидкости с уменьшением ОЦК);
- операция или травма;
- инфекция (ВИЧ, ветряная оспа, гнойный тромбофлебит);
- аутоиммунные заболевания (волчаночный антикоагулянт, антифосфолипидный синдром, сахарный диабет, болезнь Бехчета и др.);
- нефротический синдром (НС);
- врожденные пороки развития сердца и сосудов;
- онкологические заболевания;
- химиотерапия — аспарагиназа (L-аспарагиназа▲), преднизолон;
- заболевания печени;
- назначение концентратов протеина С.

Факторы, роль которых в развитии тромбозов неясна:

- высокий уровень активности факторов свертывания крови VIII, XI, XII, фактор Виллебранда (ФВ), ингибитора активатора плазминогена;
- дефицит факторов XII, кофактора гепарина II, плазминогена, активаторов плазминогена, тромбомодулина.

Важный фактор, учитываемый при риске патологического тромбообразования, — возраст пациента. У детей риск тромбообразования наиболее велик в неонатальном периоде. Считают, что у новорожденных повышен риск тромбообразования вследствие низкой фибринолитической активности естественных антикоагулянтов (АТ III, протеины S и C) и относительно высокой активности факторов VIII и ФВ. Возможно, правильнее говорить о меньшей устойчивости гемостатического баланса, что связано с относительно низкой концентрацией многих белков гемостаза, ведущей к облегчению возникновения тромботических или геморрагических нарушений.

Возрастает риск развития тромботических осложнений у детей недоношенных или с задержкой внутриутробного развития.

Для возникновения тромбоза в детском возрасте необходимо взаимодействие целого ряда факторов. При изолированном факторе риска, как правило, тромбозы манифестируют во взрослом возрасте. Однако у пациентов с тяжелым дефицитом АТ III, протеинов S и C (ПS и ПС) развитие тромбозов, спонтанных или спровоцированных минимальными воздействиями, возможно уже в раннем возрасте.

Среди приобретенных факторов риска тромбоза на первом месте у детей всех возрастов стоит катетеризация центральных вен. Этот фактор присутствует у 90% детей с тромбозами в возрасте до года и у 66% детей с тромбозами — старше года. Более того, дети с обширными тромбозами вследствие катетеризации центральных вен имеют серьезный риск длительно сохраняемых осложнений, включая посттромботический синдром. В большинстве случаев тромбозы, связанные с установкой катетеров, возникают в сердце и системе верхней полой вены. Система нижней полой вены может страдать при установке катетера в пупочную вену.

Диагностика

Лабораторный анализ для обнаружения патогенетических факторов тромбоза необходимо проводить сразу же после диагностики, до начала лечения. Рекомендуемый набор тестов включает:

- АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген, факторы свертывания крови V, VII, VIII, IX, XI, XII, ФВ;
- исследование резистентности к активированному ПС;
- активность АТ III, ПС, ПS, плазминогена;
- д-димеры, время лизиса эуглобулинового сгустка;

- определение волчаночного антикоагулянта — тест с ядом гадюки Рассела;
- тесты нейтрализации на фосфолипидах или тромбоцитах;
- исследование активности факторов при последовательных разведениях плазмы;
- микст-тесты для определения характера ингибитора.

Определяют активность и наличие антигена активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена-1. Необходимо определять уровень гомоцистеина в крови, а также генетический полиморфизм фактора V Лейдена, метилтетрагидрофолат редуктазы, протромбина (однонуклеотидная замена *G20210A*).

Лечение

В настоящее время проблема лечения детей недостаточно изучена. Возможно, что для детей старшего возраста допустимы подходы к лечению тромбозов, принятые у взрослых. Тем не менее существуют данные, предполагающие различие реакций взрослых и детей (особенно до 6-месячного возраста) на антикоагулянтное и тромболитическое лечение. Возрастные особенности состояния системы гемостаза необходимо учитывать при назначении лечения.

Основная тактика ведения детей с тромбозами заключается в назначении на первом этапе гепаринотерапии с последующим переходом на длительное применение непрямых антикоагулянтов. Рекомендуют в течение минимум 3 мес после прекращения действия факторов патогенеза тромбоза проводить поддерживающее лечение антикоагулянтами. При наличии нетяжелых наследственных факторов тромбофилии воздействие антикоагулянтов должно быть продлено до 6 мес, а при сохраняющемся серьезном риске рецидива тромбоза непрямые антикоагулянты можно применять годами.

Заместительное применение плазмы крови человека свежезамороженной или концентратов ПС, АТ III можно проводить для:

- лечения тромботических эпизодов, связанных с тяжелым дефицитом ПС, ПS, АТ III;
- профилактики тромбозов при необходимости инвазивного лечения либо присоединении дополнительных факторов риска тромбоза (например, инфекции), особенно у детей раннего возраста.

У новорожденных и детей первых месяцев жизни антикоагулянтное и тромболитическое лечение может быть неэффективным из-за низкого возрастного уровня АТ III и плазминогена. В этом случае показано переливание плазмы крови человека свежезамороженной.

В тромболитическом лечении артериальных и венозных тромбозов успешно применяют рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (алтеплаза). Эффективно и относительно безопас-

но применение у детей сочетания проурокиназы и гепарина натрия.

Другими антикоагулянтами служат синтетические аналоги гирудина, блокирующие активные сайты тромбина, в том числе связанного с фибриногеном. Не влияют на АЧТВ и не связываются с тромбоцитами, редко вызывают геморрагические осложнения. Существуют данные об их эффективном использовании у детей.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ТРОМБОЦИТОВ

Тромбоциты, или кровяные пластинки, играют ключевую роль в процессах сосудисто-тромбоцитарного гемостаза — начальной стадии тромбообразования.

Тромбоциты — безъядерные клеточные элементы крови размером 1–4 мкм (молодые формы тромбоцитов крупнее) и продолжительностью жизни 7–10 сут. В селезенке находится 1/3 тромбоцитов, в кровотоке — 2/3. Количество тромбоцитов в периферической крови человека варьирует в пределах 150 000–400 000/мм^3. Средний объем тромбоцита составляет 7,1 фемтолитров (1×10^{-15} л).

При снижении количества тромбоцитов или нарушении их функции возможно возникновение кровотечений. Наиболее типичны кровотечения из поврежденной кожи и слизистых оболочек: петехии, пурпура, экхимозы, носовые, маточные, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия. Внутричерепные кровоизлияния встречают достаточно редко.

Иммунные тромбоцитопении

Наиболее частая причина развития тромбоцитопении — иммунная деструкция кровяных пластинок под действием ауто-, алло- или лекарственно-индуцированных антител. Возможный патогенез иммунной тромбоцитопении представлен на рис. 7.5.

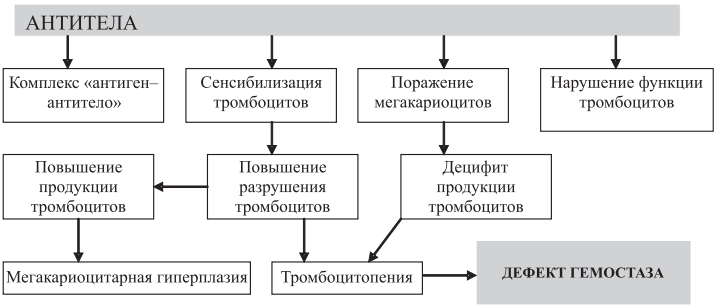


Рис. 7.5. Возможный патогенез иммунной тромбоцитопении

Ниже перечислены основные причины, приводящие к развитию тромбоцитопении.

Патофизиологическая классификация тромбоцитопенических состояний

Повышенное разрушение тромбоцитов (при нормальном или увеличенном количестве мегакариоцитов в костном мозге — мегакариоцитарная тромбоцитопения).

- Иммунные тромбоцитопении.
  - Идиопатические:
    - идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП).
  - Вторичные:
    - индуцированы инфекциями, в том числе вирусными (ВИЧ, цитомегаловирус, Эпштейна–Барр, герпес, коревая краснуха, корь, эпидемический паротит, парвовирус B19) и бактериальными (туберкулез, тиф);
    - лекарственно-индуцированные;
    - посттрансфузионная пурпура;
    - аутоиммунная гемолитическая анемия (синдром Фишера–Эванса).
    - СКВ;
    - гипертиреоз;
    - лимфопролиферативные заболевания;
    - аллергия, анафилаксия.
  - Врожденные иммунные тромбоцитопении:
    - врожденная трансиммунная тромбоцитопения;
    - врожденная аллоиммунная тромбоцитопения;
    - фетальный эритробластоз — резус-несовместимость.
- Неиммунные тромбоцитопении.
  - Вызванные повышенным потреблением тромбоцитов:
    - микроангиопатическая гемолитическая анемия;
    - ДВС-синдром;
    - хроническая рецидивирующая шизоцитарная гемолитическая анемия;
    - гемолитико-уремический синдром;
    - тромбоцитопеническая пурпура (ТТП);
    - синдром Казабаха–Мерритта (гигантская гемангиома);
    - «синие» пороки сердца.
  - Вызванные повышенным разрушением тромбоцитов:
    - лекарственные (ристоцетин, протамина сульфат, блеомицин и др.);
    - стеноз аорты;
    - инфекции;
    - кардиальные (искусственные клапаны, репарация внутрисердечных дефектов и др.);
    - злокачественная АГ.

Нарушение распределения и депонирования тромбоцитов.

- Гиперспленизм (портальная гипертензия, болезнь Гоше, врожденные «синие» пороки сердца, новообразования, инфекции и др.).
- Гипотермия.

Снижение продукции тромбоцитов (снижение или отсутствие мегакариоцитов в костном мозге — амегакариоцитарная тромбоцитопения).

- Гипоплазия или угнетение мегакариоцитов.
  - Лекарственные (хлортиазиды, эстрогены, этанол, толбутамид и др.).
  - Конституциональные:
    - тромбоцитопения при TAR-синдроме (врожденное отсутствие лучевых костей);
    - врожденная гипоплазия тромбоцитов без аномалий;
    - врожденная гипопластическая тромбоцитопения с микроцефалией;
    - краснушная эмбриофетопатия;
    - трисомия 13, 18;
    - анемия Фанкони.
  - Неэффективный тромбоцитопоэз:
    - мегалобластная анемия (дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты);
    - тяжелая железодефицитная анемия;
    - наследственные тромбоцитопении;
    - пароксизмальная ночная гемоглобинурия.
  - Нарушения регуляции тромбоцитопоэза:
    - недостаточность тромбопоэтина;
    - перемежающийся дисгенез тромбоцитов;
    - циклическая тромбоцитопения.
  - Метаболические нарушения:
    - метилмалоновая ацидемия;
    - кетоновая глицинемия;
    - дефицит карбоксилсинтетазы;
    - изовалериановая ацидемия;
    - идиопатическая гиперглицинемия;
    - новорожденные от матерей с гипотиреозом.
  - Наследственные заболевания тромбоцитов:
    - синдром Бернара–Сулье;
    - аномалия Мея–Хегглина;
    - синдром Вискотта–Олдрича;
    - сцепленная с полом тромбоцитопения;
    - средиземноморская тромбоцитопения.
  - Приобретенные апластические заболевания:
    - идиопатические;
    - лекарственно-индуцированные [передозировка противоопухолевых препаратов, органический и неорганический мышьяк, триметадион (триметин♠), антитиреоидные, противодиабетические, антигистаминные

препараты, фенилбутазон (бутадион♠), инсектициды, препараты золота, идиосинкразия к хлорамфениколу (левомицетину♠)];
  — радиационные;
  — вирус-индуцированные (гепатиты, ВИЧ, вирус Эпштейна–Барр и др.).
- Инфильтративные процессы в костном мозге.
  — Доброкачественные:
    — остеопетроз;
    — болезни накопления.
  — Злокачественные:
    — новообразования (лейкозы, миелофиброз, гистиоцитоз клеток Лангерганса);
    – вторичные (лимфомы, нейробластома, метастазы солидных опухолей).

При снижении числа мегакариоцитов в костном мозге для предотвращения типичных ошибок обязательно выполняют биопсию костного мозга в дополнение к аспирации. Эти состояния ассоциированы с нормальным или повышенным количеством мегакариоцитов в костном мозге.

Идиопатическая (аутоиммунная) тромбоцитопеническая пурпура

Идиопатическая (аутоиммунная) тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) — заболевание, характеризуемое изолированным снижением количества тромбоцитов (менее 100 000/мм^3) при нормальном или повышенном числе мегакариоцитов в костном мозге и наличием на поверхности тромбоцитов и в сыворотке крови антитромбоцитарных антител, которые вызывают повышенную деструкцию тромбоцитов.

ИТП бывает острой, хронической и рецидивирующей. При острой форме количество тромбоцитов нормализуется (более 150 000/мм^3) в течение 6 мес после постановки диагноза без возникновения рецидивов. При хронической форме тромбоцитопения менее 150 000/мм^3 длится более 6 мес. При рецидивирующей форме количество тромбоцитов после возврата к нормальному уровню снова снижается. Для детей более характерна острая форма, для взрослых — хроническая.

Вследствие того, что ИТП часто протекает транзиторно, истинная заболеваемость не установлена. Учтенная заболеваемость составляет около 1 на 10 000 случаев в год (3–4 на 10 000 случаев в год среди детей в возрасте до 15 лет).

Патогенез

Как сказано выше, в основе патогенеза ИТП — повышенное разрушение нагруженных аутоантителами тромбоцитов клетками ретикулогистиоцитарной системы. В опытах с мечеными

тромбоцитами установлено, что продолжительность жизни тромбоцитов снижается от 1–4 ч до нескольких минут. Повышение содержания иммуноглобулинов (IgG) на поверхности тромбоцитов и частота деструкции кровяных пластинок при ИТП пропорциональны уровню тромбоцит-ассоциированных IgG (PAIgG). Мишенями для аутоантител служат гликопротеины (Gp) мембраны тромбоцитов: Gp IIb/IIIa, Gp Ib/IX и Gp V.

Люди с HLA-фенотипом B8 и B12 имеют повышенный риск развития заболевания при наличии у них преципитирующих факторов (комплексы антиген–антитело).

Пик заболеваемости ИТП приходится на возраст от 2 до 8 лет, при этом мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой. У детей младше 2 лет (инфантильная форма) заболевание характеризуется острым началом, тяжелым клиническим течением с развитием глубокой тромбоцитопении менее 20 000/мм^3, плохим ответом на воздействие и частой хронизацией процесса — до 30% случаев. Риск дебюта хронической ИТП у детей также увеличен у девочек в возрасте старше 10 лет при длительности заболевания более 2–4 нед до момента постановки диагноза и количестве тромбоцитов более 50 000/мм^3.

В 50–80% случаев заболевание возникает через 2–3 нед после инфекционного заболевания или иммунизации (натуральная оспа, живая коревая вакцина и др.). Наиболее часто начало ИТП ассоциируют с неспецифическими инфекциями верхних дыхательных путей, приблизительно в 20% случаев — со специфическими (коревая краснуха, корь, ветряная оспа, коклюш, эпидемический паротит, инфекционный мононуклеоз, бактериальные инфекции).

Клиническая картина

Клинические проявления ИТП зависят от степени выраженности тромбоцитопении. Геморрагический синдром характеризуется множественными петехиально-синячковыми высыпаниями на коже, кровоизлияниями на слизистых оболочках. Поскольку петехии (1–2 мм), пурпура (2–5 мм) и экхимозы (более 5 мм) могут также сопровождать другие геморрагические состояния, дифференциальную диагностику проводят по количеству тромбоцитов в периферической крови (рис. 7.6) и продолжительности кровотечения (рис. 7.7).

Кровоточивость возникает при снижении количества тромбоцитов менее 50 000/мм^3. Угроза серьезных кровотечений возникает при глубокой тромбоцитопении менее 30 000/мм^3. В начале заболевания носовые, десневые, желудочно-кишечные и почечные кровотечения обычно нехарактерны, редко бывает рвота кофейной гущей и мелена. Возможны тяжелые маточные кровотечения. В 50% случаев заболевание характеризуется склонностью к образованию экхимозов в местах ушибов, на передней поверхности нижних конечностей, над костными выступами. Глубокие

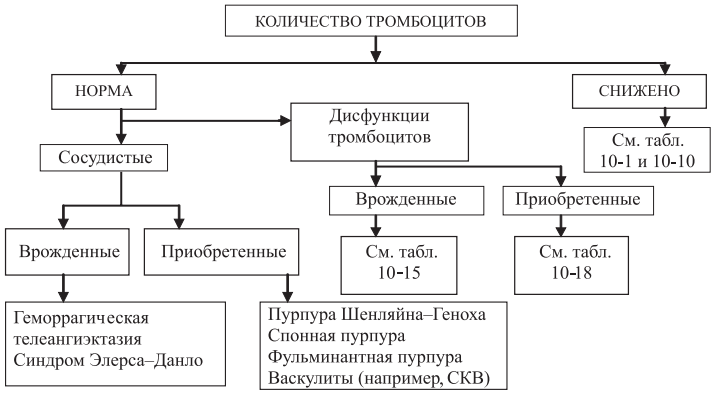


Рис. 7.6. Клинические подходы к дифференциальной диагностике геморрагического синдрома на основании количества тромбоцитов

Рис. 7.7. Клинический подход к диагностике пурпуры на основании времени кровотечения

мышечные гематомы и гемартрозы также не характерны, но могут быть следствием внутримышечных инъекций и обширных травм. При глубокой тромбоцитопении происходят кровоизлияния в сетчатку глаза, редко — кровотечение в среднее ухо, приводящее к снижению слуха. Кровоизлияние в мозг бывает в 1% случаев при острой ИТП, в 3–5% — при хронической. Обычно ему предшествует головная боль, головокружение и острое кровотечение какой-либо другой локализации.

При объективном обследовании у 10–12% детей, особенно раннего возраста, можно обнаружить спленомегалию. В этом случае дифференциальную диагностику проводят с лейкозом,

инфекционным мононуклеозом, СКВ, синдромом гиперспленизма. Увеличения лимфатических узлов при ИТП быть не должно, если только это не связано с перенесенной вирусной инфекцией.

Диагностика

При лабораторном обследовании определяют тромбоцитопению менее 100 000/мм^3, увеличение среднего объема тромбоцита (MPV) по данным автоматического анализатора крови до 8,9±1,5 мкм^3. В табл. 7.3 приведена классификация заболеваний тромбоцитов в зависимости от их размера.

Таблица 7.3. Классификация заболеваний тромбоцитов в зависимости от их размера

MPV повышен	MPV норма (7,1 мкм)	MPV снижен
ИТП и другие состояния с повышенным производством и потреблением тромбоцитов, в том числе ДВС-синдром	Состояния, при которых костный мозг малоклеточный или поражен злокачественными заболеваниями	Синдром Вискотта–Олдрича
Синдром Бернара–Сулье	—	TAR-синдром
Аномалия Мея–Хегглина	—	Болезни накопления
Синдром Альпорта	—	Железодефицитная анемия
Мукополисахаридозы, синдром «серых» тромбоцитов	—	—
Синдром «дырявых» тромбоцитов («швейцарский» сыр)	—	—
Синдром Монреальских тромбоцитов	—	—

В периферической крови у пациентов с ИТП, помимо тромбоцитопении, может быть умеренная эозинофилия. При выраженной кровопотере развивается анемия.

В пунктате костного мозга, который проводят для исключения других онкогематологических заболеваний, находят раздражение мегакариоцитарного ростка, слабую «отшнуровку» тромбоцитов при нормальном эритроидном и миелоидном ростке. У части больных обнаруживают умеренную эозинофилию.

При исследовании коагуляционного профиля, необязательном при стандартном ИТП, определяют увеличение времени кровотечения, снижение или отсутствие ретракции сгустка, нарушение утилизации протромбина при нормальных показателях фибриногена, протромбинового и активированного парциального тромбопластинового времени.

Лабораторные исследования у пациентов с тромбоцитопенией включают:

- общий анализ крови с мазком и определением количества тромбоцитов;
- исследование пунктата костного мозга;

- анализ крови на антинуклеарный фактор (АНФ), анти-ДНК, фракции комплемента С3, С4, антитромбоцитарные антитела, уровень плазменного гликокалицина, проведение пробы Кумбса;
- определение протромбинового и активированного парциального тромбопластинового времени, уровня фибриногена, продуктов распада фибриногена;
- определение печеночных проб, уровня мочевины и креатинина крови;
- анализ крови на оппортунистические инфекции (ВИЧ, вирус Эпштейна–Барр, парвовирус);
- исключение вторичных форм тромбоцитопении.

Основные критерии для постановки диагноза ИТП:

- отсутствие клинических признаков системных и онкогематологических заболеваний;
- изолированная тромбоцитопения при нормальном количестве эритро- и лейкоцитов;
- нормальное или повышенное количество мегакариоцитов в костном мозге при нормальных эритроидных и миелоидных элементах;
- исключение вторичных форм тромбоцитопении при гиперспленизме, микроангиопатической гемолитической анемии, ДВС-синдроме, лекарственно-индуцированной тромбоцитопении, СКВ, вирусных инфекциях (Эпштейна–Барр, ВИЧ, парвовирус).

Лечение

Поскольку в основе патогенеза ИТП лежит деструкция нагруженных аутоантителами тромбоцитов клетками ретикулогистиоцитарной системы, основными принципами лечения считают:

- уменьшение продукции аутоантител;
- нарушение связывания аутоантител с тромбоцитами;
- устранение деструкции сенсибилизированных антителами тромбоцитов клетками ретикулогистиоцитарной системы.

При отсутствии кровотечений из слизистых оболочек, слабо выраженных экхимозах после ушибов, количестве тромбоцитов более 35 000/мм^3 лечения обычно не требуется. Больным следует избегать занятий контактными видами спорта. Менструирующим девочкам полезны длительно действующие препараты прогестерона [медроксипрогестерон (депо-провера▲) и др.] для задержки менструации на несколько месяцев с целью профилактики интенсивных маточных кровотечений.

ГК

Механизм действия:

- угнетение фагоцитоза тромбоцитов с фиксированными на их поверхности антителами в селезенке;
- нарушение выработки антител;
- изменение связывания аутоантител с антигеном.

Показания к назначению:
- кровотечения из слизистых оболочек;
- выраженная пурпура и обильные гематомы на местах ушибов, особенно на голове и шее;
- прогрессирующая пурпура;
- тромбоцитопения длительностью более 3 нед;
- рецидивирующая тромбоцитопения;
- количество тромбоцитов менее 20 000/мм^3 у первичных пациентов с минимальной пурпурой.

Режимы введения.
- Стандартные дозы ГК для приема внутрь — преднизолон по 1–2 мг/кг в сутки или 60 мг/м^2 в сутки в течение 21 дня с постепенной отменой. Дозу снижают независимо от количества тромбоцитов, ремиссию оценивают по окончании курса. При отсутствии ремиссии или снижении количества тромбоцитов после достижения нормальных показателей глюкокортикоидное воздействие не продолжают. При отсутствии полного гематологического ответа во время стандартного курса применения ГК отмену преднизолона производят «прерывистым курсом» (через день после перерыва по 5 мг). Возможно повторение курса лечения спустя 4 нед. Длительное применение ГК при ИТП нежелательно, так как может привести к депрессии тромбоцитопоэза.
- Высокие дозы ГК для приема внутрь по 4–8 мг/кг в сутки в течение 7 дней или по 10–30 мг/кг в сутки метилпреднизолона в течение 3–7 сут с быстрой отменой препарата. Через неделю курсы повторяют (2–3 курса).
- Высокие дозы парентеральных ГК — метилпреднизолон по 10–30 мг/кг в сутки внутривенно в течение 3–7 дней в тяжелых случаях для более быстрого купирования геморрагического синдрома. При необходимости дальнейшего лечения пациента переводят на прием стандартных доз внутрь.
- Для стероид-резистентных пациентов с ИТП возможна «пульс-терапия» дексаметазоном — 6 циклов по 0,5 мг/кг в сутки (максимально по 40 мг/сут) по 4 сут каждые 28 дней, прием внутрь.

Эффективность приема ГК, по данным разных авторов, составляет 50–80%. Побочные эффекты при их применении: симптомы гиперкортицизма, язвенная болезнь, гипергликемия, артериальная гипертензия, увеличение риска инфекции, миопатия, гипокалиемия, стероидный психоз, нарушение функции яичников у девочек, задержка роста.

Иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения▲

Механизм действия:
- обратимая блокада Fc-рецепторов макрофагов;
- подавление синтеза аутоантител В-лимфоцитами;
- защита тромбоцитов и/или мегакариоцитов от антител;

- модуляция хелперной и супрессорной активности Т-лимфоцитов;
- подавление комплемент-зависимого повреждения тканей;
- выздоровление от персистирующих вирусных инфекций за счет введения специфических антител.

Показания при острой ИТП:

- при возможности — воздействие первой линии;
- неонатальная симптоматическая иммунная тромбоцитопения;
- дети в возрасте до 2 лет, резистентные к воздействию ГК.

Современные препараты иммуноглобулинов для внутривенного применения (ВВИГ) должны соответствовать требованиям ВОЗ, определенным в 1982 г.: минимум 1000 порций крови, минимум 90% иммуноглобулинов G, нативный иммуноглобулин G (высокая активность Fc-фрагмента), нормальное деление иммуноглобулинов G на подклассы, физиологичный период полураспада. Кроме того, ВВИГ должны иметь низкую антикомплементарную активность и двойную вирус-инактивацию (чистый иммуноглобулин G). В табл. 7.4 представлены препараты ВВИГ, разрешенные к применению в России. Характеристика препаратов ВВИГ представлена в табл. 7.5.

Таблица 7.4. Препараты иммуноглобулина человека нормального для внутривенного использования, разрешенные к применению в России

Готовые к употреблению	В виде концентратов
Интраглобин♠ («Biotest», Германия), октагам♠ («Octapharma», Швейцария), И.Г. Вена Н.И.В.♠ («Kedrion», Италия)	Габриглобин♠ («Ивановская ОСПК», Россия)

Таблица 7.5. Сравнительная характеристика препаратов иммуноглобулина человека нормального для внутривенного применения

Компоненты	ИГ вена	Иммуноглобулин человека нормальный (октагам♠)	Иммуноглобулин человека нормальный (интраглобин♠)
IgG, мг/мл	49–51	51–53	41–42
Fc-интегрированные молекулы, %	98–101	99–102	68–87
IgA, мг/мл	0–0,015	0,05–0,1	1,5–2,0
IgM, мг/мл	0	0,01–0,02	0,06–0,08
Стабилизатор	Мальтоза	Мальтоза	Глюкоза
Титр CMV-антител, ЕД/мл	50,0	22,0–23,0	12,0

Режимы внутривенного введения иммуноглобулина человека нормального.

- При острой ИТП общая доза составляет 1–2 г/кг на курс по схеме: по 400 мг/кг в сутки в течение 5 дней или по 1 г/кг в сутки в течение 1–2 дней. Дети в возрасте младше 2 лет легче

переносят 5-дневный протокол приема препаратов I и II поколения.

- При хронической ИТП начальная доза составляет 1 г/кг в сутки в течение 1–2 дней. Затем — единичные введения в дозе 0,4–1 г/кг (в зависимости от ответа) для поддержания безопасного уровня тромбоцитов (более 30 000/мм^3). Использование ВВИГ полезно сочетать с альтернирующими курсами ГК.

Ответ на воздействие у пациентов с острой ИТП происходит в 80–96,5% случаев. По сравнению с применением ГК быстрее увеличивается количество тромбоцитов при эпизодах кровотечения сопоставимой длительности. Около 65% детей с ИТП, резистентных к ГК, достигают длительной ремиссии после курса ВВИГ.

Побочные эффекты препаратов ВВИГ:

- анафилактические реакции (у пациентов со сниженным уровнем IgA);
- головная боль (20% случаев);
- лихорадка с ознобом (1–3% случаев);
- гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса.

В опубликованных данных был описан случай развития асептического менингита после введения ВВИГ, а также инфицирование реципиентов (гаммагард®, «Бакстер») вирусом гепатита С. Однако с 1994 г., после совершенствования технологии производства препаратов, такие ситуации больше не повторялись.

Профилактическое назначение парацетамола по 10–15 мг/кг каждые 4 ч и дифенгидрамина (димедрола♠) по 1 мг/кг каждые 6–8 ч уменьшает частоту и степень тяжести лихорадки с ознобом, а внутривенное введение дексаметазона в дозе 0,15–0,3 мг/кг позволяет купировать головную боль при введении ВВИГ.

Комбинированное применение ГК и внутривенно иммуноглобулина человека нормального

Показания:

- кровотечение из слизистых оболочек;
- обширные петехии, пурпура и экхимозы;
- симптомы и/или признаки внутренних кровотечений, особенно внутричерепных.

Комбинированное применение препаратов быстрее вызывает увеличение числа тромбоцитов, чем каждый препарат по отдельности. Его используют при угрожающих жизни кровотечениях и подготовке к хирургическому вмешательству.

В неотложных случаях в качестве ГК можно применять метилпреднизолон в дозе 30 мг/кг в сутки в течение 3 дней.

Иммуноглобулин человека антирезус Rh0[D]

Механизм действия:

- блокада Fc-рецепторов макрофагов нагруженными антителами эритроцитами;
- подавление образования антитромбоцитарных антител;
- иммуномодулирующий эффект.

Условия применения при ИТП — Rh0D-позитивные не спленэктомированные пациенты.

В России препараты иммуноглобулина человека антирезус Rh0[D] производят на станциях переливания крови (Ивановской, Московской и др.). 1500 МЕ препарата соответствуют 300 мкг анти-D-иммуноглобулина.

Режим введения:

- оптимальная доза 50 мкг/кг на курс в виде однократной внутривенной инъекции или дробного внутримышечного введения в течение 2–5 дней;
- при концентрации гемоглобина в крови больного менее 100 г/л доза препарата составляет 25–40 мкг/кг на курс, при гемоглобине 100 г/л — 40–80–100 мкг/курс;
- повторные курсы применения препарата с интервалом 3–8 нед для поддержания количества тромбоцитов более 30 000/мм^3.

Количество тромбоцитов и уровень гемоглобина контролируют на 3–4-е сутки после начала воздействия. Отсутствие гематологического ответа на первый курс иммуноглобулина человека антирезус Rh0[D] не считают противопоказанием для проведения второго курса, так как 25% пациентов, не ответивших на лечение, достигают гематологического ответа при повторном введении препарата. Среди пациентов, резистентных к ГК, 64% достигают ремиссии после курса лечения препаратом. Значимое увеличение количества тромбоцитов отмечают через 48 ч после введения иммуноглобулина человека антирезус Rh0[D], поэтому его не рекомендуют применять в угрожающих жизни ситуациях.

Побочные реакции:

- гриппоподобный синдром (температура, озноб, головная боль);
- падение уровня гемоглобина и гематокрита вследствие гемолиза, подтверждаемого положительной пробой Кумбса.

Случаев инфицирования вирусами при применении препаратов анти-D-иммуноглобулина не зарегистрировано. Острые аллергические реакции маловероятны. Описаны IgE-опосредованные и вызванные иммунными комплексами аллергические реакции. У пациентов с дефицитом IgA аллергические реакции не описаны. Гемолиз обычно внесосудистый. В описанных немногочисленных случаях внутрисосудистого гемолиза хроническая почечная недостаточность не развивалась. Среднее снижение уровня гемоглобина составляет 5–20 г/л и бывает кратковременным (1–2 нед).

Применение иммуноглобулина человека антирезус Rh0[D] безопасно, удобно, дешево и эффективно у 79–90% пациентов с хронической ИТП, причем у детей больше, чем у взрослых.

Механизмы действия ГК, ВВИГ и иммуноглобулина человека антирезус Rh0[D] представлены в табл. 7.6.

Таблица 7.6. Механизм действия ГК, внутривенного иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения и иммуноглобулина человека антирезус Rh0[D]

Эффект	ГК	Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения	Иммуноглобулин человека антирезус Rh0[D]
Повышение резистентности капилляров	+	—	—
Блокада ретикулоэндотелия	□	+	+
Связывание антител с тромбоцитами	+	□	—
Нарушение связывания Fc-рецепторов	+	+	□
Угнетение Т-лимфоцитов	+	+	—
Синтез иммуноглобулинов	Повышается	Повышается	Норма/повышается
Продукция цитокинов	Повышается	Повышается	Норма

Интерферон альфа-2

Интерферон-альфа-2 могут применять при лечении пациентов с хронической ИТП, резистентных к ГК. Гематологический ответ достигается у 72% пациентов, в том числе у 33%, не ответивших на ГК.

Механизм действия при ИТП: подавление продукции аутоантител за счет ингибирующего эффекта интерферон-альфа-2b на выработку иммуноглобулинов В-лимфоцитами.

Режим введения: в дозе 0,5–2×106 ЕД, в зависимости от возраста, подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю (обычно понедельник–среда–пятница) в течение 1–1,5 мес. Гематологический ответ отмечают на 7–39-е сутки от начала лечения. При отсутствии гематологического ответа лечение прекращают, при наличии — продолжают до 3 мес. После окончания курса препарат либо отменяют, либо назначают в поддерживающей дозе с уменьшением кратности введения до 1–2 раз в неделю (подбирают индивидуально). При рецидиве заболевания (обычно через 2–8 нед после окончания применения) показан повторный курс, который имеет такую же эффективность. Длительность поддерживающего лечения интерфероном-альфа-2b при наличии гематологического ответа не определена.

Побочные эффекты: гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головная боль, миалгии), боль и покраснение в месте инъекции, печеночная токсичность, угнетение миелопоэза (при дозах, превышающих 2×106 ЕД), депрессии у подростков.

Для уменьшения степени выраженности побочных эффектов (гриппоподобный синдром) перед первыми введениями препарата рекомендуют профилактическое назначение парацетамола.

Даназол

Даназол представляет собой синтетический андроген со слабой вирилизирующей активностью и иммуномодулирующим действием (восстановление функции Т-супрессоров).

Механизм действия даназола при ИТП:

- модулирует экспрессию Fc-гамма-рецепторов на мононуклеарных фагоцитах и препятствует деструкции нагруженных антителами тромбоцитов;
- подавляет продукцию аутоантител;
- обладает синергизмом с глюкокортикоидами, способствует освобождению стероидов от связи с глобулинами и увеличивает их доступ к тканям.

Режим введения: в дозе 10–20 мг/кг в сутки внутрь (по 300–400 мг/м^2) в 2–3 приема в течение 3 мес и более для стабилизации эффекта.

Побочные эффекты: акне, гирсутизм, увеличение массы тела, печеночная токсичность.

Гематологический ответ происходит примерно у половины детей с хронической ИТП, в том числе у пациентов, резистентных к ГК. Эффективность лечения увеличивается после проведения спленэктомии. В большинстве случаев ответ неполный.

Винкристин

Применяют винкристин в дозе 0,02 мг/кг (максимально 2 мг) внутривенно, еженедельно, всего 4 введения.

Винбластин

Винбластин применяют в дозе 0,1 мг/кг (максимально 10 мг) внутривенно, еженедельно, всего 4 введения.

В случае эффективности воздействия винкристина и винбластина происходит быстрое увеличение количества тромбоцитов, часто до нормального уровня. Большинство детей нуждаются в повторных введениях препарата с 2–3-недельным интервалом для поддержания безопасного количества тромбоцитов. При отсутствии ответа на лечение в течение 4 нед дальнейшее использование препаратов не показано.

Полная гематологическая ремиссия в течение 0,5–4 лет описана приблизительно у 10% пациентов, транзиторный ответ — у половины.

Побочные эффекты: периферическая нейропатия, лейкопения, алопеция, запор, некрозы при попадании в подкожную клетчатку.

Циклофосфамид

Циклофосфамид (циклофосфан♠) применяют в качестве иммунодепрессанта. Гематологический ответ у пациентов с хронической ИТП во время лечения достигает 60–80% и сохраняется дольше по сравнению с другими препаратами. Полный гематологический ответ после окончания лечения происходит в 20–40% случаев. Лучшие результаты показаны у спленэктомированных пациентов с малой длительностью заболевания.

Механизм действия — подавление пролиферации лимфоцитарных клонов, участвующих в иммунном ответе.

Режим введения: в дозе 1–2 мк/кг в сутки, принимают внутрь. Гематологический ответ достигают через 2–10 нед от начала курса.

Побочные эффекты: угнетение миелопоэза, алопеция, печеночная токсичность, геморрагический цистит, лейкемия (отдаленное осложнение).

Азатиоприн

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями азатиоприн применяют в качестве иммунодепрессанта. Увеличение числа тромбоцитов отмечают у 50% пациентов с ИТП, а полный гематологический ответ — у 10–20%.

Режим введения: в дозе 1–5 мг/кг в сутки (по 200–400 мг). До достижения максимального ответа продолжительность лечения может составлять 3–6 мес. Поскольку после окончания применения препарата заболевание рецидивирует, необходимо поддерживающее лечение.

Побочные эффекты: анорексия, тошнота, рвота, умеренная нейтропения, лимфомы (отдаленное осложнение).

Преимущество данного препарата у детей заключается в более низкой частоте развития опухолей по сравнению с циклофосфамидом (циклофосфаном♠).

Циклоспорин

Циклоспорин — нестероидный иммуносупрессант, вызывающий угнетение клеточного иммунитета. Препарат действует на активированные Т-лимфоциты–эффекторы, подавляя продукцию цитокинов (интерлейкина-2, интерферона-гамма, фактора некроза опухоли).

Режим введения: принимают внутрь в дозе 5 мг/кг в сутки в течение нескольких месяцев. Гематологический ответ наблюдают через 2–4 нед от начала приема в виде некоторой стабилизации клинико-гематологических показателей, снижения уровня антитромбоцитарных антител. Рецидивы заболевания возникают сразу после отмены препарата.

Побочные эффекты: гипомагниемия, артериальная гипертензия, печеночная и почечная токсичность, вторичные опухоли (отдаленные осложнения). Серьезность побочных эффектов и неубедительный эффект, вызываемый применением циклоспорина, делает его применение при ИТП нежелательным.

Переливание тромбоцитов

Проведение переливания тромбоцитов показано в случае развития неврологической симптоматики, указывающей на возможность внутричерепных кровоизлияний, а также при проведении оперативных вмешательств у пациентов с глубокой тромбоцитопенией, резистентных к консервативному лечению. Хотя продолжительность жизни кровяных пластинок невелика, переливание

тромбоцитов может оказать временный гемостатический эффект. При этом опасность увеличения продолжительности ИТП вследствие риска сенсибилизации только теоретическая. Переливание тромбоцитов применяют у пациентов с ИТП высокого риска с положительным клиническим эффектом. Переливание тромбоконцентрата осуществляют дробно по 1–2 дозы/ч или по 6–8 доз каждые 4–6 ч до достижения клинико-гематологического ответа. Эффект переливания усиливают предварительным введением ВВИГ.

Спленэктомия

При отсутствии эффекта от консервативного лечения, существовании глубокой тромбоцитопении, геморрагического синдрома и угрозы развития опасных для жизни кровотечений больным показано проведение спленэктомии. Вопрос об операции решают индивидуально в каждом случае.

Показания к спленэктомии:

- тяжелая острая ИТП с наличием жизнеугрожающих кровотечений при отсутствии ответа на медикаментозное воздействие;
- длительность заболевания больше 12 мес, тромбоцитопения менее 10 000/мм^3 и кровотечения в анамнезе;
- хроническая ИТП с признаками кровоточивости и постоянным уровнем тромбоцитов менее 30 000/мм^3 при отсутствии ответа на лечение в течение нескольких лет.

У ведущих активный образ жизни, часто травмирующихся пациентов спленэктомия может быть произведена ранее.

Вследствие риска развития генерализованных инфекций после операции, спленэктомию проводят только при наличии четких показаний. Операция редко бывает необходима в течение 2 лет с момента постановки диагноза, так как тромбоцитопению больные хорошо переносят, и ее легко контролируют благодаря применению ГК и ВВИГ. Спонтанное восстановление количества тромбоцитов может наступить через 4–5 лет, следовательно, необходим очень осторожный подход к выполнению операции. У детей с хронической ИТП случаи спонтанной ремиссии отмечают в 10–30% случаев через несколько месяцев или лет после постановки диагноза, у взрослых — очень редко.

Подготовка к спленэктомии включает назначение ГК, ВВИГ или иммуноглобулина человека антирезус Rh0[D]. ГК назначают в полной дозе за сутки до операции, в день ее проведения и в течение нескольких дней после нее, так как большинство пациентов имеют надпочечниковую недостаточность вследствие предыдущего их применения. При возникновении активного кровотечения непосредственно перед операцией может потребоваться переливание тромбоцитов и эритромассы, а также введение метилпреднизолона в дозе 500 мг/м^2 в сутки. Перед плановой операцией обязательно УЗИ органов брюшной полости для обнаружения дополнительных селезенок (15% случаев), а в спорных случаях — радиоизотопное сканирование.

Полное и длительное восстановление количества тромбоцитов после спленэктомии встречают приблизительно у 50% пациентов. Хорошим прогностическим признаком считают ответ на прием ГК и ВВИГ до операции (эффективность спленэктомии в 80–90%), а также отсутствие антитромбоцитарных антител после ее проведения. 25% детей, перенесших спленэктомию, не достигают клинико-гематологического ответа и нуждаются в дальнейшем лечении.

Предпочтительно выполнение операции лапароскопическим методом (возможно у 90% пациентов). Он позволяет уменьшить объем оперативного вмешательства, уровень операционной кровопотери, обеспечить пациенту более быстрое возвращение к активной жизни и сократить сроки госпитализации. Послеоперационный рубец при этом имеет длину около 1 см и не вызывает дискомфорта.

Случаи смертельного исхода от бактериальных инфекций в позднем послеоперационном периоде, особенно у детей, перенесших спленэктомию в возрасте до 5 лет, составляют 1:300 больных в год. Большинство из них происходит в течение 2 лет после операции. Основной причиной считают пневмококковую и менингококковую инфекцию, которая развивается по типу молниеносного сепсиса с ДВС крови и кровоизлияниями в надпочечники. Именно поэтому не позднее чем за 2 нед до операции рекомендовано введение вакцины (пневмококковой, менингококковой и против *Haemophilus influenzae*) и длительный, не менее 2 лет, профилактический прием бензилпенициллина после спленэктомии. Некоторые авторы предлагают ограничиться введением бензатина бензилпенициллин+бензилпенициллин прокаина (бициллина-5♠) ежемесячно в течение 6 мес после операции.

Возможной альтернативой спленэктомии служит эндоваскулярная окклюзия селезенки, проведение которой возможно и у пациентов с глубокой тромбоцитопенией. Для достижения стойкого клинико-гематологического эффекта необходимо поэтапное выключение 90–95% паренхимы органа. Иммунологическая реактивность организма после проведения эндоваскулярной окклюзии селезенки сохраняется за счет функционирования 2–5% селезеночной ткани, обеспечивающих кровоснабжение за счет коллатералей, что важно в педиатрической практике. Возможно использование проксимальной эндоваскулярной окклюзии селезенки за несколько дней до спленэктомии с целью уменьшения риска операции.

Плазмаферез

У пациентов с персистирующей тромбоцитопенией и жизнеугрожающими кровотечениями, несмотря на медикаментозное вмешательство и проведение спленэктомии, возможно использование реинфузии плазмы, пропущенной через колонки с протеином А для быстрого удаления антитромбоцитарных антител.

У пациентов с тяжелой ИТП при этом ускоряется элиминация циркулирующего антитромбоцитарного фактора.

Лечение детей с жизнеугрожающими кровотечениями:

- переливания тромбоцитов;
- метилпреднизолон по 500 мг/м^2 в сутки внутривенно в три введения;
- внутривенно иммуноглобулин человека нормальный по 2 г/кг на курс;
- немедленная спленэктомия.

Данные мероприятия могут быть произведены по отдельности или в комбинации в зависимости от степени тяжести и ответа на лечение.

Прогноз

Прогноз у детей с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой:

- у 70–80% пациентов ремиссия наступает в течение 6 мес, у 50% — в течение 1 мес от начала заболевания;
- наступление спонтанной ремиссии после года заболевания нехарактерно, но может быть отмечено даже через несколько лет;
- течение заболевания не зависит от пола, степени тяжести инициального состояния и обнаружения эозинофилии в костном мозге;
- при обнаружении причины ИТП прогноз зависит от ее устранения;
- состояние приблизительно 50–60% пациентов с хронической ИТП стабилизируется без какого-либо лечения и спленэктомии.

Глава 8

Ювенильный ревматоидный артрит

Синонимы

В зависимости от вида классификации заболевание имеет следующие названия: юношеский артрит (МКБ-10), ювенильный идиопатический артрит (ILAR), ювенильный хронический артрит (EULAR), ювенильный ревматоидный артрит (ACR).

Определение

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — артрит неустановленной причины, длительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов.

Коды по МКБ-10

- M08. Юношеский артрит.
- M08.0. Юношеский (ювенильный) ревматоидный артрит (серопозитивный или серонегативный).
- M08.1. Юношеский (ювенильный) анкилозирующий спондилит.
- M08.2. Юношеский (ювенильный) артрит с системным началом.
- M08.3. Юношеский (ювенильный) полиартрит (серонегативный).
- M08.4. Пауциартикулярный юношеский (ювенильный) артрит.
- M08.8. Другие ювенильные артриты.
- M08.9. Юношеский артрит неуточненный.

Эпидемиология

Заболеваемость ЮРА составляет от 2 до 16 человек на 100 000 детского населения в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮРА в разных странах от 0,05 до 0,6%. Распространенность ЮРА у детей до 18 лет на территории Российской Федерации 62,3 на 100 000, первичная заболеваемость — 16,2 на 100 000. У подростков распространенность ЮРА 116,4 на 100 000 (у детей до 14 лет — 45,8 на 100 000), первичная заболеваемость — 28,3

на 100 000 (у детей до 14 лет — 12,6 на 100 000). Чаще ревматоидным артритом болеют девочки. Смертность составляет 0,5–1%.

Классификация

Используют три классификации заболевания: классификация ЮРА Американской коллегии ревматологов (ACR), классификация ювенильного хронического артрита Европейской лиги против ревматизма (EULAR), классификация ювенильного идиопатического артрита Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR), которые представлены в табл. 8.1. Сравнительная характеристика всех классификационных критериев представлена в табл. 8.2.

Таблица 8.1. Классификации ювенильных артритов

Классификация Американской коллегии ревматологов	Классификация Европейской лиги против ревматизма	Классификация Международной лиги ревматологических ассоциаций
Ювенильный ревматоидный артрит системный; ювенильный ревматоидный артрит полиартикулярный (серопозитивный, серонегативный); ювенильный ревматоидный артрит олигоартикулярный	Ювенильный хронический артрит системный; ювенильный хронический артрит полиартикулярный; ювенильный ревматоидный артрит (серопозитивный); ювенильный хронический артрит олигоартикулярный; ювенильный псориатический артрит; ювенильный анкилозирующий спондилит	Ювенильный идиопатический артрит системный; ювенильный идиопатический артрит полиартикулярный (серонегативный); ювенильный идиопатический артрит полиартикулярный (серопозитивный); ювенильный идиопатический артрит олигоартикулярный: (персистирующий, прогрессирующий); псориатический артрит; энтезитный артрит; другие артриты

Классификация ILAR нуждается в доработке, так как 20% детей с артритом либо не удовлетворяют критериям ни одной категории, либо удовлетворяют критериям больше, чем одной категории. Каждый врач, наблюдающий детей с артритом, должен понимать, что ЮРА — это гетерогенное заболевание, которое нуждается в ранней диагностике и назначении адекватной терапии еще до развития деструкции суставов и инвалидизации ребенка.

Этиология

Этиология ЮРА изучена недостаточно. ЮРА — заболевание с полигенным типом наследования. Маркерами риска развития ЮРА считаются антигены A2, B27, реже — B35, DR5, DR8. Инфекция служит триггерным фактором.

Развитие ЮРА связывают с перенесенной ОРВИ, кишечными инфекциями, инфицированием хламидиями, микоплазма-

Таблица 8.2. Классификационные критерии ювенильных артритов

Критерии	Классификация Американской коллегии ревматологов (учитывают клинические критерии, дебют и течение)	Классификация Европейской лиги против ревматизма (учитывают клинические и серологические критерии, дебют)	Классификация Международной лиги ревматологических ассоциаций (учитывают клинические и серологические критерии, дебют и течение)
Количество вариантов дебюта	3	6	7
Количество подтипов течения	9	—	2
Возраст дебюта артрита	16 лет	16 лет	16 лет
Длительность артрита	6 нед	3 мес	6 нед
Включение ювенильного анкилозирующего спондилита	Нет	Да	Да
Включение ювенильного псориатического артрита	Нет	Да	Да
Включение воспалительных заболеваний кишечника	Нет	Да	Да
Включение реактивного артрита	Нет	Нет	Нет
Исключение всех других болезней	На	Да	Да

ми, β-гемолитическим стрептококком, а также с перинатальным инфицированием вирусом гриппа $A_2H_2N_2$, а также парвовирусом B_{19}, вирусами Коксаки и Эпштейна–Барр. Известны случаи, когда ЮРА развивался после вакцинации против кори, краснухи, паротита, гепатита В.

Патогенез

Ревматоидный артрит характеризуется первично хроническим течением с последующей деструкцией суставного хряща и кости. В основе развития болезни лежит активация клеточного и гуморального звена иммунитета. Чужеродный антиген поглощается и перерабатывается антигенпрезентующими клетками (дендритными, макрофагами и др.), которые презентируют его (или информацию о нем) Т-лимфоцитам. Взаимодействие антигенпрезентирующей клетки с $CD4^+$ лимфоцитами стимулирует синтез ими цитокинов. Интерлейкин-2 (ИЛ-2), вырабатываемый при активации Т-хелперов 1-го типа, взаимодействует со специфическими ИЛ-2-рецепторами на различных клетках иммунной системы. Это вызывает клональную экспансию Т-лимфоцитов и

стимулирует рост В-лимфоцитов, что приводит к массированному синтезу IgG плазматическими клетками, повышению активности естественных киллеров и активирует макрофаги. Интерлейкин-4 (ИЛ-4), синтезируемый Т-хелперами 2-го типа, вызывает активацию гуморального звена иммунитета (синтез антител), стимуляцию эозинофилов и тучных клеток.

Активированные макрофаги и синовиоциты продуцируют провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-8), гранулоцито-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИЛ-6. ИЛ-1 и ФНО-α стимулируют пролиферацию синовиоцитов и остеокластов, усиливают синтез простагландинов, коллагеназы и стромелизина клетками синовиальной оболочки, хондроцитами и остеобластами, а также индуцируют синтез других цитокинов клетками синовиальной мембраны, в частности ИЛ-6 и ИЛ-8. ИЛ-8 усиливает хемотаксис и активирует полиморфноядерные лейкоциты.

Активированные макрофаги, фибробласты и активно пролиферирующие синовиальные клетки вызывают формирование паннуса. Активированные лейкоциты вырабатывают большое количество протеолитических ферментов, что поддерживает воспаление и усиливает процесс резорбции хряща и кости.

Клиническая картина

Выделяют несколько вариантов течения ЮРА: системный, полиартикулярный, олигоартикулярный.

Системный вариант течения

Системный вариант встречается в 10–20% случаев (рис. 8.1, см. цв. вклейку). Развивается в любом возрасте. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой. Диагноз устанавливают при наличии артрита, лихорадки (или предшествующей документированной лихорадки) в течение 2 нед в сочетании с двумя и более ниже перечисленными признаками:

- сыпь;
- серозит;
- генерализованная лимфаденопатия;
- гепатомегалия и/или спленомегалия.

Течение заболевания острое или подострое.

Лихорадка — фебрильная или гектическая, с подъемами температуры преимущественно в утренние часы, часто сопровождается ознобом. При снижении температуры возникают проливные поты.

Сыпь пятнистого и/или пятнисто-папулезного характера, линейная, не сопровождается зудом, не стойкая, усиливается на высоте лихорадки, локализуется преимущественно в области суставов, на лице, на боковых поверхностях туловища, ягодицах и конечностях (рис. 8-2, 8-3, см. цв. вклейку). В ряде случаев сыпь может быть уртикарной или геморрагической.

Поражение внутренних органов

Миоперикардит характеризуется болями в области сердца, в левом плече, в левой лопатке. Перикардит проявляется болями в эпигастральной области, чувством нехватки воздуха, сердцебиением. Появляются признаки сердечной недостаточности — расширение границ сердца, тахикардия, приглушение тонов, цианоз, акроцианоз. Возможен шум трения перикарда. При рецидивирующем перикардите развивается прогрессирующий фиброз с формированием «панцирного» сердца.

Пневмонит или плевропневмонит характеризуется чувством нехватки воздуха, сухим или влажным непродуктивным кашлем. Появляются признаки дыхательной недостаточности — одышка с участием вспомогательной мускулатуры, крыльев носа, цианоз, акроцианоз. Выслушивают обильные мелкопузырчатые хрипы и крепитацию в нижних отделах легких. Возможно развитие фиброзирующего альвеолита, характеризующегося несоответствием выраженности одышки скудным физикальным данным.

Полисерозит проявляется перикардитом, плевритом, реже перигепатитом, перисплeнитом, серозным перитонитом. Поражение брюшины сопровождается болями в животе различного характера. При ЮРА полисерозит характеризуется небольшим количеством жидкости в серозных полостях.

Васкулит характеризуется появлением ладонного, реже подошвенного, капиллярита, локальных ангионевротических отеков (чаще в области кисти), появлением цианотичной окраски проксимальных отделов верхних и нижних конечностей (ладоней, стоп) и мраморности кожных покровов.

Лимфаденопатия. Лимфатические узлы, как правило, подвижные, безболезненные, не спаянные между собой или с подлежащими тканями, мягко- или плотноэластической консистенции. Выявляют увеличение лимфатических узлов практически всех групп.

Гепатоспленомегалия характеризуется увеличением печени и селезенки с ровными плотноэластическими краями.

Системный вариант ЮРА может протекать с олиго-, полиартритом или с отсроченным суставным синдромом.

При **системном варианте с олигоартритом или отсроченным суставным синдромом** артрит чаще симметричный. Поражаются преимущественно крупные суставы (коленные, тазобедренные, голеностопные). Преобладают экссудативные изменения, в более поздние сроки развиваются деформации и контрактуры (рис. 8.4, см. цв. вклейку). Практически у всех больных в среднем на 4-м году болезни (а иногда и раньше) развивается коксит с последующим асептическим некрозом головок бедренных костей (рис. 8.5). В ряде случаев суставной синдром отсроченный и развивается через несколько месяцев, а иногда и лет после дебюта системных проявлений. Ребенка беспокоят артралгии и миалгии, усиливающиеся на высоте лихорадки.

Рис. 8.5. Компьютерная томография тазобедренных суставов

При **системном варианте с полиартритом** с начала болезни формируется полиартикулярный или генерализованный суставной синдром с поражением шейного отдела позвоночника, преобладанием пролиферативно-экссудативных изменений в суставах, быстрым развитием стойких деформаций и контрактур, амиотрофии, гипотрофии (рис. 8.6, см. цв. вклейку; 8.7).

Осложнения:

- сердечно-легочная недостаточность;
- амилоидоз;
- задержка роста (особенно выражена при начале заболевания в раннем детском возрасте и полиартикулярном суставном синдроме);
- инфекционные осложнения (сепсис, генерализованная вирусная инфекция);
- синдром активации макрофагов.

Синдром активации макрофагов (или гемафагоцитарный синдром) характеризуется гектической лихорадкой, полиорганной недостаточностью, нарушением сознания, комой, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, геморрагической сыпью, кровоточивостью слизистых оболочек, тромбоцитопенией, повышением содержания фибриногена и продуктов деградации фибрина (ранний доклинический признак), снижением уровня факторов свертывая крови (II, VII, X), лейкопенией, снижением СОЭ, повышением уровня триглицеридов, активности трансаминаз. В пунктате костного мозга обнаруживают большое количество макрофагов, фагоцитирующих гемопоэтические клетки. Развитие

Рис. 8.7. Компьютерная томография коленных суставов

синдрома активации макрофагов могут спровоцировать бактериальная, вирусная (цитомегаловирус, вирус герпеса) инфекции, лекарственные препараты (НПВП, соли золота и др.). При развитии синдрома активации макрофагов возможен летальный исход.

Полиартикулярный вариант течения

Равивается в 30–40% случаев. Во всех классификациях в зависимости от наличия или отсутствия ревматоидного фактора этот вариант заболевания разделяется на два подтипа: серопозитивный и серонегативный.

Серопозитивный подтип составляет около 30% случаев. Развивается в возрасте 8–15 лет. Чаще болеют девочки (80%). Этот вариант расценивают как ревматоидный артрит взрослых с ранним началом. Течение заболевания подострое.

Суставной синдром характеризуется симметричным полиартритом с поражением коленных, лучезапястных, голеностопных, мелких суставов кистей и стоп (рис. 8.8, см. цв. вклейку). Структурные изменения в суставах развиваются в течение первых 6 мес болезни с формированием анкилозов в мелких костях запястья уже к концу первого года болезни (рис. 8.9, см. цв. вклейку). У 50% пациентов развивается деструктивный артрит.

Серонегативный подтип составляет менее 10% случаев. Развивается в возрасте от 1–15 лет. Чаще болеют девочки (90%). Течение заболевания подострое или хроническое.

Суставной синдром характеризуется симметричным поражением крупных и мелких суставов, височно-нижнечелюстного

сустава и шейного отдела позвоночника. Течение артрита относительно доброкачественное, у 10% пациентов развиваются тяжелые деструктивные изменения в тазобедренных и височно-нижнечелюстных суставах. Существует риск развития увеита.

В ряде случаев заболевание сопровождается субфебрильной лихорадкой и лимфаденопатией.

Осложнения:

- сгибательные контрактуры в суставах;
- тяжелая инвалидизация (особенно при раннем начале);
- задержка роста (при раннем начале заболевания и высокой активности ЮРА).

Олигоартикулярный вариант течения

Развивается в 50% случаев. По классификации Международной лиги ревматологических ассоциаций, олигоартрит может быть персистирующим и прогрессирующим. Персистирующий олигоартрит — поражено до четырех суставов; прогрессирующий олигоартрит —увеличение количества пораженных суставов после 6 мес болезни. Для характеристики артрита используют следующие критерии: возраст начала, характер артирта (вовлечены суставы верхних или нижних конечностей, крупные или мелкие суставы, артрит симметричный или асимметричный), наличие АНФ, развитие увеита.

Согласно критериям Американской коллегии ревматологов, олигоартикулярный вариант разделяют на 3 подтипа.

Подтип с ранним началом (50% случаев) развивается в возрасте от 1 года до 5 лет. Встречается преимущественно у девочек (85%). Характерно поражение коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных суставов, часто асимметричное. У 25% больных течение суставного синдрома агрессивное с развитием деструкции. Иридоциклит возникает у 30–50% больных.

Подтип с поздним началом (10–15% случаев) чаще всего относят к дебюту юношеского анкилозирующего спондилита. Развивается в возрасте 8–15 лет. Болеют преимущественно мальчики (90%). Суставной синдром асимметричный. Поражаются суставы преимущественно нижних конечностей (пяточные области, суставы стоп, тазобедренные суставы), а также илеосакральные сочленения, поясничный отдел позвоночника. Развиваются энтезопатии. Течение очень агрессивное, у больных быстро развиваются деструктивные изменения (особенно в тазобедренных суставах) и инвалидизация. У 5–10% развивается острый иридоциклит.

Подтип, **встречающийся среди всех возрастных групп**, характеризуется началом в возрасте 6 лет. Чаще болеют девочки. Суставной синдром протекает, как правило, доброкачественно, с нетяжелыми энтезопатиями, без деструктивных изменений в суставах.

Осложнения:

- асимметрия роста конечностей в длину;
- осложнения увеита (катаракта, глаукома, слепота);

- инвалидизация (по состоянию опорно-двигательного аппарата, глаз).

В классификации ILAR различают еще три категории ЮРА.

Энтезитный артрит

Артрит, который сочетается с энтезитом или артрит с двумя и более критериями: боли в илеосакральных сочленениях; боли в позвоночнике воспалительного характера; наличие HLA B27; наличие в семейном анамнезе переднего увеита с болевым синдромом, спондилоартропатий или воспалительного заболевания кишечника; передний увеит, ассоциированный с болевым синдромом, покраснением глазного яблока или светобоязнью. Для характеристики артрита используют возраст начала, локализацию артрита (поражены мелкие или крупные суставы), характер артрита (аксиальный, симметричный или прогрессирует в полиартрит).

Псориатический артрит

Диагноз устанавливают у детей с псориазом и артритом; детей с артритом и семейным анамнезом, отягощенным по псориазу у родственников первой линии родства, с дактилитом и другими поражениями ногтевой пластинки. Для характеристики артрита используют критерии: возраст начала, характер артрита (симметричный или асимметричный), течение артрита (олиго- или полиартрит), наличие АНФ, увеита.

Диагностика

Лабораторная диагностика

Для **системного варианта ЮРА** характерен нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево вплоть до миелоцитов, повышение СОЭ до 50–80 мм/ч, гипохромная анемия, тромбоцитоз, повышение концентрации С-реактивного белка, IgM и IgG в сыворотке крови.

Для **полиартикулярного варианта** характерны гипохромная анемия, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, СОЭ выше 40 мм/ч. Иногда определяется АНФ в невысоком титре. Ревматоидный фактор положительный при серопозитивном варианте ЮРА, отрицательный — при серонегативном варианте. Повышены сывороточные концентрации IgM, IgG, С-реактивный белок. Серопозитивный вариант ЮРА ассоциируется с HLA DR4 антигеном.

При **олигоартикулярном варианте с ранним началом** могут быть воспалительные изменения показателей крови. У части больных лабораторные показатели в пределах нормы. У 80% больных выявляют положительный АНФ в сыворотке крови, ревматоидный фактор отрицательный, высока частота обнаружения HLA A2.

При **олигоартикулярном варианте с поздним началом** в клиническом анализе крови выявляют гипохромную анемию, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ более 40 мм/ч. Иногда обнаруживают положительный АНФ в невысоком титре, ревматоидный фактор отрицательный. Повышены сывороточные концентрации IgM, IgG, С-реактивного белка. Высока частота обнаружения HLA B27.

Определение степени активности заболевания по лабораторным показателям (Насонова В.А., Бунчук Н.В., 1997):

- 0 степень — СОЭ до 12 мм/ч, С-реактивный белок не определяется;
- I степень — СОЭ 13–20 мм/ч, С-реактивный белок слабоположительный («+»);
- II степень — СОЭ 21–39 мм/ч, С-реактивный белок положительный («++»);
- III степень — СОЭ 40 мм/ч и более, С-реактивный белок резко положительный («+++», «++++»).

Инструментальные методы

ЭКГ. Миоперикардит — признаки перегрузки левых и/или правых отделов сердца, нарушение коронарного кровообращения, повышение давления в системе легочной артерии.

ЭхоКГ — дилатация левого желудочка, снижение фракции выброса левого желудочка, гипокинезия задней стенки левого желудочка и/или межжелудочковой перегородки; признаки относительной недостаточности митрального и/или трикуспидального клапанов, повышение давления в легочной артерии; при перикардите — сепарация листков перикарда, наличие свободной жидкости.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки — увеличение размеров сердца за счет левых отделов (реже тотальное), увеличение кардио-торакального индекса, усиление сосудисто-интерстициального рисунка легких пятнисто-ячеистого характера, очаговые тени. При фиброзирующем альвеолите на ранних стадиях выявляют усиление и деформацию легочного рисунка, при прогрессировании — тяжистые уплотнения, ячеистые просветления, картина «сотового» легкого.

Рентгенологическое исследование суставов

Стадии анатомических изменений (по Штейнброккеру):

- I стадия — эпифизарный остеопороз;
- II стадия — эпифизарный остеопороз, разволокнение хряща, сужение суставной щели, единичные эрозии;
- III стадия — деструкция хряща и кости, формирование костно-хрящевых эрозий, подвывихи в суставах;
- IV стадия — критерии III стадии + фиброзный или костный анкилоз.

Функциональный класс (по Штейнброккеру):

- I класс: функциональная способность суставов и возможность к самообслуживанию сохранены.

- II класс: функциональная способность суставов частично утрачена, возможность к самообслуживанию сохранена.
- III класс: функциональная способность суставов и способность к самообслуживанию частично утрачены.
- IV класс: функциональная способность суставов и способность к самообслуживанию утрачены полностью.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ЮРА и других заболеваний представлена в табл. 8.3.

Пример формулировки диагноза

В диагноз выносят вариант ЮРА, степень активности, позитивность (или негативность) по ревматоидному фактору, анатомический класс, функциональный класс, а также осложнения заболевания и осложнения терапии.

Лечение

Немедикаментозное лечение

Режим

В периоды обострения заболевания следует ограничивать двигательный режим ребенка. Полная иммобилизация суставов с наложением лангет противопоказана — это способствует развитию контрактур, атрофии мышечной ткани, усугублению остеопороза, быстрому развитию анкилоза. Физические упражнения способствуют сохранению функциональной активности суставов. Полезны езда на велосипеде, плавание, прогулки. Нежелательны бег, прыжки, активные игры. Рекомендуется сохранять прямую осанку при ходьбе и сидении, спать на жестком матрасе и тонкой подушке. Исключить психоэмоциональные нагрузки, пребывание на солнце.

Диета

У больных с синдромом Кушинга целесообразно ограничение потребления углеводов и жиров. Предпочтительны белковая диета, употребление пищи с повышенным содержанием кальция и витамина D (для профилактики остеопороза).

Лечебная физкультура (ЛФК)

Важнейший компонент лечения юношеского артрита. Необходимы ежедневные упражнения для увеличения объема движений в суставах, устранения сгибательных контрактур, восстановления мышечной массы. При поражении тазобедренных суставов — тракционные процедуры на пораженную конечность после предварительной консультации ортопеда, хождение

Таблица 8.3. Дифференциальная диагностика ювенильного ревматоидного артрита

Заболевание	Особенности суставного синдрома	Примечания
Острая ревматическая лихорадка	Полиартралгии без видимых изменений в суставах; при ревматическом артрите симметричное поражение крупных суставов нижних конечностей без деформаций, носит мигрирующий характер, быстро купируется на фоне противовоспалительной терапии НПВП и ГК; развивается через 1,5–2 нед после острой стрептококковой инфекции	
Реактивные артриты	Развиваются через 1,5–2 нед после перенесенных инфекционных заболеваний мочеполовых органов, вызванных хламидиями, или диареи, вызванной йерсиниями, сальмонеллами, шигеллами; асимметричное поражение суставов, чаще нижних конечностей: коленных, голеностопных, мелких суставов стоп; развитие одностороннего сакроилеита, тендовагинита пяточного сухожилия и подошвенного фасциита, периоститов пяточных бугров	Йерсиниоз может протекать с лихорадкой, сыпью, артралгиями, артритом, высокими лабораторными показателями активности и может быть «маской» системного варианта ювенильного ревматоидного артрита; для йерсиниоза характерно шелушение кожи ладоней и стоп; симптомокомплекс, включающий уретрит, конъюнктивит, артрит, поражение кожи и слизистых оболочек (дистрофия ногтей с кератозом, кератодермия на подошвах и ладонях), наличие HLA-B27, получил название болезнь Рейтера
Септический артрит	Начинается остро; чаще протекает как моноартрит, с выраженной интоксикацией, повышением температуры, острофазовых показателей воспаления, что не характерно для олигоартрита с ранним началом	
Псориатический артрит	Асимметричный олиго- или полиартрит с поражением дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп или крупных суставов (коленных, голеностопных); развивается тяжелый деструктивный (мутилирующий) артрит с резорбцией костной ткани, анкилозами; сакроилеит и спондилоартрит в сочетании с поражением периферических суставов	Имеются типичные псориатические изменения кожных покровов и ногтей

Таблица 8.3. *Продолжение*

Заболевание	Особенности суставного синдрома	Примечания
Ювенильный анкилозирующий спондилит	Поражение суставов нижних конечностей (тазобедренных и коленных)	Характерно наличие HLA B27, энтезопатий; симптомы поражения позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений появляются обычно спустя несколько лет; характерна прогрессирующая деструкция хряща с анкилозированием илеосакрального сочленения
СКВ	В начальный период болезни возникают полиартралгии летучего характера и несимметричное поражение суставов; в разгар болезни — симметричное поражение суставов, не сопровождающееся эрозиями и стойкими деформациями, утренней скованностью	Подтверждается наличием типичной эритемы лица, полисерозита (чаще плеврита), нефрита, поражения ЦНС, лейкопении и тромбоцитопении, волчаночного антикоагулянта, АНФ, антител к ДНК, антифосфолипидных антител
Системная склеродермия (ССД)	Артралгии, переходящие в подострый или хронический артрит, суставы поражаются симметрично; в процесс вовлекаются мелкие суставы кистей и лучезапястные суставы с минимальными экссудативными проявлениями, но выраженным уплотнением мягких тканей, развитием сгибательных контрактур, подвывихами	Сочетается с характерными кожными и рентгенологическими изменениями
Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна–Геноха)	Артралгии или артрит, суставной синдром нестойкий	Полиморфная, преимущественно геморрагическая сыпь на нижних конечностях, крупных суставах, ягодицах; сочетается с абдоминальным и почечным синдромом
Хронический язвенный колит и болезнь Крона (БК)	Периферический асимметричный артрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей; спондилит, сакроилеит; связан с активностью основного заболевания	Высокая частота обнаружения HLA B27

Таблица 8.3. *Продолжение*

Заболевание	Особенности суставного синдрома	Примечания
Туберкулез	Выраженные артралгии, поражение позвоночника, односторонний гонит, коксит; развиваются диффузный остеопороз, краевые дефекты костей, редко ограниченная костная полость с наличием секвестра; разрушение суставных концов костей, их смещение и подвывихи; также различают реактивный полиартрит, развивающийся на фоне висцерального туберкулеза; характерно поражение мелких суставов	Сочетается с положительными туберкулиновыми пробами
Болезнь Лайма (системный клещевой боррелиоз)	Моно-, олиго-, симметричный полиартрит; возможно развитие эрозий хряща и костей	Сочетается с клещевой эритемой, поражением нервной системы, сердца
Вирусные артриты	Суставной синдром кратковременный, полностью обратимый	Встречаются при остром вирусном гепатите, краснухе, эпидемическом паротите, оспе, арбовирусной инфекции, инфекционном мононуклеозе и др.
Гипертрофическая остеоартропатия (синдром Мари–Бамбергера)	Дефигурация пальцев в виде «барабанных палочек», гипертрофические периоститы длинных трубчатых костей, артралгии или артриты с выпотом в полость суставов; симметричное поражение дистальных суставов верхних и нижних конечностей (запястья, предплюсны, коленных суставов)	Встречается при туберкулезе, фиброзирующем альвеолите, раке легкого, саркоидозе
Гемофилия	Сопровождается кровоизлияниями в суставы с последующей воспалительной реакцией и выпотом; поражаются коленные суставы, реже локтевые и голеностопные, лучезапястные, плечевые и тазобедренные; сравнительно редко — суставы кистей, стоп и межпозвонковые суставы	Начинается в раннем детском возрасте
Лейкозы	Оссалгии, летучие артралгии, несимметричный артрит с резкими постоянными болями в суставах, экссудативным компонентом и болевыми контрактурами	Необходимо исключить при системных вариантах ювенильного ревматоидного артрита

Таблица 8.3. *Окончание*

Заболевание	Особенности суставного синдрома	Примечания
Неопластические процессы (нейробластома, саркома, остеоидная остеома, метастазы при лейкозах)	Могут сопровождаться миалгиями, оссалгиями, артралгиями, моноартритом; характерен выраженный болевой синдром в периартикулярных областях, тяжелое общее состояние, не коррелирующее с активностью артрита	Сочетается с типичными гематологическими и рентгенологическими изменениями
Гипотиреоз	Артралгии с небольшим отеком мягких тканей и невоспалительным выпотом в полость сустава; поражаются коленные, голеностопные суставы и суставы кистей, может развиться симптом запястного канала	Характерны нарушения формирования скелета, замедление роста длинных трубчатых костей и окостенения, остеопороз, мышечная слабость, миалгии

на костылях. В период развития коксита и асептического некроза тазобедренных суставов передвижение больного без костылей противопоказано. Лечебную физкультуру проводят в соответствии с индивидуальными возможностями больного.

Ортопедическая коррекция

Статические ортезы типа шин, лонгет, стелек и динамические отрезы в виде легких съемных аппаратов. Для статических ортезов необходима прерывистость иммобилизации — их следует носить или надевать в свободное от занятий время и в течение дня обязательно снимать для стимуляции мышечной системы во время физических упражнений, занятий, трудотерапии, туалета. При выраженном остеопорозе в грудном и поясничном отделах позвоночника — ношение корсета или реклинирующей системы; при поражении суставов шейного отдела позвоночника — головодержателя (мягкого, жесткого).

Медикаментозное лечение

Для лечения юношеского артрита используется несколько групп препаратов: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ГК, иммунодепрессанты и биологические агенты, полученные генно-инженерным путем. Применение НПВП и ГК способствует быстрому уменьшению боли и воспаления в суставах, улучшению функции, но не предотвращает прогрессирования деструкции суставов и инвалидизации больных. Иммуносупрессивная и биологическая терапия приостанавливает развитие деструкции и инвалидизации пациентов.

Лечение системного ювенильного ревматоидного артрита

- Пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10–30 мг/кг массы тела на введение в течение 3 последовательных дней. Показания — тяжелые и опасные для жизни системные проявления (кардит, пневмонит, васкулит), развитие осложнений ЮА гемофагоцитарный синдром). Наличие лихорадки, сыпи, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии не являются показанием к пульс-терапии ГК. В этой ситуации у большинства больных эффективна пульс-терапия метотрексатом.
- Иммуносупрессивная терапия:
  - метотрексат в дозе 50 мг/м^2 поверхности тела 1 раз в неделю внутривенно без пульс-терапии или в сочетании с пульс-терапией ГК в течение 8 последовательных недель; при достижении эффекта (купирование лихорадки, снижение лабораторных показателей активности заболевания) переход на внутримышечное или подкожное введение метотрексата в дозе 20–25 мг/м^2 поверхности тела в неделю с 9-й недели;
  - при сохранении лихорадки на фоне пульс-терапии метотрексатом в течение 4 нед — с 5-й недели метоторексат в дозе 50 мг/м^2 поверхности тела 1 раз в неделю внутривенно в комбинации с циклоспорином в дозе 4,5–5,0 мг/кг массы тела в сутки для перорального приема; при достижении эффекта — с 9-й недели переход на подкожное или внутримышечное введение метотрексата в дозе 20–25 мг/м^2 поверхности тела в неделю в сочетании с циклоспорином в дозе 4,5–5,0 мг/кг массы тела в сутки перорально;
  - при неэффективности (сохранение лихорадки, кардита, пневмонита, серозита и других опасных для жизни проявлений, выраженных гематологических сдвигах) — ритуксимаб в дозе 375 мг/м^2 поверхности тела внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель в комбинации с метотрексатом и/или циклоспорином. За 30–60 мин до каждой инфузии премедикация ГК (метилпреднизолон в дозе 100 мг внутривенно), анальгетиками и антигистаминными препаратами (например, парацетамол и дифенгидрамин);
  - при неэффективности — тоцилизумаб в дозе 8–10 мг/кг массы тела на введение внутривенно 1 раз в 2–4 недели в комбинации с метотрексатом и/или циклоспорином;
  - при неэффективности — ГК перорально в дозе 0,2–0,5 мг/кг массы тела в сутки в сочетании с перечисленными выше методами.
- Внутрисуставное введение ГК.
- НПВП по показаниям.
- Симптоматическая терапия.

- Иммуноглобулин нормальный человеческий, стандартный и содержащий антитела классов IgG, IgA и IgM. Показан при наличии сопуствующей инфекции, сепсиса. Дозы и режим введения: 0,3–0,5 г/кг массы тела на курс ежедневно.
- Антибактериальные препараты, антиагреганты, антикоагулянты, активаторы фибринолиза — по показаниям.

Лечение гемофагоцитарного синдрома

- Пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10–30 мг/кг массы тела на введение в течение 3–5 последовательных дней с последующим назначением преднизолона для перорального приема в дозе 1–1,5 мг/кг массы тела в сутки.
- Антибактериальные препараты.
- Показания: бактериальная инфекция, сепсис, сопровождающиеся сомнительными (0,5–2 нг/мл) или положительными (>2 нг/мл) результатами прокальцитонинового теста даже без очага инфекции, подтвержденной бактериологическим и(или) серологическим методами. Следует назначать препараты с широким спектром действия (аминогликозиды III или IV поколения, цефалоспорины III или IV поколения, карбапенемы и др.). При явных проявлениях сепсиса показано сочетанное применение 2–3 антибиотиков разных групп с целью подавления активности грамположительной, грамотрицательной, анаэробной и грибковой флоры. Препараты вводят внутривенно или внутримышечно. Продолжительность курса лечения составляет 7–14 дней. При необходимости антибиотики меняют и продлевают курс лечения.
- Иммуноглобулин нормальный человеческий, стандартный и содержащий антитела классов IgG, IgA и IgM:
  - показания: сепсис, тромбоцитопения;
  - дозы и режим введения: 0,5–2,0 г/кг массы тела на курс. Вводить ежедневно, медленно.
- При развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром):
  - гепарин вводят внутривенно (круглосуточно) или подкожно 4 раза в сутки из расчета 100–150 ЕД/кг массы тела под контролем значений активированного частичного тромбопластинового времени — АЧТВ; надропарин кальция — подкожно 1 раз в сутки из расчета 80–150 анти-Ха ЕД/кг массы тела. Продолжительность лечения прямыми антикоагулянтами составляет 21–24 сут с последующим назначением антикоагулянтов непрямого действия (варфарин);
  - свежезамороженная плазма в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки.
- Симптоматическая терапия (дезинтоксикационная, кардиотропная и др.) — по показаниям.

Лечение юношеского ревматоидного артрита (серопозитивного и серонегативного)

• НПВП. Диклофенак натрия в дозе 2–3 мг/кг массы тела, селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 — нимесулид в дозе 3–5 мг/кг массы тела в сутки, мелоксикам у детей старше 12 лет в дозе 7,5–15 мг/сут.

• Внутрисуставное введение ГК.

• Иммуносупрессивная терапия:

— метотрексат в дозе 12–15 мг/м^2 поверхности тела в неделю подкожно или внутримышечно в течение первых 3 мес;

— при недостаточной эффективности метотрексата в течение 3 мес — повышение его дозы до 20–25 мг/м^2 поверхности тела в неделю;

— при неэффективности высокой дозы метотрексата в течение 3 мес и (или) развитии побочных эффектов — комбинированная иммуносупрессивная терапия с лефлуномидом в дозе 0,6 мг/кг массы тела или монотерапия лефлуномидом в той же дозе при непереносимости метотрексата и развитии побочных эффектов;

— при неэффективности комбинированной терапии в течение 3 мес — блокаторы ФНО-α: инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт.

• Ифликсимаб — в дозе 6 мг/кг массы тела на введение внутривенно по схеме: 0, 2, 6-я неделя, далее — каждые 8 нед. Лечение инфликсимабом проводится в сочетании с метотрексатом в дозе 15–25 мг/м^2 поверхности тела в неделю.

• Адалимумаб — в дозе 40 мг на введение подкожно 1 раз в 2 нед. Назначают в сочетании с метотрексатом в дозе 15–25 мг/м^2 поверхности тела в неделю.

• Этанерцепт — 0,4 мг/кг на введение подкожно 2 раза в неделю. Назначают в сочетании с метотрексатом в дозе 15–25 мг/м^2 поверхности тела в неделю:

— при неэффективности — тоцилизумаб в дозе 8–10 мг/кг массы тела на введение внутривенно 1 раз в 2–4 нед в комбинации с метотрексатом и/или циклоспорином;

— перспективным препаратом для лечения юношеского полиартрита является новый биологический агент — абатацепт (блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов);

— при неэффективности — ГК перорально в дозе не более 0,25 мг/кг массы тела в сутки в сочетании с перечисленными выше методами лечения.

Лечение олигоартикулярного (пауциартикулярного) ювенильного ревматоидного артрита

• НПВП.

• Внутрисуставное введение ГК — не чаще 1 раза в 3 мес.

• Иммуносупрессивная терапия:

— метотрексат в дозе 7,5–10 мг/м^2 поверхности тела в неделю;
— при неэффективности в течение 3 мес — повышение дозы метотрексата до 15 мг/м^2 поверхности тела в неделю или назначение инфликсимаба в сочетании с метотрексатом по ранее описанной схеме;
— комбинированная иммуносупрессивная терапия метотрексатом в дозе 10–15 мг/м^2 поверхности тела в неделю (подкожно или внутримышечно) и циклоспорином в дозе 4,5–5,0 мг/кг массы тела в сутки при сохранении активности суставного синдрома;
— инфликсимаб или адалимумаб или этанерцепт в сочетании с метотрексатом или циклоспорином при неэффективности комбинированной терапии;
— при неэффективности — тоцилизумаб в дозе 8–10 мг/кг массы тела на введение внутривенно 1 раз в 2–4 нед в комбинации с метотрексатом и/или циклоспорином;
— имеются литературные данные об эффективности нового биологического агента — абатацепта (блокатор костимуляции Т-лимфоцитов) при лечении олигоартикулярного варианта ЮА.

Юношеский артрит с увеитом

Пациент с увеитом должен наблюдаться у офтальмолога и ревматолога.

- НПВП.
- Внутрисуставное введение ГК — не чаще 1 раза в 3 мес.
- Иммуносупрессивная терапия:
  — циклоспорин в дозе 3,5–5 мг/кг массы тела в сутки;
  — при неэффективности — адалимумаб 40 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед в сочетании с циклоспорином;
  — перспективным препаратом для лечения юношеского артрита с увеитом является новый биологический агент — абатацепт (блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов).
- Местное лечение увеита:
  — ГК (дексаметазон, бетаметазон).
- При остром течении увеита назначают форсаж с дексаметазонсодержащими каплями: по 1 капле 6 раз в день, с постепенным снижением дозы (по 1 капле 1 раз в 2 нед) под контролем офтальмолога. Форсаж необходимо проводить в сочетании с применением НПВП-содержащих капель.
- При подостром и вялотекущем течении увеита проводят инстилляции дексаметазона: по 1 капле 2–3 раза в день с постепенным снижением дозы под контролем офтальмолога (по 1 капле 1 раз в 2 нед) до полной отмены.
- В случае неэффективности указанного лечения, а также при тяжелых панувеитах проводят парабульбарные инъекции бетаметазона (0,5 мл) 1 раз в 10–14 дней. Необходимо помнить, что при проведении парабульбарных инъекций высок риск повреждения глазного яблока (птоз, периокулярный фиброз,

фиброз периокулярных мышц, субатрофия ткани клетчатки в орбите, энофтальм):
— НПВС-содержащие капли (диклофенак, индометацин).

- При остром течении увеита: по 1–2 капле 4–6 раз в день с постепенным снижением дозы (по 1 капле 1 раз в 2 нед) под контролем офтальмолога. В обязательной комбинации с форсажем дексаметазона.
- При подостром и вялотекущем течении увеита проводят инстилляции НПВП-содержащих капель: по 1 капле 2–3 раза в день с постепенным снижением дозы под контролем офтальмолога (по 1 капле 1 раз в 2 нед) до полной отмены. Лечение начинают в комбинации с дексаметазонсодержащими каплями:
  — мидриатические средства короткого действия назначают для профилактики и лечения иридо-хрусталиковых синехий: мидриацилсодержащие капли: по 1–2 капле 2 раза в день в течение 1 мес под контролем офтальмолога. При необходимости курс может быть продлен до 2 мес;
  — при наличии дистрофических изменений применяют препараты, улучшающие трофику роговицы: таурин по 1–2 капле 2 раза в день, декспантенол (мазь закладывают 1 раз в день, под веко на ночь) курсами по 2 мес, затем 2 мес перерыв, потом повторный курс на 2 мес.

Хирургическое лечение

Основные виды оперативного лечения — эндопротезирование суставов, тенотомии, капсулотомии.

Показаниями к хирургическому лечению являются:

- тяжелые деформации суставов, значительное ограничение движений в суставах;
- анкилозы суставов (эндопротезирование суставов);
- развитие асептического некроза головок бедренных костей (эндопротезирование тазобедренных суставов);
- выраженные контрактуры суставов, не поддающиеся медикаментозному и консервативному ортопедическому лечению (тенотомии, капсулотомии).

Прогноз

При системном варианте ЮРА у 40–50% детей прогноз благоприятный, может наступить ремиссия продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких лет. У 1/3 больных отмечается непрерывно рецидивирующее течение заболевания. Наиболее неблагоприятный прогноз у детей с упорной лихорадкой, тромбоцитозом, длительной терапией ГК. У 50% больных развивается тяжелый деструктивный артрит, у 20% — во взрослом возрасте отмечается амилоидоз, у 65% — тяжелая функциональная недостаточность.

Все дети с ранним дебютом полиартикулярного серонегативного юношеского артрита имеют неблагоприятный прогноз. У подростков с серопозитивным полиартритом высок риск развития тяжелого деструктивного артрита, инвалидизации по состоянию опорно-двигательного аппарата.

У 40% больных с олигоартритом с ранним началом формируется деструктивный симметричный полиартрит. У больных с поздним началом возможна трансформация заболевания в анкилозирующий спондилит. У 15% больных с увеитом возможно развитие слепоты.

Увеличение уровня С-реактивного белка, IgA, IgM, IgG — достоверный признак неблагоприятного прогноза развития деструкции суставов и вторичного амилоидоза.

Смертность при юношеском артрите невысока. Большинство летальных исходов связано с развитием амилоидоза или инфекционных осложнений у больных с системным вариантом ЮРА, нередко возникающих в результате длительной глюкокортикоидной терапии. При вторичном амилоидозе прогноз определяется возможностью и успехом лечения основного заболевания.

Глава 9

Реактивный артрит

Реактивный артрит — асептическое воспалительное заболевание суставов, развивающееся в ответ на внесуставную инфекцию; предполагаемый первичный агент невозможно выделить из суставов с использованием обычных искусственных питательных сред.

Коды по МКБ-10

- M00–M03. Инфекционные артропатии.
- M05–M14. Воспалительные полиартропатии.
- M15–M19. Артрозы.
- M20–M25. Другие поражения суставов.
- M30–M36. Системные поражения соединительной ткани.
- M40–M43. Деформирующие дорсопатии.
- M45–M49. Спондилопатии.
- M50–M54. Другие дорсопатии.
- M60–M63. Болезни мышц.
- M65–M68. Поражения синовиальных оболочек и сухожилий.
- M70–M79. Другие болезни мягких тканей.
- M80–M85. Нарушения плотности и структуры кости.
- M86–M90. Другие остеопатии.
- M91–M94. Хондропатии.
- M95–M99. Другие нарушения костно-мышечной системы и соединительной ткани.

Эпидемиология

Частота реактивных артритов в структуре ревматических заболеваний разных стран составляет 8,6–41,1%.

По данным отдела медицинской статистики Минздрава РФ, распространенность реактивного артрита в 2005 г. среди детей до 18 лет составила 86,9 на 100 000, первичная заболеваемость — 32,7 на 100 000 детского населения. В структуре ревматических заболеваний в 2002 г. у детей до 14 лет реактивный артрит составляет 57,5%, у подростков — 41,8%.

Классификация

Диагноз реактивного артрита ставят на основании диагностических критериев, принятых на III Международном совещании по реактивным артритам в Берлине в 1995 г. (табл. 9.1).

Согласно этим критериям диагноз «реактивный артрит» правомочен лишь в том случае, если у больного выявлен типичный периферический артрит, протекающий по типу асимметричного олигоартрита с преимущественным поражением суставов нижних конечностей.

Таблица 9.1. Берлинские диагностические критерии реактивного артрита

Показатель	Диагностический критерий
Периферический артрит	Асимметричный Олигоартрит (поражение до 4 суставов) Преимущественное поражение суставов ног
Инфекционные проявления	Диарея Уретрит Время возникновения: в течение 4 нед до развития артрита
Лабораторное подтверждение инфекции	Необязательно, но желательно при наличии выраженных кинических проявлений инфекции Обязательно при отсутствии явных клинических проявлений инфекции
Критерии исключения	Установленная причина развития моно- или олигоартрита: спондилоартропатии; септический артрит; кристаллический артрит; лаймская болезнь; стрептококковый артрит

Необходимы клинические признаки инфекции (диареи или уретрита), перенесенной за 2–4 нед до развития артрита. Лабораторное подтверждение в этом случае желательно, но не обязательно. При отсутствии клинических проявлений инфекции учитывают ее подтверждающие лабораторные данные (табл. 9.2).

Таблица 9.2. Лабораторные тесты для подтверждения артритогенной инфекции

Метод исследования	Материал
Культуральный анализ	Кал Синовиальная жидкость Отделяемое из уретры
Серологическое исследование — выявление антител к артритогенным микроорганизмам	Кровь Синовиальная жидкость
ПЦР — определение бактериальной ДНК	Эпителиальные клетки из уретры Синовиальная жидкость
Иммунофлюоресцентная микроскопия — выявление бактерий в синовиальной мембране	Клетки синовиальной оболочки

Этиология и патогенез

В настоящее время к реактивным артритам относят в основном заболевания, связанные с кишечной и мочеполовой инфекциями, ассоциированными с антигеном гистосовместимости B27 (HLA-B27).

Две группы артритов:
- мочеполовые;
- постэнтероколитические.

Этиология мочеполового реактивного артрита:
- хламидия трахоматис (*Cl. Trachomatis*, серовар D, K);
- уреаплазмы.

Этиология постэнтероколитического реактивного артрита:
- иерсинии (*Y. enterocolitica* серотип 03 и 09, *Y. pseudotuberculosis*);
- сальмонеллы (*S. enteritidis*, *S. oranienburg*, *S. typhimurium*);
- шигеллы (*S. flexneri* 2 а);
- кампилобактер (*Campilobacter jejuni*).

Существуют данные о связи реактивного артрита с кишечной инфекцией, вызванной *Clostridium difficile* и некоторыми паразитарными инфекциями. Однако о связи этих реактивных артритов с HLA-B27 данных нет. В происхождении реактивных артритов, связанных с кишечной инфекцией, основное значение придают инфекции и генетической предрасположенности. Однако истинный характер взаимоотношений микро- и макроорганизма все еще не ясен.

Инфекции респираторного тракта, связанные с *Mycoplasma pneumonia* и особенно *Chlamydia pneumonia,* — частые причины развития реактивного артрита. В структуре реактивных артритов хламидийные артриты составляют до 80%.

Источники инфекции — люди, млекопитающие, птицы. Пути передачи *C. pneumoniae* и *C. psittaci* — воздушно-капельный и воздушно-пылевой. *C. trachomatis* передается половым, вертикальным, контактно-бытовым путем, при прохождении плода через инфицированные родовые пути матери. В детском возрасте половой путь передачи не актуален. Реактивный артрит может развиться при заражении всеми видами хламидий.

Иммунный ответ на внедрение микроорганизма:
- активация макрофагов;
- локальное образование секреторного IgA (период полураспада 58 дней);
- активация клеточного звена иммунитета;
- выработка антител класса IgM против хламидийного липополисахарида (родоспецифический антиген) в течение 48 ч после заражения (период полураспада 5 дней);
- синтез антител класса IgG против хламидийного липополисахарида с 5-го по 20-й день после заражения (период полураспада 23 дня);
- синтез антител класса IgG к основному белку наружной мембраны (видоспецифический антиген) через 6–8 нед.

У больных с хронически протекающим хламидийным реактивным артритом выявляют аномалии иммунного ответа: нарушение соотношения между Т-супрессорами и Т-хелперами (снижение числа Т-хелперов), выраженное снижение относительного и

абсолютного числа В-клеток, снижение числа естественных киллерных клеток.

Все изменения в иммунном ответе организма больных способствуют хронизации процесса. В реализации генетически детерминированной предрасположенности индивидуума к развитию реактивного артрита выделяют носительство HLA-B27.

В развитии заболевания выделяют инфекционную (раннюю) и аутоиммунную (позднюю) фазы.

Стадии развития хламидиоза.

- Инфицирование — попадание возбудителя на слизистые оболочки.
- Первичная региональная инфекция — первичное поражение клеток мишеней. В этом процессе участвуют две разные формы микрооганизма (элементарное и ретикулярное тельце). Длится 48–72 ч.
- Генерализация процесса:
  – гематогенное и лимфагенное распространение возбудителя;
  – множественное поражение эпителиальных клеток;
  – появление клинических симптомов.
- Развитие иммунопатологических реакций, преимущественно у детей с HLA-B27.
- Исход инфекционного процесса. Процесс может остановиться на одной из фаз:
  – резидуальная фаза (формируются морфологические и функциональные изменения в органах и системах; возбудитель отсутствует);
  – фаза хронического хламидиоза;
  – фаза иммунной аутоагрессии.

«Артритогенные» микроорганизмы проникают в слизистую оболочку кишечника и размножаются внутри полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов.

В дальнейшем бактерии и продукты их жизнедеятельности проникают из первичного очага в органы-мишени. По данным экспериментальных исследований, наиболее длительное время микроорганизмы находятся в клетках, экспрессирующих HLA-B27.

Роль HLA-B27 в развитии реактивного артрита до конца не ясна. Предполагают, что HLA-B27 обусловливает развитие аномальной иммунной реакции на патогенную кишечную и мочеполовую микрофлору. В сыворотке крови больных иногда обнаруживают антитела, перекрестно реагирующие с HLA-B27. Антиген гистосовместимости B27 дает перекрестные серологические реакции с хламидиями и некоторыми грамотрицательными энтеробактериями, что обусловлено феноменом микробной антигенной мимикрии. Согласно этой гипотезе в составе клеточной стенки ряда кишечных бактерий и хламидий находятся белки, содержащие фрагменты, структурно сходные с отдельными участками молекулы HLA-B27. Допускают, что перекрестно реагирующие

антитела способны оказывать повреждающее действие на собственные клетки организма, экспрессирующие достаточное для этого число молекул HLA-B27.

С другой стороны, считают, что такое перекрестное реагирование препятствует осуществлению адекватного иммунного ответа против внутриклеточных паразитов и их эффективной элиминации, способствуя персистированию инфекции.

О значении генетических факторов в патогенезе реактивных артритов свидетельствует тесная ассоциация их с HLA-B27, выявляемого при мочевых артритах в 80–90% случаев и несколько реже при постэнтероколитических артритах (гипотеза микробной мимикрии).

Клиническая картина

Синдром Рейтера, или уретро-окуло-синовиальный синдром, — воспалительный процесс, развивающийся в хронологической связи с инфекцией мочеполового тракта или кишечника и проявляющийся классической триадой симптомов: уретритом, конъюнктивитом, артритом. Начинается с симптомов поражения мочеполового тракта через 2–4 нед после перенесенной кишечной инфекции или предполагаемого заражения хламидиозом или бактериями кишечной группы. В последующем присоединяются симптомы поражения глаз и суставов.

Поражение мочеполового тракта характеризуется стертостью клинической картины. У мальчиков развивается баланит, инфицированные синехии, фимоз, у девочек — вульвит, вульвовагинит, лейко- и микрогематурия, цистит. Поражение мочеполового тракта может на несколько месяцев предшествовать развитию суставного синдрома.

Поражение глаз — конъюнктивит, чаще катаральный, невыраженный, непродолжительный, но склонный к рецидивированию. При иерсиниозном реактивном артрите конъюнктивит может быть гнойным, тяжелым. У 30% больных развивается острый иридоциклит, угрожающий слепотой. Поражение глаз также может на несколько месяцев или лет предшествовать развитию суставного синдрома.

Поражение опорно-двигательного аппарата — ограниченный асимметричный, моно-, олиго- и реже полиартрит. В процесс преимущественно вовлекаются суставы ног, с наиболее частым поражением коленных, голеностопных суставов, плюснефаланговых, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов пальцев стоп (рис. 9.1, 9.2, см. цв. вклейку).

Артрит начинается остро, с выраженными экссудативными изменениями, сопровождается повышением температуры, вплоть до фебрильных цифр. Болевой синдром, скованность не выражены. Нарушение функции не характерно. Артрит с большим количеством синовиальной жидкости непрерывно рецидивирует.

Поражение суставов характеризуется длительным отсутствием деструктивных изменений, несмотря на рецидивирующий синовит. Характерно развитие теносиновита и бурсита, ахиллобурсита, одностороннего поражения грудино-ключичного сочленения (рис. 9-3, см. цв. вклейку).

Типично для реактивного артрита поражение первого пальца стопы, формирование «сосискообразной» деформации пальцев стоп за счет выраженного отека и гиперемии пораженного пальца (рис. 9-4, см. цв. вклейку).

У ряда больных развиваются энтезит и энтезопатии (боли и болезненность при пальпации в местах прикрепления сухожилий к костям). Энтезопатии определяют по ходу остистых отростков позвонков, гребней подвздошных костей, в местах проекции крестцово-подвздошных сочленений, прикрепления ахиллова сухожилия к бугру пяточной кости, а также в месте прикрепления подошвенного апоневроза к бугру пяточной кости. Характерны боли в пятках (талалгии), боли, скованность и ограничение подвижности в шейном и поясничном отделе позвоночника и илеосакральных сочленениях. Эти клинические симптомы характерны для мальчиков подросткового возраста с HLA-B27; высок риск формирования ювенильного спондилоартрита.

При затяжном (6–12 мес) или хроническом (более 12 мес) течении болезни характер суставного синдрома меняется, увеличивается число пораженных суставов, артрит становится более симметричным, чаще вовлекаются суставы верхних конечностей и позвоночник.

При отсутствии хронологической связи между симптомами или отсутствии одного из клинических признаков диагностируют неполный синдром Рейтера. Помимо классической триады симптомов нередко выявляют поражение кожи и слизистых оболочек. Они проявляются кератодермией ладоней и стоп, псориазоподобными высыпаниями, трофическими изменениями ногтей. У детей также развиваются эрозии слизистой оболочки полости рта по типу стоматита или глоссита, часто клинически не проявляющиеся и остающиеся незамеченными. Другие внесуставные проявления: лимфаденопатия, реже гепатоспленомегалия, миоперикардит, аортит.

Постэнтероколитический реактивный артрит протекает более остро, агрессивнее, чем реактивный артрит, ассоциированный с хламидийной инфекцией. Имеется более явная хронологическая связь с перенесенной кишечной инфекцией. Заболевание протекает с выраженными симптомами интоксикации, лихорадкой, острым суставным синдромом, высокими показателями лабораторной активности.

Диагностические критерии постэнтероколитического артрита:

- развитие артрита спустя 1–4 нед после диареи;
- преимущественно острый характер суставного поражения (припухлость, повышение местной температуры, покраснение кожи над суставами, резкая болезненность при движении;

- асимметричное поражение суставов;
- преимущественное поражение крупных суставов (коленных, голеностопных);
- олиго-, полиартрит;
- возможные бурситы, тендовагиниты;
- значительные сдвиги лабораторных показателей;
- повышенные титры антител к возбудителям кишечной инфекции и антигенемия;
- торпидность суставного синдрома, хронизация процесса;
- HLA-B27 у 60–80% пациентов.

В ряде случаев реактивный артрит протекает без отчетливых внесуставных проявлений, относящихся к симптомокомплексу синдрома Рейтера (конъюнктивит, уретрит, кератодермия). В таких случаях ведущий в клинической картине — суставной синдром, характеризующийся преимущественным асимметричным поражением суставов нижних конечностей. По числу пораженных суставов преобладает моно- и олигоартрит. В целом характер и течение артрита аналогичны синдрому Рейтера. Для реактивного артрита типично поражение первого пальца стопы, формирование «сосискообразной» деформации пальцев стоп. У ряда больных возможно развитие энтезита и энтезопатий. Независимо от наличия внесуставных проявлений у этих детей имеется высокий риск формирования ювенильного спондилоартрита.

При отсутствии полной клинической картины синдрома Рейтера (даже при характерном суставном синдроме) диагностика реактивного артрита представляет значительные трудности. Характерный моно- или олигоартрит с преимущественным поражением суставов ног, выраженной экссудацией, связанный с перенесенной кишечной или мочеполовой инфекцией или серологическими маркерами данных инфекций, позволяет отнести заболевание к вероятному реактивному артриту.

Диагностика

Диагноз синдрома Рейтера или реактивного артрита ставят на основании данных о предшествующей инфекции, анализа особенностей клинической картины и данных лабораторных и инструментальных методов обследования и результатов этиологической диагностики.

Этиологическая диагностика

- Иммунологический метод.
  - выявление антигена хламидий в эпителиальных клетках, полученных в результате соскобов из уретры и конъюнктивы, синовиальной жидкости (прямой иммунофлюоресцентный анализ др.);

— выявление антител к антигенам хламидий в сыворотке крови и синовиальной жидкости (реакция связывания комплемента, прямая и непрямая иммунофлюоресценция):
  – острая фаза хламидиоза или обострение хронического процесса — IgM антитела в течение первых 5 дней, IgA антитела — в течение 10 дней, IgG антитела — через 2–3 нед;
  – реинфекция или реактивация первичной хламидийной инфекции — повышение уровня IgG антител, IgA антитела, единичные IgM антитела;
  – хроническое течение хламидиоза — постоянные титры IgG и IgA антител;
  – бессимптомное течение хламидиоза, персистенция возбудителя — низкие титры IgA антител;
  – перенесенная хламидийная инфекция — низкий титр IgG антител;
– выявление антител к бактериям кишечной группы в сыворотке крови (методики реакции прямой гемагглютинации, реакции связывания комплемента).

- Морфологический метод — выявление морфологических структур возбудителя (окраска препаратов, иммунофлюоресцентный анализ).
- Культуральный метод — выделение хламидий (культура клеток, куриные эмбрионы, лабораторные животные).
- Молекулярно-биологический метод — выявление ДНК возбудителя (ПЦР и др.). Метод используют для выявления ДНК-возбудителя в крови и синовиальной жидкости.
- Бактериологическое исследование кала.
- Бактериологическое исследование мочи.
- Диагностические критерии синдрома Рейтера:
  – хронологическая связь развития заболевания с перенесенной мочеполовой или кишечной инфекцией;
  – асимметричный артрит с преимущественным поражением суставов ног, талалгией, энтезопатией;
  – признаки воспалительного процесса в мочеполовом тракте и глазах;
  – обнаружение антител к хламидиям и/или другим артритогенным микроорганизмам в крови и/или их антигенов в биологических материалах;
  – поражение кожи и слизистых оболочек;
  – наличие HLA-B27.

Дифференциальная диагностика

Наиболее частые заболевания, требующие дифференциальной диагностики с реактивным артритом, — инфекционные артриты, заболевания, связанные с инфекцией, сопровождающиеся артритами, ортопедическая патология и разные формы ювенильного идиопатического артрита.

Вирусные артриты

В настоящее время известно, что около 30 вирусов могут вызывать развитие острого артрита.

Этиология вирусного артрита:

- вирусы краснухи;
- парвовирус;
- аденовирус;
- вирус гепатита В;
- герпес-вирусы различных типов;
- вирус паротита;
- энтеровирусы;
- вирус Коксаки;
- ЕСНО-вирусы.

Распространенность вирусных артритов среди взрослых выше, чем у детей. Клиническая картина чаще представлена артралгиями. Клинические симптомы длятся в течение 1–2 нед и исчезают без остаточных явлений.

Поражение мелких суставов характерно для вирусного артрита, связанного с перенесенной краснухой и гепатитом или проведением вакцинации против этих инфекций.

Поражение 1–2 крупных суставов (чаще коленных) характерно для вирусного артрита, вызванного вирусами паротита, герпес-зостер.

При некоторых вирусных артритах возбудителя обнаруживают в полости сустава (краснуха, ветряная оспа, герпес, ЦМВ), в других случаях — циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), содержащие вирус (гепатит В, аденовирус 7), в третьих — ни вируса, ни антигена найти не удается.

Диагноз вирусного артрита ставят на основании хронологической связи с перенесенной вирусной инфекцией или вакцинацией, клинической картины острого артрита.

Постстрептококковый артрит

Диагностические критерии постстрептококкового артрита:

- появление артрита на фоне или спустя 1–2 нед после перенесенной носоглоточной инфекции (стрептококковой этиологии);
- одновременное вовлечение в процесс преимущественно средних и крупных суставов;
- отсутствие летучести суставного синдрома;
- небольшое число вовлеченных суставов (моно-, олигоартрит);
- возможная торпидность суставного синдрома к действию НПВП;
- нерезкие сдвиги в лабораторных показателях;
- повышенные титры постстрептококковых антител;
- хронические очаги инфекции в носоглотке (хронический тонзиллит, фарингит, гайморит);

- восстановление функции опорно-двигательного аппарата в результате лечения, включающего санацию хронических очагов инфекции;
- негативность по HLA-B27.

Лаймская болезнь

Лаймская болезнь — заболевание, вызываемое спирохетами *B. burgdorfery*, характеризующееся поражением кожи, суставов и нервной системы.

Возбудитель попадает в организм в результате укуса клеща вида *Ixodes*.

Клинические проявления зависят от стадии заболевания. Ранняя стадия: мигрирующая эритема (при поражении кожных покровов) и лимфоцитарный менингит (при поражении нервной системы), проявляющийся головной болью, лихорадкой, тошнотой, рвотой, парестезиями, парезом черепных нервов. Поражение костно-мышечной системы — артралгии и миалгии.

Для поздней стадии лаймской болезни характерны атрофические изменения на коже, развитие хронического прогрессирующего менингоэнцефалита, артритов.

Диагностика лаймской болезни основана на характерной клинической картине, факте пребывания пациента в эндемичной зоне, укусе клеща в анамнезе. Подтверждают диагноз серологическими методами, выявляющими антитела к *B. burgdorfer*.

Септический артрит

Заболевание выявляют у 6,5% детей с ювенильными артритами, чаще у девочек, в раннем возрасте (75%), из них у детей до 2 лет в 50% случаев.

Этиологический фактор — преимущественно *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*.

Септический артрит сопровождают системные проявления заболевания (лихорадка, тошнота, головная боль); возможно развитие генерализованной инфекции: менингита, гнойных поражений кожи, остеомиелита и поражения респираторного тракта.

Локальные клинические признаки: интенсивная боль в суставе, гиперемия, гипертермия, отечность окружающих тканей, болевое ограничение подвижности. По числу пораженных суставов преобладает моноартрит (93%), 2 сустава — 4,4%, 3 сустава и более — 1,7% пациентов. Наиболее часто поражаются коленные и тазобедренные, реже — локтевые, плечевые, лучезапястные суставы.

Диагноз ставят на основании клинической картины, характера синовиальной жидкости, результатов посева синовиальной жидкости на флору с определением чувствительности к антибиотикам, рентгенологических данных (в случае развития остеомиелита).

Туберкулезный артрит

Туберкулезный артрит — одно из частых проявлений внелегочного туберкулеза. Развивается чаще у детей раннего возраста вследствие первичной туберкулезной инфекции. Заболевание протекает по типу моноартрита коленного, тазобедренного, реже лучезапястного суставов, являющегося результатом туберкулезной деструкции костей и суставных тканей. Значительно реже поражаются позвоночник и кости пальцев (туберкулезный дактилит). Диагноз предполагают на основании данных семейного анамнеза (контакт с больным туберкулезом), легочной формы туберкулеза у родственников, сведений о вакцинации БЦЖ, данных реакции Манту и ее динамики.

Клиническая картина представлена общими симптомами туберкулезной инфекции (интоксикацией, субфебрильной температурой, вегетативными нарушениями) и локальными симптомами (болями в суставах, преимущественно в ночное время, явлениями артрита). Для подтверждения диагноза необходимы рентгенологические данные, анализ синовиальной жидкости, биопсия синовиальной оболочки.

Гонококковый артрит

Заболевание вызывает *Neisseria gonorrhoeae*, чаще встречается у подростков, ведущих активную половую жизнь. Развивается при асимптомном течении гонореи или гонококковой инфекции глотки и прямой кишки.

Диагноз ставят на основании данных анамнеза, культуральных исследований материалов из мочеполового тракта, глотки, прямой кишки, содержимого кожных пузырьков, посева синовиальной жидкости, выделения микроорганизма из крови.

Ювенильный ревматоидный артрит

Наибольшие трудности представляет дифференциальный диагноз реактивного артрита с олигоартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита в связи со сходной клинической картиной (олигоартрит, преимущественное поражение нижних конечностей, поражение глаз в виде конъюнктивита, увеита).

Диагноз ювенильного ревматоидного артрита ставят на основании прогрессирующего течения артрита, иммунологических изменений (положительный АНФ), появления характерных иммуногенетических маркеров (HLA-A2, DR-5, DR-8), рентгенологических изменений в суставах, характерных для ювенильного ревматоидного артрита.

В случае ассоциации олигоартрита «маленьких» девочек с артритогенными инфекциями (хламидийной, кишечной, микоплазменной) неэффективность антибактериальной терапии косвенно свидетельствует в пользу ювенильного ревматоидного артрита.

Более подробно вопросы дифференциального диагноза ЮРА представлены в методическом пособии «Ювенильный ревма-

тоидный артрит. Клиника, диагностика, лечение» курса детской ревматологии кафедры ревматологии ФППОВ.

Ювенильный спондилоартрит

Ювенильный спондилоартрит — возможный исход хронического течения реактивного артрита у предрасположенных лиц (HLA-B27-носителей). Суставной синдром (так же как и при реактивном артрите) представлен асимметричным моно-, олигоартритом с преимущественным поражением суставов ног. Характерны осевые поражения пальцев рук и ног с развитием «сосискообразной» деформации, энтезиты, ахиллобурситы, тендовагиниты, энтезопатии, ригидность позвоночника. Основные признаки, позволяющие поставить диагноз ювенильного спондилоартрита, — рентгенологические данные, свидетельствующие о наличии сакроилеита (одно- или двустороннего). Верификация диагноза «ювенильный спондилоартрит» требует назначения иммуносупрессивной терапии, препарат выбора — сульфасалазин.

Лечение

Принципы терапии реактивных артритов:

- разработка дифференцированной терапии с учетом выявленных инфекций, длительности течения и степени активности реактивного артрита;
- проведение монотерапии антибиотиками (макролидами, тетрациклинами у детей старше 10 лет) при остром реактивном артрите, ассоциированном с хламидийной инфекцией;
- назначение комбинированной терапии иммуномодуляторами и антибиотиками (макролидами, тетрациклинами у детей старше 10 лет) при хроническом течении реактивного артрита на фоне персистирующей хламидийной инфекции;
- назначение антибиотиков (аминогликозидов) больным с острым и хроническим течением постэнтероколитического варианта реактивного артрита и серологическими маркерами кишечных инфекций;
- проведение антибактериальной терапии перед назначением иммуносупрессивных препаратов. Если ребенок уже получает иммуносупрессивную терапию, на время проведения антибактериальной терапии производят временную отмену базисного лечения;
- лечение НПВП и внутрисуставное введение ГК применяют у больных с реактивным артритом в качестве симптоматической терапии по необходимости.

Три вида лечения реактивного артрита:

- этиотропное;
- патогенетическое;
- симптоматическое.

Этиотропное лечение

В связи с тем, что хламидия — внутриклеточный паразит, выбор антибактериальных препаратов ограничен их способностью накапливаться внутриклеточно. Препараты выбора: макролиды, тетрациклины и фторхинолоны.

Однако тетрациклины и фторхинолоны токсичны, обладают побочными эффектами, ограничивающими их применение в детской практике. В связи с этим наиболее часто для лечения хламидиоза у детей используют макролиды (азитромицин, рокситромицин, спирамицин, джозамицин). У подростков возможно использование доксициклина (дети старше 12 лет).

Лечение антибиотиком более эффективно в острой стадии синдрома Рейтера (хламидии активно размножаются, и метаболически активное ретикулярное тельце чувствительно к антибактериальным препаратам).

При хламидиозе не назначают антибиотики пенициллинового ряда в связи с возможностью перехода хламидий в L-подобные формы и развитием хронической персистирующей хламидийной инфекции.

Этиотропное лечение реактивного артрита, ассоциированного с кишечной инфекцией

Для реактивных артритов, связанных с кишечной инфекцией, однозначных рекомендаций по антибактериальной терапии не существует. Предполагают, что к началу манифестации артрита инфекция уже купирована и нет необходимости в лечении антибактериальными средствами. По мнению некоторых ревматологов, прогноз при реактивном артрите и возможность его трансформации в хроническую форму, ювенильный спондилоартрит, псориатический артрит связаны с наследственной предрасположенностью пациента и этиологией заболевания, однако не зависят от проведенной антибактериальной терапии. Всем детям с реактивным артритом при выявлении антител к бактериям кишечной группы в диагностических титрах или бактерий кишечной группы при бактериологическом обследовании кала целесообразно проведение антибактериальной терапии. Препараты выбора — аминогликозиды (амикацин).

Антибактериальная терапия позволяет добиться сероконверсии, клинической ремиссии у большинства больных и дает возможность назначить при необходимости иммуносупрессивные препараты.

Патогенетическое лечение

Монотерапия антибиотиками недостаточна при затяжном и хроническом течении реактивного артрита, ассоциированном с персистирующей хламидийной инфекцией.

В этот период, как правило, рецидивирует лишь суставной синдром, а не вся триада симптомов. Учитывая особенности взаимодействия микро- и макроорганизма целесообразно использование

различных иммуномодулирующих средств для лечения хронического хламидийного артрита.

У больных с хронической персистирующей хламидийной инфекцией иммунная система функционирует неадекватно, и полноценный иммунный ответ не формируется или формируется слишком медленно. Над защитными реакциями преобладают иммунопатологические. Учитывая эти особенности, показано применение различных иммуномодулирующих средств, влияющих на иммунный ответ макроорганизма. Иммуномодуляторы активируют иммунный ответ и опосредованно индуцируют активность микроорганизма, что делает его доступным для воздействия антибиотиков.

Необходимо отметить, что препаратов с абсолютной специфичностью действия не существует. Однако если бы таковые и существовали, то в силу многокомпонентности и взаимосвязанности различных элементов иммунной системы любой высокоспецифичный препарат неизбежно вызывал бы в этой системе комплекс сложных последовательных изменений.

Группы препаратов в зависимости от влияния на систему иммунобиологического надзора:

- препараты, преимущественно стимулирующие неспецифические факторы защиты (адаптогены и препараты растительного происхождения, витамины);
- препараты, преимущественно стимулирующие моноциты/макрофаги (препараты микробного происхождения и их синтетические аналоги);
- препараты, преимущественно стимулирующие Т-лимфоциты (синтетические иммуностимуляторы, препараты тимуса и их синтетические аналоги, ИЛ-2, ИЛ-1b);
- препараты, преимущественно стимулирующие В-лимфоциты.

Для лечения реактивных артритов хламидийной этиологии у детей разработаны и апробированы схемы терапии с использованием тимуса экстракта, азоксимера.

Схема комбинированного лечения экстрактом тимуса (тактивин*) и антибиотиком у больных с хроническим течением реактивного артрита, ассоциированного с хламидийной инфекцией

Тимуса экстракт подкожно по 1,0 мл через день, общее количество инъекций — 10.

Антибиотик назначают на 5-й день лечения, т.е. после второй инъекции тимуса экстракта. Возможно использование любого антибиотика, обладающего противохламидийной активностью: макролиды (азитромицин, рокситромицин, джозамицин) в возрастных дозах. У детей старше 12 лет возможно использование доксициклина. Курс лечения антибиотиком составляет 7–10 дней для блокады 2–3 жизненных циклов хламидий.

Тимуса экстракт (до 10 инъекций) после завершения курса антибактериального лечения.

Общая продолжительность курса комбинированной противохламидийной терапии 20 дней.

Контроль общего анализа крови целесообразно проводить 1 раз в 7 дней, биохимические показатели контролировать до и после начала лечения.

Схема комбинированного лечения глюкозаминил мурамилдипептидом и антибиотиками у больных с хроническим течением реактивного артрита, ассоциированного с хламидийной инфекцией

Глюкозаминил мурамилдипептид в виде сублингвальных таблеток. Детям до 5 лет целесообразно назначать по 1 мг 3 раза в день, детям старше 5 лет — 2 мг 3 раза в день. Курс лечения 24 дня.

Антибиотик на 7-й день приема глюкозаминил мурамилдипептида. Возможно использование любого антибиотика, обладающего противохламидийной активностью: макролиды (азитромицин, рокситромицин, джозамицин) в возрастных дозах. У детей старше 8 лет возможно использование доксициклина. Курс лечения антибиотиком 7–10 дней для перекрытия 2–3 жизненных циклов хламидий.

Глюкозаминил мурамилдипептид до 24-го дня после завершения курса антибактериального лечения.

Контроль общего анализа крови 1 раз в 7 дней, контроль биохимических показателей до и после начала лечения.

Схема комбинированного лечения азоксимером (полиоксидоний*) и антибиотиками у больных с хроническим течением реактивного артрита, ассоциированного с хламидийной инфекцией

Азоксимер внутримышечно по 0,03 мг на одно введение. Препарат вводят через день, общее число инъекций — 10.

Антибиотик после 2-й инъекции азоксимера, то есть на 4-й день лечения. Возможно использование любого антибиотика, обладающего противохламидийной активностью: макролиды (азитромицин, рокситромицин, джозамицин и т.д.) в возрастных дозах (приведены выше). У детей старше 8 лет возможно использование доксициклина. Курс лечения антибиотиком не менее 7–10 дней для перекрытия 2–3 жизненных циклов хламидий.

Азоксимер (до 10 инъекций) после завершения курса антибактериальной терапии.

Контроль общего анализа крови 1 раз в 7 дней, контроль биохимических показателей до и после начала лечения.

На 5–7-й день от начала лечения иммуномодулятором у больных хроническим реактивным артритом возможно обострение суставного синдрома, проявляющееся нарастанием экссудации в суставе, усилением болевого синдрома и нарушением функции сустава. У ряда больных также может отмечаться повышение температуры.

Обострение суставного синдрома можно расценивать как переход неактивной фазы жизненного цикла хламидий в активную

вследствие стимуляции иммунного ответа на фоне лечения иммуномодулятором. Активация внутриклеточно расположенных хламидий приводит к их интенсивному делению, разрушению макрофагов с последующим обострением суставного синдрома. Этот феномен — положительный эффект лечения иммуномодулятором в связи с тем, что в этот период микроорганизм становится чувствительным к воздействию антибактериальных препаратов.

Для купирования островоспалительных изменений в суставах целесообразно внутрисуставное введение ГК, применение НПВП в возрастных дозах.

Контроль эффективности патогенетического и этиотропного лечения проводят не ранее чем через 1 мес, оптимально — через 3 мес после проведенного лечения.

При неэффективности курса комбинированного лечения рекомендованы повторные курсы лечения со сменой иммуномодуляторов и антибиотиков.

В ряде случаев после успешно проведенного лечения возможно реинфицирование, что требует повторного назначения противохламидийной терапии.

Важный фактор успешного лечения ребенка с реактивным артритом, ассоциированным с хламидийной инфекцией, — диагностика и лечение членов семьи больного.

Симптоматическое лечение

Для лечения суставного синдрома при реактивном артрите применяют НПВП.

В рамках лечения подбирают наиболее эффективный препарат с наилучшей переносимостью. При использовании НПВП в ревматологии нужно помнить о том, что развитие противовоспалительного эффекта отстает по времени от анальгезирующего. Обезболивание происходит в первые часы после приема, в то время как противовоспалительный эффект появляется только на 10–14-й день постоянного, регулярного приема НПВП.

Лечение начинают с минимальной дозы, повышая ее через 2–3 дня при хорошей переносимости. В последние годы наметилась тенденция к увеличению разовых и суточных доз препаратов, характеризующихся хорошей переносимостью, при сохранении ограничений на максимальные дозы ацетилсалициловой кислоты, индометацина, пироксикама.

При длительном курсовом лечении НПВП принимают после еды (в ревматологии). Для получения быстрого аналгезирующего и жаропонижающего эффекта НПВП назначают за 30 мин до еды или через 2 ч после еды, запивая 0,5–1 стаканом воды. После приема НПВП в течение 15 мин желательно не ложиться в целях профилактики эзофагита. Время приема препарата определяется временем максимально выраженной симптоматики, с учетом хронофармакологии препаратов, что позволяет достичь большего эффекта при меньшей суточной дозе. При утренней скованности целесообразен

как можно более ранний прием быстро всасывающихся НПВП или назначение на ночь длительно действующих препаратов (табл. 9.3).

Таблица 9.3. Нестероидные противовоспалительные препараты, используемые в детской практике, и рекомендуемые дозы

Препарат	Доза, мг/кг в день	Максимальная доза	Число приемов
Диклофенак-натрий	2–3	100	2–3
Индометацин	1–2	100	2–3
Напроксен	15–20	750	2
Пироксикам	0,3–0,6	20	2
Ибупрофен	35–40	800–1200	2–4
Нимесулид	5	250	2–3
Мелоксикам	0,3–0,5	15	1
Сургам	—	450	1–4
Флугалин	4	200	2–4

ГК

ГК — наиболее мощные противовоспалительные средства, используемые в лечении реактивных артритов в острый период и период обострения суставного синдрома. Однако их применение ограничено преимущественно внутрисуставным способом введения.

Внутрисуставное введение ГК пролонгированного действия — важная составляющая комплексного лечения реактивного артрита. Метилпреднизолон и бетаметазон обладают выраженным местным противовоспалительным эффектом.

В настоящее время синтезированы ГК для внутрисуставного введения; их применение позволило существенно повысить эффективность и безопасность локальной терапии. Препараты пролонгированного действия: метилпреднизолона ацетат — препарат средней продолжительности действия, бетаметазона ацетат + бетаметазона натрия фосфат и бетаметазона пропионат + бетаметазона натрия фосфат — длительно действующие средства.

ГК, введенные в полость сустава, обладают быстрым местным и системным противовоспалительным эффектом. Об этом свидетельствует статистически достоверное уменьшение воспалительных изменений в пунктированных и непунктированных суставах, числа и выраженности внесуставных проявлений у всех больных уже в течение первых 12–24 ч после введения препарата. Общий противовоспалительный эффект локальной терапии ГК — следствие системной абсорбции введенных в сустав гормонов, составляющей 30–90%. Быстродостигаемый терапевтический эффект локального введения пролонгированных ГК позволяет купировать острые воспалительные изменения при реактивном артрите.

ГК в полость сустава или вокруг него вводят лишь при признаках экссудации. Предпочтение отдают метилпреднизолону. При его недостаточной эффективности или непродолжительности

действия для достижения более выраженного и стойкого эффекта оптимально использование бетаметазона, содержащего быстро- и медленно всасывающуюся фракцию бетаметазона (немедленное развитие эффекта и его пролонгирование соответственно).

При высокой терапевтической эффективности локальная терапия ГК не имеет каких-либо существенных побочных эффектов.

Побочные эффекты в результате нарушения правил применения при локальной терапии ГК:

- атрофия кожи, подкожной клетчатки, мышц при попадании препарата подкожно;
- синдром Кушинга;
- гормонозависимость, гормонорезистентность;
- инфекционные осложнения при нарушении правил асептики и антисептики при проведении артроцентеза;
- пролиферативные реакции.

Побочные реакции, традиционные для всех ГК, развиваются при частом, бесконтрольном внутрисуставном введении препаратов. Они наиболее выражены при использовании бетаметазона, относящегося к сильным долгодействующим ГК.

Частоту введения ГК определяет активность суставного синдрома, но не чаще 1 раза в месяц.

Иммуносупрессивная терапия

Иммуносупрессивную терапию применяют при хроническом течении артрита, появлении признаков спондилоартрита, особенно у HLA-B27-позитивных больных при высоких лабораторных показателях СОЭ, сывороточной концентрации С-реактивного белка, IgG. Препарат выбора — сульфасалазин, реже метотрексат.

Сульфасалазин применяют у больных с острым и хроническим течением реактивного артрита, угрожаемых по развитию спондилоартритов, HLA-B27-позитивных пациентов, с клиническими признаками заинтересованности крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника. Основные фармакологические эффекты препарата — противовоспалительный и антибактериальный (бактериостатический). У детей с риском развития ювенильного спондилоартрита сульфасалазин используют в качестве болезнь-модифицирующего препарата (базисной терапии). Сульфасалазин — препарат выбора при спондилоартропатиях, ассоциированных с хроническим воспалительным процессом в кишечнике (при неспецифическом язвенном колите и БК). Препарат рекомендован для использования при олигоартикулярных и полиартикулярных вариантах суставной формы ювенильного ревматоидного артрита.

При наличии показаний и для предотвращения появления побочных эффектов необходимо начинать лечение с низких доз — 250 мг в день (по 125 мг в 2 раза в сутки). Дозу препарата постепенно повышают под контролем клинико-лабораторных показателей (числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов; сывороточной концентрации мочевины, креатинина, уровня трансаминаз,

билирубина сыворотки крови) по 125 мг в 5–7 дней до терапевтической дозы. Рекомендуемые дозы: 30–40 мг/кг массы 1 раз в сутки до 60 мг/кг 2 раза в сутки во время еды или после еды, запивая молоком. Клинический эффект наступает к 4–8-й неделе лечения.

Течение заболевания и прогноз

У большинства детей реактивный артрит заканчивается полным выздоровлением. Такой исход типичен в случае развития реактивного артрита, связанного с иерсиниозной и кампилобактерной инфекцией. У части больных эпизоды реактивного артрита рецидивируют, появляются признаки спондилоартрита, особенно у HLA-B27-позитивных больных. В литературе существуют данные, что у 3 из 5 больных, позитивных по HLA-B27, после перенесенного реактивного артрита, вызванного сальмонеллезом, развивается псориаз. По нашим данным, у некоторых больных с реактивным артритом в процессе наблюдения происходит трансформация в типичный ювенильный ревматоидный артрит со всеми соответствующими клинико-рентгенологическими изменениями.

Глава 10

Васкулиты

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Системные васкулиты — гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки. Спектр их клинических проявлений зависит от типа, размера, локализации пораженных сосудов и тяжести сопутствующих воспалительных изменений. В научной и научно-практической литературе системные васкулиты рассматривают в группе ревматических заболеваний. В МКБ-10 их включили в рубрику «Системные поражения соединительной ткани» (М30–М36).

Классификация системных васкулитов по МКБ-10

- М30 Узелковый полиартериит и родственные состояния.
  - М30.0 Узелковый полиартериит.
  - М30.1 Полиартериит с поражением легких (синдром Чарджа–Стросс), аллергический и гранулематозный ангиит.
  - М30.2 Ювенильный полиартериит.
  - М30.3 Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром (синдром Кавасаки).
  - М30.8 Другие состояния, связанные с узелковым полиартериитом.
- М31 Другие некротизирующие васкулопатии.
  - М31.0 Гиперчувствительный ангиит, синдром Гудпасчера.
  - М31.1 Тромботическая микроангиопатия, тромботическая и тромбоцитопеническая пурпура.
  - М31.2 Смертельная срединная гранулема.
  - М31.3 Гранулематоз Вегенера, некротизирующий респираторный гранулематоз.
  - М31.4 Синдром дуги аорты (синдром Такаясу).
  - М31.5 Гигантоклеточный артериит с ревматической полимиалгией.
  - М31.6 Другие гигантоклеточные артерииты.
  - М31.8 Другие уточненные некротизирующие васкулопатии.
  - М31.9 Некротизирующая васкулопатия неуточненная.

Системные васкулиты — относительно редкая патология человека. У детей могут развиться различные их виды (за исключением гигантоклеточного артериита), хотя в целом ими болеют

преимущественно взрослые. В детском возрасте данные заболевания отличаются остротой начала и течения, яркими манифестными симптомами и в то же время более оптимистичным (чем у взрослых) прогнозом в условиях ранней и адекватной терапии. Три заболевания из перечисленных начинаются или развиваются преимущественно в детском возрасте и имеют отличные синдромы от системных васкулитов у взрослых. Именно поэтому они могут быть обозначены как ювенильные системные васкулиты: узелковый (ювенильный) полиартериит, синдром Кавасаки, неспецифический аортоартериит. К ювенильным безусловно относят и болезнь Шенлейна–Геноха (геморрагический васкулит), хотя в МКБ-10 заболевание классифицировано в разделе «Болезни крови».

ЮВЕНИЛЬНЫЕ СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Болезнь Шенлейна–Геноха

Болезнь Шенлейна–Геноха (геморрагический васкулит, анафилактоидная пурпура, геморрагический васкулит, аллергическая пурпура) — распространенное системное заболевание с преимущественным поражением микроциркуляторного русла кожи, суставов, ЖКТ, почек.

Код по МКБ-10

• D69.0 Аллергическая пурпура.

Эпидемиология

Частота болезни Шенлейна–Геноха составляет 23–25 на 10 000 населения. Чаще болеют дети от 4 до 7 лет, несколько чаще мальчики.

Профилактика

Первичная профилактика не разработана. Профилактика обострений и рецидивов болезни Шенлейна–Геноха заключается в санации очагов инфекций, устранении контакта с аллергенами, провоцирующими факторами — охлаждением, стрессовыми ситуациями.

Классификация

Принятой классификации нет.

Этиология

Причины возникновения остаются невыясненными. Полагают, что болезнь Шенлейна–Геноха — гиперергическая сосудистая реакция на различные факторы, чаще инфекционные (стрептококк

и другие бактерии, вирусы, микоплазмы). Непосредственно началу заболевания, как правило, предшествуют также вирусная или бактериальная инфекция, в ряде случаев — вакцинация, пищевые и лекарственные аллергены, укус насекомого, травма, охлаждение и т.д. Не исключена роль наследственных факторов (так, отмечена связь с антигеном HLA B35).

Патогенез

В патогенезе болезни Шенлейна–Геноха имеют значение гиперпродукция иммунных комплексов, активация системы комплемента, повышение проницаемости сосудов, повреждение эндотелия сосудов, гиперкоагуляция. В основе повреждения сосудов при данном заболевании лежит генерализованный васкулит мелких сосудов (артериол, венул, капилляров), характеризующийся периваскулярной инфильтрацией гранулоцитами, изменениями эндотелия и микротромбозом. В коже эти повреждения ограничиваются сосудами дермы, но экстравазаты достигают эпидермиса. В ЖКТ могут быть отек и подслизистые кровоизлияния, возможны и эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки. В почках отмечают сегментарный гломерулит и окклюзию капилляров фибриноидными массами; более старые повреждения характеризуются отложением гиалинового материала и фиброзом.

Клиническая картина

Общие проявления. Заболевание начинается обычно остро, при субфебрильной, реже фебрильной температуре тела, а иногда и без температурной реакции.

Клиническая картина может быть представлена одним или несколькими из характерных синдромов (кожный, суставной, абдоминальный, почечный), в зависимости от чего выделяют простую и смешанную формы болезни.

Кожный синдром (пурпура) встречается у всех больных. Чаще в начале болезни, иногда вслед за абдоминальным или другим характерным синдромом на коже разгибательных поверхностей конечностей, преимущественно нижних, на ягодицах, вокруг крупных суставов появляется симметричная мелкопятнистая или пятнисто-папулезная геморрагическая сыпь. Интенсивность сыпи различна — от единичных элементов до обильной, сливной, иногда в сочетании с ангионевротическими отеками. Высыпания носят волнообразный, рецидивирующий характер. Высыпания на коже лица, туловища, ладонях и стопах бывают реже. При угасании сыпи остается пигментация, на месте которой при частых рецидивах появляется шелушение.

Суставной синдром — второй по частоте признак болезни. Степень поражения суставов варьирует от артралгий до обратимых артритов. Поражаются преимущественно крупные суставы, особенно коленные и голеностопные. Появляются болезненность,

отек и изменение их формы, которые держатся от нескольких часов до нескольких дней.

Абдоминальный синдром обусловлен отеком и геморрагиями в стенку кишки, брыжейку или брюшину. Больные могут жаловаться на умеренные боли в животе, которые проходят самостоятельно или в первые 2–3 дня от начала лечения. Однако нередко сильные боли в животе носят приступообразный характер, возникают внезапно по типу колики, не имеют четкой локализации и продолжаются до нескольких дней. Могут быть тошнота, рвота, неустойчивый стул, эпизоды кишечного и желудочного кровотечения. Наличие абдоминального синдрома с начала заболевания, рецидивирующий характер болей требуют совместного наблюдения пациента педиатром и хирургом, так как болевой синдром при болезни Шенлейна–Геноха может быть обусловлен как проявлением болезни, так и ее осложнением (инвагинация, перфорация кишечника).

Почечный синдром встречается реже (40–60%) и в большинстве случаев не возникает первым. Он проявляется гематурией различной степени выраженности, реже — развитием ГН (нефрит Шенлейна–Геноха), преимущественно гематурической, но возможно и нефротической формы (с гематурией). Ведущий симптом — умеренная гематурия, как правило, сочетающаяся с умеренной протеинурией (менее 1 г/сут). ГН чаще присоединяется на 1-м году заболевания, реже — в период одного из рецидивов или после исчезновения внепочечных проявлений болезни Шенлейна–Геноха.

Течение данной болезни имеет циклический характер: четко очерченный дебют и выздоровление через 4–8 нед. Нередко течение приобретает волнообразный характер с повторными высыпаниями (в виде моносиндрома или в сочетании с другими синдромами), рецидивирующими на протяжении 6 мес, редко 1 года и более. Как правило, повторные волны высыпаний при наличии абдоминального синдрома сопровождаются появлением почечного синдрома.

Хроническое течение свойственно вариантам с нефритом Шенлейна–Геноха или с изолированным непрерывно рецидивирующим кожным геморрагическим синдромом.

Диагностика

Клиническое обследование

Диагноз устанавливают по характеру остро возникшего кожного синдрома, прежде всего по наличию симметрично расположенной мелкопятнистой геморрагической сыпи на нижних конечностях. Трудности возникают, если первым проявлением болезни служат боли в суставах, животе или изменения в анализах мочи. В этих случаях диагноз возможен лишь при последующем появлении типичной сыпи.

Лабораторная диагностика

При болезни Шенлейна–Геноха в **анализе периферической крови** может быть умеренный лейкоцитоз с нейтрофилезом, эозинофилией, тромбоцитоз. Биохимический анализ крови имеет прикладное значение, лишь при поражении почек выявляют изменение уровня азотистых шлаков и калия сыворотки крови. Общий анализ мочи изменен при наличии нефрита, возможны транзиторные изменения мочевого осадка.

Система свертывания крови при болезни Шенлейна–Геноха характеризуется склонностью к гиперкоагуляции, поэтому определение состояния гемостаза должно быть исходным и последующим для контроля достаточности терапии. Гиперкоагуляция максимально выражена при тяжелом течении. Для определения состояния гемостаза и эффективности назначенного лечения следует контролировать уровень фибриногена, растворимых комплексов фибрин-мономера, комплекса тромбин–антитромбин III, D-димеры, протромбиновый фрагмент F_{1+2} и фибринолитическую активность.

Волнообразное течение болезни Шенлейна–Геноха, появление симптомов нефрита — основания для определения **иммунного статуса**, выявления персистирующей вирусной или бактериальной инфекции. Как правило, у детей увеличены концентрации С-реактивного белка и IgA в сыворотке крови. Иммунологические изменения в виде повышения уровня IgA, циркулирующих иммунных комплексов и криоглобулинов чаще сопровождают рецидивирующие формы и нефрит.

Инструментальные методы

По показаниям назначают **ЭКГ**, **рентгенографию органов грудной клетки**, **УЗИ органов брюшной полости**. Появление признаков поражения почек — основание для проведения **УЗИ почек**, **динамической нефросцинтиграфии**. Постоянные проявления ГН, несмотря на проводимую терапию, — показание к **биопсии почки**.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику следует проводить в первую очередь с заболеваниями, которым свойственна геморрагическая пурпура: инфекциями (инфекционный эндокардит, менингококцемия), другими ревматическими заболеваниями, хроническим активным гепатитом, опухолями, лимфопролиферативными заболеваниями, многие из этих болезней протекают с поражением суставов и почек. СКВ в дебюте может иметь симптомы геморрагического васкулита, но при этом выявляют иммунологические маркеры (антитела к ДНК, антинуклеарному фактору), не свойственные болезни Шенлейна–Геноха.

При тяжелом поражении почек может возникнуть предположение об остром ГН, IgA-нефропатии (в дифференциальной

диагностике помогает выявление других проявлений болезни Шенлейна–Геноха). Если больной страдает хроническим заболеванием почек, необходимо выяснить, не было ли у него в прошлом болезни Шенлейна–Геноха.

Пример формулировки диагноза

Болезнь Шенлейна–Геноха, смешанная форма, затяжное течение средней тяжести, рецидив. Кожный, геморрагический, суставной, абдоминальный синдромы.

Лечение

Показания к госпитализации

Показаниями к госпитализации служат дебют и рецидив болезни Шенлейна–Геноха.

Немедикаментозное лечение

В острый период обязательны госпитализация, постельный режим на период кожных высыпаний, гипоаллергенная диета. Нарушение постельного режима часто приводит к усилению или повторным высыпаниям. Гипоаллергенная диета с исключением облигатных аллергенов показана всем больным в острый период. При выраженных болях в животе назначают стол № 1 (противоязвенный). При нефротическом варианте ГН используют бессолевую диету с ограничением белка.

Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение проводят с учетом фазы болезни, клинической формы, характера основных клинических синдромов, степени тяжести, характера течения.

Критерии степени тяжести:

- легкая — удовлетворительное самочувствие, необильные высыпания, возможны артралгии;
- средней тяжести — обильные высыпания, артралгии или артрит, периодические боли в животе, микрогематурия, следовая протеинурия;
- тяжелая — высыпания обильные, сливные, элементы некроза, ангионевротические отеки; упорные боли в животе, желудочно-кишечное кровотечение; макрогематурия, НС, острая почечная недостаточность.

Медикаментозное лечение состоит из патогенетического и симптоматического.

Патогенетическое по характеру и продолжительности зависит от локализации сосудистого поражения и его тяжести. Для лечения используют гепарин♠ в индивидуально подобранной дозе. Практически во всех случаях назначают антиагреганты, по показаниям — активаторы фибринолиза. При легком течении достаточно лечения только антиагрегантами, при среднетяжелых и тяжелых формах необходимо сочетание антикоагулянтов с анти-

агрегантами. ГК назначают при тяжелом течении заболевания и при нефрите Шенлейна–Геноха. Из лекарственных средств с иммунодепрессивным эффектом при нефрите назначают циклофосфамид, азатиоприн, производные 4-аминохинолинового ряда. В случае наличия острых или обострения хронических очагов инфекции используют антибиотики; если инфекционный процесс поддерживает рецидивирование болезни Шенлейна–Геноха, в комплекс лечения включают иммуноглобулины для внутривенного введения.

Ниже приведены показания к назначению и методика использования патогенетических методов лечения **болезни Шенлейна–Геноха**.

- Антиагреганты — все формы заболевания. Дипиридамол (курантил 25♠, персантин♠) в дозе 5–8 мг/кг в сутки в 4 приема; пентоксифиллин (трентал♠, агапурин♠) 5–10 мг/кг в сутки в 3 приема; тиклопидин (тиклид♠) по 250 мг 2 раза в сутки. При тяжелом течении для усиления антиагрегантного эффекта назначают 2 препарата одновременно. Активаторы фибринолиза — никотиновая кислота, ксантинола никотинат (теоникола таблетки 0,15 г♠) — дозу подбирают с учетом индивидуальной чувствительности, обычно она составляет 0,3–0,6 г/сут. Длительность лечения зависит от клинической формы и степени тяжести: 2–3 мес — при легком течении; 4–6 мес — при среднетяжелом; до 12 мес — при тяжелом рецидивирующем течении и нефрите Шенлейна–Геноха; при хроническом течении проводят повторные курсы на протяжении 3–6 мес.
- Антикоагулянты — активный период среднетяжелой и тяжелой форм. Применяют гепарин натрия или его низкомолекулярный аналог — надропарин кальция (фраксипарин♠). Дозу гепарина натрия подбирают индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания (в среднем 100–300 ЕД/кг, реже — более высокие дозы), ориентируясь на положительную динамику и показатели коагулограммы. При среднетяжелом течении лечение обычно длится до 25–30 дней; при тяжелом — до стойкого купирования клинических синдромов (45–60 дней); при нефрите Шенлейна–Геноха срок гепаринотерапии определяют индивидуально. Препараты отменяют постепенно по 100 ЕД/кг в сутки каждые 1–3 дня.
- ГК — тяжелое течение кожного, суставного, абдоминального синдромов, поражение почек. При простой и смешанной форме без поражения почек доза преднизолона внутрь составляет 0,7–1,5 мг/кг в сутки коротким курсом (7–20 дней). При развитии нефрита Шенлейна–Геноха назначают 2 мг/кг в сутки на протяжении 1–2 мес с последующим снижением по 2,5–5,0 мг 1 раз в 5–7 дней до отмены.
- Цитостатики — тяжелые формы нефрита, кожный синдром с некрозами на фоне высокой иммунологической активности. Производные 4-аминохинолина — при угасании тяжелых

симптомов на фоне снижения дозы преднизолона или после его отмены.
- Антибиотики — интеркуррентные инфекции в дебюте или на фоне болезни, наличие очагов инфекции.
- Препараты внутривенных иммуноглобулинов — тяжелое, непрерывно рецидивирующее течение заболевания, ассоциированное с бактериальными и/или вирусными инфекциями, не поддающимися санации. Их вводят в низкой и средней курсовой дозе (400–500 мг/кг).

Симптоматическое лечение. При тяжелом течении заболевания в острый период используют в/в введение глюкозо-новокаиновой смеси (в соотношении 3:1). Антигистаминные препараты эффективны только у детей, имеющих в анамнезе пищевую, лекарственную или бытовую аллергию, аллергические заболевания. Больным с отягощенным аллергологическим анамнезом в случаях, когда пищевые агенты служили провоцирующим фактором заболевания, назначают энтеросорбенты.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение (лапароскопия, лапаротомия) показано при развитии симптомов «острого живота» у пациента с абдоминальным синдромом. Кроме того, в период ремиссии по показаниям (хронический тонзиллит) проводят тонзиллэктомию.

Показания к консультации других специалистов

Хирург — выраженный абдоминальный синдром.

ЛОР, стоматолог — патология ЛОР-органов, необходимость санации зубов.

Нефролог — нефрит Шенлейна–Геноха.

Прогноз

Исход в целом благоприятный. Выздоровление после дебюта отмечают более чем у половины больных. Возможно длительно рецидивирующее течение заболевания, при этом частота рецидивов колеблется от однократных за несколько лет до ежемесячных. При развитии абдоминального синдрома возможны хирургические осложнения (инвагинация, кишечная непроходимость, перфорация кишечника с развитием перитонита). Прогноз определяет степень поражения почек, в результате которого может развиться хроническая почечная недостаточность.

Узелковый полиартериит

Узелковый полиартериит (болезнь Куссмауля–Майера, классический узелковый полиартериит, узелковый полиартериит с преимущественным поражением внутренних органов, узелковый полиартериит с преимущественным поражением периферических сосудов) — острое, подострое или хроническое заболевание, в ос-

нове которого лежит поражение мелких и средних артерий, развитие деструктивно-пролиферативного артериита с периферической и/или висцеральной ишемией.

Коды по МКБ-10

- M30.0 Узелковый полиартериит.
- M30.2 Ювенильный полиартериит.

Эпидемиология

Частота узелкового полиартериита у детей неизвестна. В настоящее время крайне редок классический узелковый полиартериит, чаще встречается ювенильный полиартериит, который отличается возможным формированием очагов некрозов кожи и слизистых оболочек и гангрены дистальных отделов конечностей. Заболевание встречается во всех периодах детства, но ювенильный полиартериит обычно начинается в возрасте до 7 лет, как правило, у девочек.

Профилактика

Первичная профилактика не разработана. Профилактика обострений и рецидивов заключается в предупреждении обострений, санации очагов инфекций.

Этиология

Узелковый полиартериит относят к полиэтиологическим заболеваниям. У большинства больных выявляют инфицирование вирусом гепатита В. При ювенильном полиартериите начало заболевания и его обострения совпадают с ОРВИ, тонзиллитом или отитом, реже — с лекарственной или вакцинальной провокацией.

Патогенез

В патогенезе узелкового полиартериита основную роль играют иммунокомплексные процессы в стенке мелких и средних артерий с активацией комплемента и накоплением лейкоцитов в зоне фиксации иммунных комплексов. Вследствие этого возникают деструктивно-пролиферативный васкулит, деформация сосудистого русла, замедление кровотока, реологические и гемокоагуляционные нарушения, тромбоз просвета сосудов, тканевая ишемия.

Клиническая картина

Для острого периода характерны повышение температуры, боли в суставах, мышцах и различные сочетания типичных клинических синдромов — кожного, тромбангиитического, неврологического, кардиального, абдоминального, почечного. Последовательность возникновения синдромов, варианты их сочетания бывают различными, чем и объясняют полиморфизм клинической картины узелкового полиартериита.

Общие проявления. Заболевание у большинства детей начинается остро: повышается температура тела, которая в течение нескольких недель ежедневно достигает 38–39 °С, через несколько часов снижаясь до нормальных цифр, что сопровождается профузным потом и нарастающей дистрофией. Позже появляются боли в суставах, мышцах и признаки системного поражения сосудистого русла. Реже заболевание развивается подостро. Типичные клинические синдромы появляются спустя несколько месяцев.

Кожный синдром. Типичными кожными изменениями считают ливедо (стойкие цианотичные пятна в виде ветвей дерева или выраженной мраморности), подкожные или внутрикожные узелки и локальные отеки. Ливедо отмечают у большинства больных, располагается чаще на дистальных отделах конечностей. Единичные или множественные узелки пальпируют по ходу крупных сосудов и в сети ливедо. На фоне лечения они исчезают через несколько дней. Болезненные плотные отеки локализуются на кистях, стопах, в области суставов; по мере развития болезни они могут исчезнуть, или на их месте формируется некроз кожи.

Тромбангиитический синдром развивается почти у каждого третьего пациента с ювенильным полиартериитом и проявляется быстрым формированием некрозов кожи, слизистых оболочек (клиновидный некроз языка), гангрены дистальных отделов конечностей. Процесс сопровождается сильными болями, а также чувством жжения и распирания в области крупных суставов и дистальных отделов конечностей. После назначения адекватной терапии боли прекращаются, постепенно мумифицируются и демаркируются очаги кожных некрозов и сухой гангрены концевых фаланг. Эпителизация и заживление некрозов кожи и слизистых оболочек происходят в течение нескольких недель, мумифицированные фаланги отторгаются не ранее 2-го месяца.

Неврологический синдром. Поражение периферической нервной системы в виде асимметричного полиневрита (множественного мононеврита) — характерный признак классического узелкового полиартериита. Полиневрит развивается остро с гиперестезии в зоне поражения; затем появляются сильные боли по типу каузалгий, а через несколько часов или недель развиваются параличи различных отделов конечностей. При ювенильном полиартериите поражение периферической нервной системы обычно проявляется картиной мононеврита. С наступлением ремиссии движения в пораженных конечностях восстанавливаются. Кроме того, у всех больных в активном периоде выявляют симптомы поражения вегетативной нервной системы: прогрессирующее снижение массы тела, профузную потливость, каузалгический характер болей.

Абдоминальный синдром. У пациентов часто наблюдают приступообразные боли в животе, которые могут сопровождаться диспепсическими явлениями, пальпаторная болезненность по ходу кишечника без признаков раздражения брюшины, умерен-

ное увеличение печени. Боли и диспептические явления быстро проходят на фоне патогенетической терапии. В тяжелых случаях могут развиваться единичные или диффузные язвы, некрозы или гангрена кишечника, в том числе аппендикса.

Почечный синдром с ренальной АГ встречается при классическом узелковом полиартериите. Особого внимания заслуживает характерный для этого заболевания синдром АГ, обусловленный ишемией юкстагломерулярного аппарата почек с нарушением механизмов ренин–ангиотензин–альдостероновой системы. Изменения мочевого осадка в таких случаях незначительны (умеренная следовая протеинурия и микрогематурия), функциональное состояние почек не нарушается. Тяжесть состояния детей и серьезность прогноза обусловлены стойким повышением АД, иногда достигающим величины 220/110–240/170 мм рт.ст. Именно у этих пациентов нередко наблюдают смертельный исход. При положительном эффекте терапии наступает ремиссия. Уровень АД снижается, изменения мочевого осадка исчезают.

Кардиальный синдром на высоте активности наблюдают у многих больных, но он не определяет основную тяжесть узелкового полиартериита. Клинически у больных отмечают расширение границ сердца, выраженную тахикардию, систолический шум над областью сердца. При инструментальных исследованиях можно выявить признаки нарушения коронарного кровообращения, проводимости, изменений в сердечной мышце, в случае АГ — гипертрофии миокарда. На фоне патогенетической терапии ишемические и воспалительные изменения в сердце исчезают.

Легочный синдром у большинства детей не имеет клинических проявлений, его выявляют только при рентгенологическом исследовании в виде усиления сосудистого рисунка, тяжистости корней, иногда — в виде адгезивных процессов в плевральных листках, т.е. картины пневмонита.

Общие проявления узелкового и ювенильного полиартериитов аналогичны, но локальные симптомы и синдромы различны (табл. 10.1) в связи с преимущественной сосудистой патологией (внутренние органы — при классическом узелковом полиартериите, периферические сосуды — при ювенильном).

Таблица 10.1. Клиническая картина узелкового полиартериита в зависимости от преимущественной локализации васкулита

Клинический вариант	Ведущие клинические симптомы и синдромы активной фазы
Классический	АГ ренального генеза. Множественный мононеврит. Коронарит. Изолированное или генерализованное некротическое поражение кишечника. Маркеры вируса гепатита В
Ювенильный	Боль в суставах, мышцах, гиперестезия. Узелки, ливедо, локальные отеки, полиневрит. Тромбангиитический синдром — очаги некроза кожи, слизистых оболочек, дистальная гангрена

Течение узелкового полиартериита может быть острым, подострым и хроническим (рецидивирующим). При остром течении наблюдают короткий начальный период и бурную генерализацию сосудистых поражений. Острым течением и нередко неблагоприятным прогнозом отличается узелковоый полиартериит, ассоциированный с вирусом гепатита В и протекающий с синдромом АГ (нередко злокачественной). Подострое течение, также характерное для классического узелкового полиартериита, начало постепенное, признаки активности заболевания удерживаются на протяжении 1–2 лет. Хроническое течение с чередованием обострений и ремиссий встречается преимущественно при ювенильном полиартериите. В первые годы обострения возникают через 0,5–1,5 года, после 2–4 обострений ремиссия может составлять до 5 лет и более.

Диагностика

Клиническое обследование

Распознавание узелкового полиартериита нередко затруднено, что связано с полиморфизмом клинических проявлений, отсутствием специфических лабораторных маркеров. Основой диагноза служит прежде всего клиническая картина, которая становится очевидной на протяжении первых 3 мес болезни. При установлении диагноза учитывают характерные клинические синдромы. Вспомогательное значение имеют такие признаки, как повышение температуры тела, потеря массы тела, боли в суставах и мышцах.

Лабораторная диагностика

В активном периоде узелкового полиартериита в **общем анализе крови** определяют умеренную нормохромную анемию, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ. В общем анализе мочи могут быть выявлены транзиторные изменения осадка.

Биохимический анализ крови имеет прикладное значение, выявляя изменения некоторых показателей, в частности трансферазной активности и азотистых шлаков. При иммунологическом исследовании в активный период у всех больных определяют увеличение концентрации С-реактивного белка, можно выявить умеренное повышение IgA, IgG, положительный ревматоидный фактор. У больных классическим узелковым полиартериитом обнаруживают маркеры гепатита В (без клинико-лабораторных и эпидемиологических признаков данного заболевания).

Система свертывания крови при узелковом полиартериите характеризуется склонностью к гиперкоагуляции, поэтому определение состояния гемостаза должно быть исходным и последующим для контроля достаточности терапии. Гиперкоагуляция максимально выражена при ювенильном полиартериите.

Инструментальные методы

По показаниям назначают **ЭКГ**, **ЭхоКГ**, **рентгенографию грудной клетки**, **УЗИ органов брюшной полости**, **ангиографию**, **биопсию**. **Аортографию** назначают при узелковом полиартериите, протекающем с АГ, с диагностической и дифференциально-диагностической целью. На ангиограммах могут быть выявлены аневризмы средних и мелких сосудов почек, печени, селезенки и дефекты контрастирования паренхимы пораженных органов. **Биопсию кожи**, **подкожной клетчатки** и **мышц**, редко — **почки**, проводят в сомнительных случаях. Биопсию желательно проводить до начала базисной терапии. Морфологический признак, подтверждающий диагноз узелкового полиартериита, — деструктивно-продуктивный васкулит.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика затруднена при внезапном возникновении у ребенка высокого АД. В подобных случаях диагноз узелкового полиартериита приходится устанавливать нередко методом исключения, последовательно отвергая предположение о феохромоцитоме, стенозе почечных артерий, пиелонефрите с исходом в нефросклероз, хроническом ГН. В пользу узелкового полиартериита свидетельствует стойкий высокий уровень АД, сочетающийся с признаками системного поражения сосудистого русла, лихорадкой, увеличением СОЭ и лейкоцитозом, HB_sAg (без клинической картины гепатита).

При остром начале ювенильного полиартериита с высокой температурой тела, суставными и мышечными болями, кожными высыпаниями, гепатомегалией нередко возникает необходимость в дифференциальной диагностике с сепсисом, ювенильным ревматоидным артритом, ювенильным дерматомиозитом, СКВ.

Пример формулировки диагноза

Узелковый полиартериит, ассоциированный с вирусным гепатитом В, активный период. Синдром АГ, абдоминальный синдром, полинейропатия. Состояние после нарушения мозгового кровообращения.

Ювенильный полиартериит, активный период. Артралгии, миалгии, гиперестезия. Узелки, ливедо, локальные отеки. Тромбангиитический синдром — клиновидный некроз языка, очаги некроза кожи, гангрена концевых фаланг IV–V пальцев правой и IV пальца левой кисти.

Лечение

Показания к госпитализации

Показаниями к госпитализации служат дебют/обострение болезни, обследование с целью определения характера лечения в ремиссии.

Немедикаментозное лечение

В острый период обязательны госпитализация, ограниченный режим.

Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение проводят с учетом фазы болезни, клинической формы, характера основных клинических синдромов, степени тяжести.

Патогенетическая терапия. Ее характер и продолжительность зависят от локализации сосудистого поражения и его тяжести. Основа патогенетической терапии узелкового полиартериита — цитостатики, ювенильного полиартериита — ГК. При классическом узелковом полиартериите преднизолон назначают коротким курсом в низких дозах (0,2–0,3 мг/кг в сутки). Препятствием для назначения ГК в адекватной дозе служит высокий уровень АД (при злокачественной АГ их не назначают). Базисным лечением являются цитостатики (циклофосфамид) из расчета 2–3 мг/кг в сутки, через месяц дозу уменьшают в 2 раза и продолжают лечение до наступления ремиссии. Современной альтернативой приему циклофосфамида внутрь служит интермиттирующая терапия — в/в 12–15 мг/кг 1 раз в месяц в течение года, затем 1 раз в 3 мес, и еще через год — отмена лечения.

При ювенильном полиартериите максимальная суточная доза преднизолона составляет 1 мг/кг. Больным с выраженным тромбангиитическим синдромом проводят 3–5 сеансов плазмафереза, ежедневно синхронизированного с пульс-терапией метилпреднизолоном (10–15 мг/кг). Максимальную дозу преднизолона больные получают 4–6 нед и более до исчезновения клинических признаков активности и улучшения лабораторных показателей. Затем суточную дозу снижают по 1,25–2,5 мг через 5–14 дней до 5–10 мг/сут. Поддерживающее лечение проводят на протяжении не менее чем 2 лет.

С целью улучшения кровообращения применяют антикоагулянты. Гепарин натрия вводят больным с тромбангиитическим синдромом и инфарктами внутренних органов 3–4 раза в день п/к или в/в в суточной дозе 200–300 ЕД/кг под контролем показателей коагулограммы. Лечение гепарином натрия проводят до клинического улучшения. Для уменьшения тканевой ишемии назначают антиагреганты: дипиридамол (курантил♠), пентоксифиллин (трентал♠), тиклопидин (тиклид♠) и другие сосудистые препараты.

Симптоматическое лечение. При выраженных гиперестезиях и болях в суставах, мышцах применяют обезболивающие, при АГ — гипотензивные средства. Длительное использование ГК и цитостатиков влечет за собой развитие побочных эффектов, требующих соответствующего лечения. Для профилактики и лечения остеопении и остеопороза используют кальция карбонат, кальцитонин (миакальцик♠) и альфакальцидол. Инфекционные осложнения развиваются при лечении и глюкокортикоидами, и

цитостатиками. Они не только лимитируют адекватность базисного лечения, но и поддерживают активность болезни, что приводит к удлинению лечения и нарастанию его побочных проявлений. Эффективный метод лечения и профилактики инфекционных осложнений — использование препаратов внутривенных иммуноглобулинов. Курс лечения составляет от 1 до 5 внутривенных вливаний, курсовая доза стандартных или обогащенных внутривенных иммуноглобулинов — 200–1000 мг/кг.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение показано при развитии симптомов «острого живота» у пациентов с абдоминальным синдромом. При пальцевой гангрене — некрэктомия. В период ремиссии у больных с ювенильным полиартериитом, рецидивирующим в связи с хроническим тонзиллитом, проводят тонзиллэктомию.

Показания к консультации других специалистов

Невропатолог, окулист — высокий уровень АД, симптомы поражения нервной системы.

Хирург — выраженный абдоминальный синдром; сухая гангрена пальцев конечностей.

ЛОР, стоматолог — патология ЛОР-органов, необходимость санации зубов.

Прогноз

Исходом заболевания может быть относительная или полная ремиссия сроком от 4 до 10 лет и более, 10-летняя выживаемость больных с ювенильным полиартериитом приближается к 100%. Более неблагоприятный прогноз имеет классический узелковый полиартериит, ассоциированный с вирусным гепатитом В и протекающий с синдромом АГ. Наряду с возможной длительной ремиссией в тяжелых случаях может наблюдаться смертельный исход. Причины смерти — перитонит, кровоизлияния в мозг или его отек с синдромом вклинения.

Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром (синдром Кавасаки)

Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром (синдром Кавасаки) — остро протекающее системное заболевание характеризующееся морфологически преимущественным поражением средних и мелких артерий с развитием деструктивно-пролиферативного васкулита, а клинически — лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов, возможным поражением коронарных и других висцеральных артерий. В литературе и в практической медицине заболевание называют по имени автора впервые его описавшего в 1967 г., синдромом Кавасаки, или болезнью Кавасаки.

Код по МКБ-10

- M30.3 Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром (синдром Кавасаки).

Эпидемиология

Синдром Кавасаки встречается чаще, чем другие формы системных васкулитов. Болеют дети, преимущественно в возрасте от нескольких недель до 5 лет; соотношение мальчиков и девочек — 1,5:1. В Японии синдром Кавасаки встречается чаще, где в последние годы заболевание ежегодно регистрируют с частотой до 175 на 100 000 детей до 5-летнего возраста, в США — 10–22, в странах Европы — 6,2–14,7. Прослеживается сезонность заболеваемости (пик приходится на ноябрь–февраль и июнь–август) с некоторым различием по странам.

Профилактика

Первичная профилактика не разработана. Вторичную профилактику тромбоза коронарных артерий проводят в случае наличия аневризмы коронарных артерий.

Классификация

Выделяют полный и неполный синдром Кавасаки (см. раздел «Диагностика»).

Этиология

Наличие сезонной изменчивости и цикличности заболевания позволяет предположить его инфекционную природу, но до настоящего времени подтвердить данное предположение не удалось. В качестве возможных причинных агентов рассматривались многие организмы и токсины: вирусы (Эпштейна–Барр, ретровирус, парвовирус B19), стрептококк, стафилококк, риккетсия, спирохеты, бактериальные токсины (стрептококка, стафилококка), образование суперантигена под воздействием токсина. Обсуждают и вопросы расовой предрасположенности в связи с достоверно большей заболеваемостью в странах Востока.

Патогенез

Признано, что в патогенезе большую роль может играть иммунная активация. Это подтверждают, в частности, выявлением отложений иммунных комплексов в пораженных тканях и развитием деструктивно-пролиферативного васкулита. Предполагают, что в ответ на воздействие токсина или инфекционного агента активированные Т-клетки, моноциты и макрофаги секретируют разные цитокины, которые вызывают клинические проявления болезни.

Клиническая картина

Клиническая картина синдрома Кавасаки характеризуется цикличностью проявлений, выраженностью лихорадки, на фоне

которой развиваются симптомы поражения слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов и различных систем, прежде всего сердечно-сосудистой.

Общие проявления. Заболевание начинается остро с повышения температуры тела, как правило, до высоких цифр (39 °С и выше). Характерна возбудимость больного, выраженная в большей степени, чем при других лихорадочных состояниях у детей. Больные страдают от высокой температуры, нередко им причиняет мучение боль в мелких суставах, животе. В отсутствие лечения лихорадка продолжается 7–14 дней (иногда до 36).

Поражение слизистых оболочек. На фоне высокой лихорадки в течение нескольких дней появляется гиперемия конъюнктив без выраженных экссудативных проявлений, которая сохраняется в течение 1–2 нед и исчезает. С первых дней болезни наблюдают сухость, гиперемию и трещины губ, гиперемию слизистой оболочки ротовой полости, отек сосочков языка, который на 2-й неделе становится «малиновым».

Поражение кожи. Вскоре после дебюта или с началом лихорадки на туловище, конечностях и в паховых областях возникает сыпь в различных вариантах: неправильной формы эритематозные бляшки, скарлатиноподобная сыпь, мультиформная эритема. Возможна эритема промежности, которая в течение 48 ч переходит в десквамацию. Через несколько дней от начала болезни появляется эритема и/или уплотнение кожи ладоней и подошв, сопровождающееся резкой болезненностью и ограничением подвижности пальцев кистей и стоп. Одновременно возникают гиперемия ладоней и подошв, интенсивная эритема и плотный отек кистей и стоп. На 2-й неделе сыпь отцветает. Спустя 2–3 нед появляется периногтевое пластинчатое шелушение с распространением на пальцы, а иногда — на всю кисть или стопу.

Поражение лимфатических узлов. Характерно значительное увеличение (не менее 1,5 см в диаметре) чаще одного шейного лимфатического узла.

Поражение сердечно-сосудистой системы. Патологические изменения сердечно-сосудистой системы встречаются почти у половины больных. Кардиальные изменения клинически проявляются тахикардией, аритмией, ритмом галопа, появлением сердечных шумов; может развиться застойная сердечная недостаточность. Характер и локализацию патологии определяют с помощью инструментальных методов. Чаще это перикардиальный выпот, изменения миокарда и митральная регургитация. Изменения оболочек сердца сопровождают острую фазу болезни и обычно имеют положительную динамику по мере улучшения состояния больного и выздоровления. В то же время отличительная особенность данного васкулита — риск быстрого развития аневризм коронарных артерий. Аневризмы коронарных артерий обычно возникают в сроки от 1 до 4 нед от начала лихорадки, новые поражения редко удается зафиксировать спустя 6 нед. Одно- или

двустороннее поражение коронарных артерий представлено расширением сосуда, поражаются преимущественно проксимальные отделы сосудов.

Другие проявления. У половины пациентов возникает боль в суставах, в 40–35% случаев — поражение ЖКТ, печени, почек. Артралгии или полиартрит мелких суставов кистей и стоп с последующим поражением коленных и голеностопных суставов появляются на 1-й неделе болезни. Проявления со стороны ЖКТ включают диарею, гепатомегалию, водянку желчного пузыря. Редко встречаются такие проявления, как асептический менингит, легочные инфильтраты и плевральный выпот. Указанные синдромы и симптомы проходят бесследно через 2–3 нед.

Течение. Синдром Кавасаки отличается циклическим течением с чередованием 3 стадий:

- острой лихорадочной продолжительностью 1–2 нед;
- подострой — 3–5 нед;
- выздоровления — через 6–10 нед с момента начала болезни.

В отдельных случаях (3%) возможны рецидивы, которые обычно развиваются в течение 12 мес, чаще у детей до 3 лет и у тех, кто имел кардиальные проявления в дебюте синдрома Кавасаки.

Диагностика

Клиническое обследование

Основные критерии болезни Кавасаки:

- повышение температуры тела не менее 5 дней;
- гиперемия конъюнктивы;
- воспалительные изменения слизистой оболочки губ и полости рта;
- ладонная и подошвенная эритема с отеком и последующим шелушением кожи пальцев;
- полиморфная сыпь;
- негнойное увеличение шейного лимфатического узла (более 1,5 см в диаметре).

Лабораторная диагностика

В **общем анализе крови** в острой фазе выявляют лейкоцитоз, значительное увеличение СОЭ, нередко анемию и тромбоцитоз. В подострой стадии заболевания возрастает количество тромбоцитов и часто достигает 1000×10^9/л или более на 3-й неделе заболевания. Характерно увеличение содержания С-реактивного белка.

В **биохимическом анализе крови** может определяться эпизодическое повышение активности трансаминаз, при водянке желчного пузыря с функциональной обструкцией билиарного тракта — повышение уровня прямого билирубина.

Нередко в острой фазе наблюдается эпизод стерильной **лейкоцитурии**.

При менингеальном синдроме **в ликворе** отмечают мононуклеарный плеоцитоз с нормальным содержанием белка и глюкозы.

Инструментальные методы

В острой и подострой стадиях на **ЭКГ** можно наблюдать снижение вольтажа зубца *R*, депрессию сегмента *ST*, уплощение или инверсию зубца *T*, при нарушении проводимости — удлинение интервалов *P–R* или *Q–T*.

ЭхоКГ следует проводить с 1–2-й недели синдрома Кавасаки, к концу месяца и в случае поражения коронарных артерий — каждые 3 мес до года и затем 1 раз в 6 мес. В острой и подострой стадии могут быть выявлены перикардиальный выпот, изменения миокарда и митральная регургитация, преимущественно легкой степени.

Коронарная ангиография выявляет не только аневризмы, но и стенозы любых отделов коронарных артерий. Ее проводят после выздоровления пациента при дальнейшем наблюдении.

Дифференциальная диагностика

Клиническая картина синдрома Кавасаки симулирует многие детские заболевания. Дифференциальную диагностику проводят с вирусными инфекциями, скарлатиной, псевдотуберкулезом, мультиформной эритемой, стафилококковой токсикодермией, сепсисом, лекарственной болезнью, дебютом ювенильного ревматоидного артрита.

Для установления диагноза синдрома Кавасаки должны присутствовать 5 из 6 основных критериев, обязательно включая лихорадку, или 4 основных симптома в сочетании с коронарными аневризмами. При меньшем количестве критериев и наличии признаков поражения сердца состояние классифицируют как неполный (атипичный) синдром Кавасаки. При оценке симптомов учитывают, что развитие указанных признаков не может быть объяснено наличием другого заболевания.

Пример формулировки диагноза

Синдром Кавасаки, подострая стадия, коронарит, пластинчатое шелушение пальцев рук.

Лечение

Показания к госпитализации

Показаниями к госпитализации служат дебют, рецидив болезни, инфаркт миокарда, необходимость коронарографии у ребенка, необходимость хирургического вмешательства на коронарных артериях, обследование с целью определения протокола лечения в период ремиссии.

Медикаментозное лечение

Поскольку этиология неизвестна, терапия имеет неспецифический характер. Она направлена на модуляцию иммунного ответа

и ингибирование активации тромбоцитов для предотвращения коронарных аневризм. Основной метод лечения — сочетание ацетилсалициловой кислоты с препаратами внутривенных иммуноглобулинов; применение последнего в первые 10 дней болезни снижает риск повреждения коронарных артерий с 25 до 5% и менее.

Препараты внутривенных иммуноглобулинов используют в курсовой дозе 2 г/кг. В проведенном метанализе доказано, что их введение в дозе 2 г/кг однократно более эффективно предупреждает формирование коронарных аневризм, чем ежедневное использование по 0,4 г/кг в течение 5 дней. Препарат следует вводить со скоростью не более 20 капель в минуту, наблюдать за пациентом в течение инфузии и 1–2 ч после ее окончания. Препараты внутривенных иммуноглобулинов применяют в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (аспирином▲), которую назначают в суточной дозе 50–80 мг/кг до снижения повышенной температуры тела и в дозе 3–5 мг/кг в сутки на протяжении 6 нед при отсутствии поражения коронарных артерий. При наличии аневризм коронарных артерий ацетилсалициловую кислоту назначают до тех пор, пока они не исчезнут. Примерно 10% больных, несмотря на лечение препаратами внутривенных иммуноглобулинов, имеют резистентную или повторную лихорадку. В данном случае может помочь повторный курс в дозе 1 г/кг в сутки. Часть пациентов резистентна к препаратам внутривенных иммуноглобулинов. У них наибольший риск развития аневризм и длительного течения болезни. Есть сообщения о том, что у некоторых больных, резистентных к данным препаратам, возможно использование пульс-терапии глюкокортикоидами.

Длительное ведение перенесших синдром Кавасаки пациентов с аневризмами коронарных артерий должно быть направлено на профилактику ишемической болезни сердца и атеросклероза (длительный прием ацетилсалициловой кислоты, коррекция гиперлипидемии и т.д.).

Хирургическое лечение

При развитии стеноза коронарной артерии, а также при повторных эпизодах коронарной ишемии (или после инфаркта миокарда), связанных с аневризмой коронарной артерии, у лиц, перенесших синдром Кавасаки, проводят аорто-коронарное шунтирование, ангиопластику или стентирование.

Показания к консультации других специалистов

Ревматолог — для диагностики синдрома Кавасаки, если ребенок госпитализирован в инфекционную больницу.

Инфекционист — для исключения инфекционного заболевания, если ребенок госпитализирован в ревматологическое или соматическое отделение.

Кардиохирург — в случае развития стеноза коронарной артерии, а также при повторных эпизодах коронарной ишемии для решения вопроса о хирургическом лечении.

Прогноз

Большинство пациентов выздоравливают. Рецидивы синдрома Кавасаки редки, и их риск выше в первые 12 мес после первого эпизода болезни. Летальность составляет 0,1–0,5%. Непосредственная причина смерти в острый период болезни — миокардит или аритмия, в подострый — разрыв коронарной аневризмы или острая сердечно-сосудистая недостаточность в результате коронарного тромбоза, в период реконвалесценции — инфаркт миокарда. Динамика коронарных аневризм прослежена в нескольких исследованиях. Почти в половине случаев коронарные аневризмы регрессируют в течение 2 лет. Однако приведены сообщения о молодых взрослых, пострадавших от инфаркта миокарда спустя десятилетия после заболевания.

Неспецифический аортоартериит

Неспецифический аортоартериит (синдром дуги аорты, болезнь Такаясу, болезнь отсутствия пульса) — деструктивно-продуктивный сегментарный аортит и субаортальный панартериит богатых эластическими волокнами артерий с возможным поражением их коронарных и легочных ветвей.

Код по МКБ-10

M31.4 Синдром дуги аорты (болезнь Такаясу).

Эпидемиология

Неспецифический аортоартериит начинается чаще в возрасте от 10 до 20 лет, преимущественно болеют лица женского пола. В подавляющем числе наблюдений первые симптомы появляются в возрасте 8–12 лет, но возможно начало болезни и в дошкольном возрасте.

Профилактика

Первичная профилактика не разработана. Вторичная профилактика заключается в предупреждении обострений, санации очагов инфекций.

Классификация

По локализации поражения различают 4 типа неспецифического аортоартериита:

- 1-й тип — патология локализуется в области дуги аорты и отходящих от нее артерий;
- 2-й тип — патология локализуется в области нисходящего, брюшного отделов аорты, чревной, почечной, бедренной и других артерий;

- 3-й тип — смешанный вариант (распространенное поражение сосудов области дуги и других отделов аорты);
- 4-й тип — поражение легочных артерий, сочетающееся с любым из трех типов.

В соответствии с характером деформации выделяют стенотический, деформирующий либо сочетанный (сочетание аневризм и стеноза) варианты неспецифического аортоартериита.

Этиология

Этиология заболевания не установлена. Среди возможных причин обсуждают роль инфекции (в частности, туберкулеза), вирусов, лекарственной и сывороточной непереносимости. Существуют сведения о генетической предрасположенности к неспецифическому аортоартерииту, что иллюстрируется развитием болезни у однояйцевых близнецов и связью с HLA Bw52, Dw12, DR2 и DQw (в японской популяции).

Патогенез

В патогенезе заболевания ведущую роль отводят аутоиммунным механизмам. В патологический процесс вовлекаются *vasa vasorum*, медиа и адвентиция аорты и крупных кровеносных сосудов в области их устья или проксимальных отделов. При микроскопическом исследовании выявляют характерную картину сегментарного деструктивного, деструктивно-пролиферативного и фибропластического панаортита и панартериита. Деструкция эластического каркаса может привести к формированию аневризм, а тромбоваскулит и деформация просвета сосудов — к артериальной окклюзии.

Клиническая картина

Неспецифическому аортоартерииту свойственны общевоспалительные проявления и сочетание различных синдромов: недостаточности периферического кровотока, кардиоваскулярного, цереброваскулярного, абдоминального, легочного, АГ. Классический признак заболевания — синдром асимметрии или отсутствия пульса.

Общие проявления. Заболевание имеет две фазы: острую, продолжающуюся от нескольких недель до нескольких месяцев, и хроническую — с обострениями или без них. В дебюте острой фазы наблюдают субфебрилитет или немотивированные фебрильные «свечи», усталость, боли в мышцах перемежающего характера (при физической нагрузке), возможны узловатая эритема или геморрагии на коже. На протяжении многих месяцев определяют увеличенную СОЭ (до 50–60 мм/ч). Через несколько месяцев в зависимости от локализации патологического процесса появляются те или иные характерные симптомы и синдромы.

Синдром недостаточности периферического кровотока отражает ишемию ниже места стеноза или окклюзии крупной ар-

терии и проявляется «перемежающимися» болями. Боли при нагрузке в одной или обеих руках или ногах с ощущением усталости и онемения пальцев встречаются при поражении подключичных или подвздошных (бедренных) артерий; боли в спине — при поражении позвоночных артерий. Наиболее важен для диагностики синдром асимметрии или отсутствия пульса и АД. Наиболее часто пульс не определяется на левой лучевой артерии.

Кардиоваскулярный синдром. Характерны боли по ходу сосудов, над суженными, но проходимыми артериями выслушивают шумы (над аортой и крупными сосудами). При поражении восходящего отдела аорты выявляют уплотнение, дилатацию, иногда формирование аневризмы, что может привести к аортальной недостаточности. В патологический процесс могут вовлекаться коронарные артерии с соответствующей симптоматикой. Повышение АД сочетается преимущественно с поражением почечных артерий.

Цереброваскулярный синдром наблюдают обычно у больных с поражением сосудов области дуги аорты и ее сонных и брахиоцефальных ветвей. Нередко неврологические нарушения служат первыми признаками болезни. Наиболее часто встречаются головная боль, обмороки, нарушение мозгового кровообращения и ухудшение зрения. При осмотре глазного дна выявляют сужение артерий, расширение вен, артериовенозные анастомозы.

Абдоминальный синдром в виде приступов болей в животе, нередко с рвотой и диареей, наблюдают при поражении брюшной аорты и мезентериальных сосудов. При возникновении аневризмы брюшной аорты в брюшной полости пальпируют пульсирующее образование, над которым выслушивают сосудистый шум.

Легочный синдром при неспецифическом аортоартериите у детей редко имеет клинические проявления (кашель, кровохарканье, рецидивирующие пневмонии), рентгенологически может отмечаться деформация сосудисто-интерстициального легочного рисунка, расширение корней, адгезивные изменения плевральных листков, а по данным ЭКГ — признаки легочной гипертензии.

Синдром АГ — следствие поражения почечных артерий. АД повышается через несколько месяцев от начала заболевания и иногда сочетается с умеренной протеинурией.

Осложнения зависят от локализации и характера поражения сосудов. Наиболее серьезные из них: инсульт, инфаркт миокарда, хроническая почечная недостаточность, сердечная недостаточность, расслоение аневризмы аорты.

Течение. При переходе острой фазы в хроническую температура тела нормализуется, состояние становится удовлетворительным, дети ведут нормальный образ жизни. Однако у некоторых из них отмечают головокружения и обмороки при изменении положения тела (каротидный синдром), снижение остроты зрения, ишемические явления в конечностях. При осмотре в большинстве случаев выявляют асимметрию или отсутствие пульса и АД, сосу-

дистые шумы, а в ряде случаев — АГ. В периоды обострений патологический процесс возобновляется там же или распространяется на интактные ранее отделы аорты.

Диагностика

Диагноз неспецифического аортоартериита устанавливают на основании типичных клинических признаков и данных инструментальных исследований.

Клиническое обследование

На практике диагноз неспецифического аортоартериита устанавливают чаще лишь при выявлении асимметрии (отсутствия) пульса или АГ, в среднем — к концу 2-го года заболевания. Однако наблюдение показывает возможность более ранней диагностики при условии ориентации в поиске локального дефицита циркуляции у девочки (особенно старше 10 лет) с повышенной СОЭ неустановленной причины. В случае неспецифического аортоартериита внимательный осмотр, пальпация пульса и измерение АД на руках и ногах, аускультация по ходу аорты и над магистральными артериями (подключичными, сонными, бедренными), сопоставление клинических симптомов с возможной локализацией сосудистого повреждения, а также результаты инструментальных исследований позволяют верифицировать до этого не установленный диагноз.

Лабораторная диагностика

В **общем анализе крови** в острой фазе определяют умеренную анемию, нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ (40–70 мм/ч).

Биохимический анализ крови: при поражении почечных сосудов в случае почечной недостаточности выявляют повышение уровня азотистых шлаков и калия сыворотки крови. Иммунологический анализ крови: в острой фазе определяют увеличение содержания С-реактивного белка.

Инструментальные методы

При поражении коронарных артерий на **ЭКГ** могут быть выявлены ишемические изменения в миокарде, при поражении легочных артерий — признаки легочной гипертензии.

При поражении восходящего отдела аорты на **ЭхоКГ** определяют увеличение диаметра просвета пораженного участка аорты, неравномерное утолщение стенки. При значительном увеличении просвета аорты может отмечаться относительная недостаточность аортального клапана.

При поражении почечной артерии при **УЗИ почек** можно визуализировать изменения почечной артерии и выявить изменение размеров почки.

Ультразвуковая допплерография и **дуплексное сканирование** — незаменимые методы на ранних этапах болезни. Они

неинвазивны и позволяют не только визуализировать сосуд, но и параллельно оценивать линейную скорость кровотока, индекс сопротивления, выявлять признаки деформации устья отходящих от аорты артерий, утолщение стенок, окклюзию проксимального участка артерии.

Компьютерная томография (КТ) позволяет оценить толщину сосудистой стенки, визуализировать аневризмы, в том числе расслаивающие, сформировавшийся тромб,

Рентгеноконтрастная ангиография представляет достоверную информацию об облитерирующем заболевании артерий, о строении стенки сосуда и топике поражения. Ее применяют в тех случаях, когда планируют хирургическое вмешательство.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят в начальном периоде с острой ревматической лихорадкой, болезнью Шенлейна–Геноха, узелковым полиартериитом, другими ревматическими заболеваниями. Аортит встречается как редкое проявление некоторых ревматических заболеваний — ревматизма, ревматоидного артрита, серонегативных спондилоартритов, болезни Бехчета. При перечисленных заболеваниях воспалительные изменения распространяются только на проксимальный отдел дуги аорты, в некоторых случаях формируется недостаточность аортального клапана.

При обнаружении асимметрии пульса и АД, выявлении деформации аорты и ее ветвей с помощью вспомогательных инструментальных методов неспецифический аортоартериит дифференцируют от врожденной патологии магистральных сосудов (дисплазия и др.), для которой не характерны длительная лихорадка, боли в мышцах и суставах, сыпь, ухудшение зрения, боли в животе.

Пример формулировки диагноза

Неспецифический аортоартериит, II тип, острая фаза. Аневризма брюшной аорты с расслоением стенки, сужение левой и окклюзия правой подвздошных артерий.

Неспецифический аортоартериит, III тип, острая фаза. Стеноз левой сонной и правой подключичной артерий. Стеноз левой почечной артерии. Стеноз инфраренального отдела аорты. Стенозы чревного ствола и верхней брыжеечной артерии. Артериальная гипертензия.

Лечение

Показания к госпитализации

Показаниями к госпитализации служат дебют, обострение болезни, обследование с целью определения протокола лечения в ремиссии, необходимость хирургического вмешательства.

Немедикаментозное лечение

В острый период ограниченный режим, обоснование характера питания.

Медикаментозное лечение

Патогенетическое лечение. В острой фазе назначают средние дозы преднизолона (1 мг/кг в сутки со снижением дозы через 1–2 мес до поддерживающей) и метотрексат (не менее 10 мг/м^2 1 раз в неделю). Максимальную дозу преднизолона дают до исчезновения клинических и лабораторных признаков активности процесса, после чего ее медленно уменьшают до поддерживающей (10–15 мг/сут). В хронической фазе неспецифического аортоартериита больной получает поддерживающие дозы преднизолона и метотрексата (обычно в первоначальной дозе), при отсутствии активности процесса в течение 1–2 лет терапию метотрексатом отменяют. При резистентности к проводимой терапии альтернативным метотрексату является циклофосфан♠.

Симптоматическое лечение. По показаниям назначают курсы лечения препаратами, улучшающими коллатеральное кровообращение (пентоксифиллин, дипиридамол и др.). Больным с АГ проводят гипотензивную терапию. В случае антифосфолипидного синдрома в острой фазе назначают антикоагулянты с последующим переходом на варфарин или ацетилсалициловую кислоту.

Хирургическое лечение

По показаниям (одиночная мешотчатая аневризма аорты, расслаивание аневризмы, высокий уровень АД и односторонний стеноз почечной артерии) проводят оперативное вмешательство: протезирование, шунтирование, эндартерэктомию и др.

Показания к консультации других специалистов

Невропатолог, окулист — высокий уровень АД, цереброваскулярный синдром.

Фтизиатр — тубинфицированность пациента с неспецифическим аортоартериитом.

Хирург — решение вопроса о необходимости оперативного лечения.

ЛОР, стоматолог — патология ЛОР-органов, необходимость санации зубов.

Прогноз

Прогноз в целом благоприятный, длительность жизни больных составляет десятилетия. Более серьезен прогноз у детей раннего возраста, с распространенным поражением аорты и ее ветвей и хроническим рецидивирующим течением болезни, при поражении почечных артерий и АГ. Летальность минимальная. Причиной смерти в тяжелых случаях могут быть недостаточность кровообращения, разрыв аневризмы аорты, кровоизлияние в мозг, хроническая почечная недостаточность.

Глава 11

Системная красная волчанка

СКВ — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение иммунной регуляции, определяющее образование органонеспецифических АТ к антигенам ядер клеток с развитием иммунного воспаления в тканях многих органов.

Код по МКБ-10

- М32.1. Системная красная волчанка.

Эпидемиология

Распространенность СКВ у детей в возрасте от 1 до 9 лет составляет 1,0–6,2 случаев, а в возрасте 10–19 лет — 4,4–31,1 случаев на 100 000 человек детского населения, а заболеваемость — в среднем 0,4–0,9 случаев на 100 000 человек детского населения в год.

Соотношение больных девочек и мальчиков в возрасте до 15 лет составляет в среднем 4,5:1.

Профилактика

Первичная профилактика не разработана. Для предотвращения обострений заболевания следует избегать инсоляции и применения ультрафиолетового облучения (УФО). Введение гаммаглобулина можно осуществлять только при наличии абсолютных показаний.

Классификация

Классификация по течению (В.А. Насонова, 1972–1986).

Характер течения. Выделяют 3 варианта течения СКВ:

- **острый** — с внезапным началом, быстрой генерализацией и формированием полисиндромной клинической картины, включающей поражение почек и/или ЦНС, высокой иммунологической активностью и нередко неблагоприятным исходом при отсутствии лечения;
- **подострый** — с постепенным началом, более поздней генерализацией, волнообразностью с возможным развитием ремиссий и более благоприятным прогнозом;

- **первично-хронический** — с моносиндромным началом, поздней и клинически малосимптомной генерализацией и относительно благоприятным прогнозом.

У детей в большинстве случаев отмечают острое и подострое течение СКВ.

Выделяют следующие клинико-иммунологические варианты болезни.

Подострая кожная волчанка (*subacute lupus erythematosus*) — субтип СКВ, характеризующийся распространенными папулосквамозными и/или анулярными полициклическими кожными высыпаниями и фоточувствительностью при относительной редкости развития тяжелого нефрита или поражения ЦНС. Серологический маркер этого заболевания — антитела (АТ) к Ro/SSA.

Неонатальная волчанка (*neonatal lupus*) — синдромокомплекс, включающий эритематозные высыпания, полную поперечную блокаду сердца и/или другие системные проявления, которые могут быть отмечены у новорожденных от матерей, страдающих СКВ, болезнью Шегрена, другими ревматическими заболеваниями, или клинически асимптомных матерей, в сыворотке крови которых содержатся АТ (IgG) к ядерным рибонуклеопротеидам (Ro/SSA или La/SSB). Поражение сердца может быть выявлено уже при рождении ребенка.

Лекарственный волчаночноподобный синдром (*drug-induced lupus*) развивается у больных на фоне лечения лекарственными препаратами: антиаритмическими (прокаинамидом, хинидином), антигипертензивными (гидралазином, метилдопой, каптоприлом, эналаприлом, атенололом, лабеталолом, празозином и др.), психотропными (хлорпромазином, перфеназином, хлорпротиксеном, карбонатом лития), антиконвульсантами (карбамазепином, фенитоином и др.), антибиотиками (изониазидом, миноциклином), противовоспалительными (пеницилламином, сульфасалазином и др.), диуретиками (гидрохлоротиазидом, хлорталидоном), гиполипидемическими (ловастатином, симвастатином) и др.

Паранеопластический волчаночноподобный синдром может развиваться у больных со злокачественными новообразованиями.

Этиология

Этиология СКВ остается неясной. Предполагают, что на развитие заболевания оказывают влияние различные эндо- и экзогенные факторы.

Генетическая предрасположенность. О роли наследственности свидетельствуют:

- высокая частота развития СКВ в семьях больных (7–12% случаев у родственников I и II степени родства);

- более высокая конкордантность (частота поражения обоих партнеров близнецовой пары) среди монозиготных близнецов (58–69%) по сравнению с дизиготными (2–5%);
- обнаружение у клинически асимптомных родственников больных антинуклеарных АТ, гипергамма-глобулинемии, ложноположительной реакции Вассермана и др.

Генетические исследования выявили множество генов (до 20–50) значимо ассоциированных с развитием СКВ. Разные комбинации дефектных аллелей этих независимо сегрегирующих генов, имеющих отношение к регуляции различных аспектов иммунного ответа, клиренса ИК, апоптоза, воспаления и др., обусловливают риск развития СКВ у их носителей.

Носительство HLA-DR2 или HLA-DR3 независимо повышает риск развития СКВ в 2–3 раза, обнаружены ассоциации некоторых аллелей генов DQ-локуса с наличием специфических АТ, в частности АТ к ДНК, АТ к Sm-антигену, АТ к Ro- и La-антигенам и др.

Отмечена связь развития СКВ с генетически обусловленным дефицитом различных компонентов комплемента (C1q, C2, C4), что сопряжено с нарушением клиренса иммунных комплексов. Наличие «C4A нулевой аллели» в большинстве случаев ассоциировано с делецией сегмента региона HLA класса III, включающего гены *C4A* и *CYP21A*. Полное отсутствие C4 (результат гомозиготности в обоих локусах) определяет 17-кратное повышение риска развития СКВ.

Отмечена ассоциация СКВ с определенными аллелями генов цитокинов, в частности ФНО-α и ФНО-β, ИЛ-10 и др., значимых для иммунологической толерантности и апоптоза.

Показано, что определенные аллели генов FcγRIIa- и FcγRIIIA-рецепторов, связывающих подклассы IgG, ассоциированы с нарушением клиренса и развитием опосредованных иммунными комплексами проявлений СКВ, в частности волчаночного нефрита.

Гормональные факторы. Роль половых гормонов в этиологии СКВ обусловлена их воздействием на иммунный ответ: эстрогены способствуют иммунологической гиперреактивности благодаря поликлональной активации В-клеток и повышению синтеза АТ, а андрогены, напротив, оказывают иммуносупрессивное действие, снижая образование АТ и подавляя клеточные реакции. С этим связано преобладание женщин среди больных СКВ, связь начала заболевания с наступлением менархе у девочек-подростков, повышение активности заболевания во время беременности и после родов.

У женщин репродуктивного возраста с СКВ наблюдают пониженные уровни тестостерона, прогестерона и высокие уровни эстрогенов, у больных обоего пола — повышенный уровень пролактина и низкий уровень дегидроэпиандростерона.

Факторы внешней среды. Первостепенное значение имеет инсоляция. УФО приводит к деградации ДНК в клетках кожи,

которая начинает проявлять антигенную детерминированность, стимулирует апоптоз кератиноцитов, сопровождающийся экспрессией рибонуклеопротеинов на их поверхности, нарушает метаболиизм фосфолипидов клеточной мембраны, стимулируя В-клетки и вызывая аутоиммунные реакции у предрасположенных индивидуумов. УФО усиливает высвобождение ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6 и ФНО-α, способствуя развитию локального воспаления, а также повышает общий уровень иммунного ответа.

Инфекция. Предполагается возможная роль в качестве триггеров СКВ различных вирусов (Эпштейна–Барр, ретровирусы и др.).

Патогенез

В основе патогенеза СКВ лежат нарушения иммунной регуляции, сопровождающиеся утратой иммунологической толерантности к собственным антигенам и развитием аутоиммунного ответа с синтезом широкого спектра АТ, в первую очередь к хроматину (нуклеосоме) и его отдельным компонентам, нативной ДНК и гистонам.

В основе аутоиммунных нарушений при СКВ лежат 2 взаимосвязанных процесса: поликлональная активация В-лимфоцитов в ранней фазе заболевания и антигенспецифическая Т-зависимая стимуляция синтеза аутоантител. У больных СКВ отмечают увеличение количества В-клеток, коррелирующее с наличием гипергамма-глобулинемии; антигенспецифическую пролиферацию или врожденный дефект их определенных подтипов, синтезирующих органонеспецифические аутоантитела; уменьшение количества естественных киллеров и супрессорных Т-клеток; увеличение популяции $CD4^+$ Т-клеток (хелперов); нарушение сигнальных функций иммунных клеток; гиперпродукцию Th2-цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10); повышенный фетальный микрохимеризм.

Установлено, что активацию и дифференцировку В-клеток регулирует стимулятор В-лимфоцитов (В-*lymphcyte stimulator* — BlyS). Полагают, что взаимодействие BlyS и соответствующего рецептора, относящегося к суперсемейству ФНО, играет важную роль в патогенезе СКВ, что продемонстрировано в эксперименте (у трансгенных мышей с гиперэкспрессией BlyS развивается волчаночноподобный синдром, напоминающий СКВ у человека).

Важное звено в патогенезе СКВ — генетически детерминированные или индуцированные дефекты апоптоза (программированной гибели клеток). Нарушение клиренса апоптозных клеток (часто с экспрессированными на их поверхности ядерными антигенами) и их фрагментов определяет накопление клеточных антигенов в крови и тканях-мишенях, что способствует инициации иммунного ответа.

Развитие многих клинических проявлений СКВ связано с повреждением тканей, обусловленным образованием АТ и формированием иммунных комплексов.

Клиническая картина

Клиническая картина СКВ характеризуется выраженным полиморфизмом, однако почти у 20% детей наблюдают моноорганные варианты дебюта заболевания. СКВ у детей отличается более острым началом и течением болезни, более ранней и бурной генерализацией и менее благоприятным исходом, чем у взрослых.

Общие проявления

Первыми симптомами начала заболевания или его обострения у большинства детей бывают лихорадка (обычно интермиттирующая), нарастающая слабость, недомогание, снижение аппетита, уменьшение массы тела, усиленное выпадение волос.

Поражение кожи и ее придатков

Кожный синдром, отмечаемый у детей с СКВ, отличается большим разнообразием.

Волчаночная «бабочка» — наиболее характерное проявление СКВ, которое отмечают у 80% больных, из них у 40% — в дебюте заболевания. «Бабочка» представляет собой симметричные эритематозные высыпания на коже лица, располагающиеся в скуловой области и области переносья, по форме напоминающие фигуру бабочки с раскрытыми крыльями; высыпания могут распространяться за пределы скуловой области на кожу лба, подбородка, свободного края ушной раковины и ее мочки (рис. 11.1, см. цв. вклейку).

Волчаночная «бабочка» может быть в виде:

- эритемы, проявляющейся гиперемией кожи с четко очерченными границами, инфильтрацией, фолликулярным гиперкератозом с последующей рубцовой атрофией;
- яркого рожистого воспаления с инфильтрацией, гиперемией, мелкими некрозами, покрытыми корочками, и отеком лица;
- центробежной эритемы, стойких эритематозно-отечных пятен с нерезким фолликулярным гиперкератозом, располагающихся в центре лица;
- васкулитной «бабочки» — нестойкого разлитого покраснения с цианотичным оттенком в средней зоне лица, усиливающегося при волнении, воздействии инсоляции и др.

Эритематозные высыпания также могут отмечаться на открытых участках кожи: верхней трети груди и спины (область «декольте»), над локтевыми и коленными суставами.

Дискоидные очаги — эритематозные высыпания с гиперемированными краями и депигментацией в центре, инфильтрацией, фолликулярным гиперкератозом и последующей рубцовой атрофией. Локализуются преимущественно на коже волосистой части головы, лица, шеи, верхних конечностей. У детей такие высыпания наблюдают обычно при хроническом течении СКВ.

Фотосенсибилизация — повышение чувствительности кожи к воздействию солнечного излучения, типично для больных СКВ.

Характерные эритематозные высыпания на коже обычно появляются у детей в весенне-летний период, их яркость увеличивается после пребывания на солнце или лечения УФО.

Капиллярит — отечная эритема с телеангиэктазиями и атрофией на подушечках пальцев, ладонях (рис. 11.2, см. цв. вклейку) и подошвенной поверхности стоп, наблюдаемая у большинства детей в остром периоде заболевания.

Геморрагические высыпания в виде петехиальных или пурпурозных элементов, располагающихся обычно симметрично на коже дистальных отделов конечностей, в первую очередь нижних, нередко отмечают у детей в остром периоде СКВ.

Сетчатое ливедо (синевато-фиолетовые пятна, образующие сетку, на коже нижних, реже верхних конечностей и туловища) и подногтевые микроинфаркты (тромбоваскулит капилляров ногтевого ложа).

Неспецифические кожные высыпания часто наблюдают у больных при высокой активности СКВ; они могут быть представлены всеми основными морфологическими видами кожных элементов: от пятнисто-папулезных до буллезных.

Синдром Рейно (периодически развивающаяся ишемия пальцев, обусловленная вазоспазмом и структурными поражениями сосудов) наблюдают у детей значительно реже, чем у взрослых.

Алопеция очень характерна для больных СКВ. В активном периоде заболевания у больных отмечают истончение и повышенное выпадение волос, что приводит к гнездному или диффузному облысению.

Поражение слизистых оболочек

Поражение слизистых оболочек полости рта, отмечаемое более чем у 30% детей преимущественно в активном периоде заболевания, включает:

- *волчаночную энантему* (эритематозно-отечные пятна с четкими границами и иногда с эрозивным центром, располагающиеся в области твердого неба);
- *афтозный стоматит* (безболезненные эрозивные или, реже, более глубокие язвенные очаги с кератотическим ободком и интенсивной эритемой);
- *хейлит* — поражение красной каймы губ, чаще нижней (подчеркнутость ободка по краю губы, отечность, гиперемия, формирование трещинок, в некоторых случаях эрозии и язвочки с последующим развитием рубцовой атрофии).

Поражение суставов

Суставной синдром имеет мигрирующий характер поражения, редко приводит к формированию стойких деформаций, за исключением симметричных веретенообразных деформаций прокси-

мальных межфаланговых суставов II–IV пальцев кистей без нарушения их функции.

Артралгии характерны для активного периода заболевания. Они локализуются в крупных и мелких суставах конечностей, чаще всего коленных, голеностопных, локтевых и проксимальных межфаланговых суставах пальцев кистей, реже — в плечевых, локтевых, лучезапястных, иногда в тазобедренных суставах и шейном отделе позвоночника.

Артрит. Острый артрит при СКВ обычно протекает с множественным, чаще симметричным поражением суставов (в первую очередь проксимальных межфаланговых пальцев рук, коленных, голеностопных, локтевых), сопровождается выраженными периартикулярными реакциями, болевыми контрактурами, но быстро исчезает после начала лечения ГК. Подострый и хронический полиартрит характеризуется более длительным, волнообразным и нередко прогрессирующим течением, болезненностью, умеренной экссудацией, сопровождается ограничением функции пораженных суставов, жалобами на непродолжительную утреннюю скованность. При рентгенологическом исследовании обнаруживают умеренные изменения в виде эпифизарного остеопороза (I стадия по Штейнброккеру).

Костные изменения

Асептические некрозы, характеризующиеся костно-хрящевой секвестрацией с вторичным остеосклерозом, у детей формируются значительно реже, чем у взрослых. Обычно они локализуются в области эпифиза головки бедра (редко в других костях), приводя к нарушению функции пораженной конечности и инвалидизации больного.

Поражение мышц

Поражение мышц — *миалгии* или *полимиозит* с вовлечением симметрично расположенных, чаще проксимальных мышц конечностей. *Полимиозит* характеризуется болезненностью при пальпации, снижением мышечной силы, умеренным повышением активности ферментов мышечного распада (креатинфосфокиназы — КФК, альдолазы). Волчаночный полимиозит следует дифференцировать от стероидной миопатии, развивающейся у больных на фоне лечения ГК.

Поражение серозных оболочек

Полисерозит — характерное проявление СКВ, наблюдается у 30–50% детей.

Плеврит обычно симметричный, сухой, реже выпотной, редко имеет яркую клиническую манифестацию. Клинически развитие плеврита может проявляться кашлем, появлением боли в грудной клетке, усиливающейся при глубоком дыхании, шумом трения плевры при аускультации. На рентгенограммах отмечают утол-

щение костальной, междолевой или медиастинальной плевры, а также плевро-перикардиальные спайки. В отдельных случаях отмечается массивное скопление экссудата в плевральных полостях.

Перикардит у детей наблюдают чаще, чем у взрослых. Типичные клинические симптомы перикардита включают тахикардию, одышку, шум трения, но в большинстве случаев перикардит протекает клинически малосимптомно, его обнаруживают только с помощью ЭхоКГ: заметны утолщение и сепарация листков эпи- и перикарда. При высокой активности заболевания перикардит обычно сопровождается скоплением экссудата. Редко при возникновении массивного выпота может возникнуть угроза тампонады сердца. При редко встречающемся констриктивном перикардите формируются спайки в полости перикарда вплоть до ее облитерации.

В отдельных случаях у больных наблюдают картину асептического перитонита.

Поражение дыхательной системы

Наблюдают у 10–30% детей с СКВ на разных этапах заболевания.

Острый волчаночный пневмонит проявляется симптомами, характерными для пневмонии (кашель, одышка, акроцианоз, ослабление дыхания и хрипы в легких при аускультации и т.д.). На рентгенограмме в этих случаях выявляют обычно симметрично расположенные инфильтративные тени в легких, дисковидные ателектазы.

Хроническое диффузное интерстициальное поражение легких формируется при относительно длительном течении СКВ. Физикальные признаки при этом скудные или отсутствуют. С помощью методов функциональной диагностики выявляют снижение функции легких, нарушения легочного кровотока, на рентгенограмме отмечают усиление и деформацию сосудисто-интерстициального рисунка с потерей четкости его очертаний и расширением просвета сосудов.

Легочные (*альвеолярные*) *геморрагии*, обнаруживаемые у детей очень редко, могут привести к летальному исходу. У больных при этом отмечают признаки острого респираторного дистресс-синдрома с быстрым снижением показателей гемоглобина и гематокрита и развитием выраженной гипоксемии.

Легочную гипертензию у детей наблюдают очень редко, она формируется обычно при антифосфолипидном синдроме (АФС).

Характерно *высокое стояние диафрагмы* вследствие диафрагматита, плевродиафрагмальных спаек и сращений, снижения тонуса мышц диафрагмы.

Поражение сердца

Поражение сердца у детей с СКВ наблюдают в 50% случаев.

Миокардит при тяжелом течении характеризуется расширением границ сердца, изменениями звучности тонов, нарушениями

сердечного ритма и проводимости, снижением сократительной способности миокарда, появлением признаков сердечной недостаточности. При высокой активности заболевания миокардит обычно сочетается с перикардитом. В большинстве случаев миокардит имеет скудные клинические признаки, его диагностируют только при комплексном инструментальном исследовании.

Эндокардит. При СКВ может быть поражен клапанный или пристеночный эндокард. В большинстве случаев наблюдают вальвулит митрального, реже аортального или трехстворчатого клапанов или его последствия в виде уплотнения створок, не вызывающие нарушений гемодинамики и не создающие условий для возникновения органических шумов. Формирование пороков сердца вследствие эндокардита при СКВ не характерно и встречается крайне редко.

Для СКВ характерен *атипичный бородавчатый эндокардит Либмана–Сакса* с образованием бородавчатых наложений диаметром 1–4 мм в участках мелких изъязвлений эндокарда и возможным появлением мелких перфораций створок клапанов и разрывом хорд.

Коронарит (васкулит коронарных артерий), обусловливающий нарушение перфузии миокарда, может сопровождаться болью за грудиной или в области сердца, но обычно протекает клинически асимптомно. Отмечены единичные случаи развития у подростков *инфаркта миокарда*.

Поражение почек

Нефрит клинически диагностируют у 70–86% детей с СКВ, у большинства из них он развивается в течение первых 2 лет с момента начала заболевания, а примерно у трети — уже в дебюте. От характера поражения почек во многом зависят прогноз и исход заболевания в целом.

При морфологическом исследовании почек отмечают признаки иммунокомплексного ГН различного типа (табл. 11.1).

Классификация волчаночного нефрита у детей (Карташева В.И., 1982):

- нефрит выраженной формы с НС (характеризуется диффузными отеками, массивной протеинурией, гипопротеинемией, гиперхолестеринемией, выраженной гематурией в большинстве случаев со стойкой АГ и гиперазотемией);
- нефрит выраженной формы без НС (характеризуется протеинурией с потерей белка в пределах 1,5–3 г/сут, значительной эритроцитурией, нередко макрогематурией, умеренной АГ и азотемией);
- нефрит латентной формы (характеризуется умеренно выраженным мочевым синдромом: протеинурия <1,5 г/сут, гематурия <20 эритроцитов в п/зр).

Наиболее неблагоприятный прогноз вероятен при быстропрогрессирующем волчаночном нефрите, характеризующемся нали-

Таблица 11.1. Классификация поражения почек при системной красной волчанке (ВОЗ, 1982–1985)

Тип	Описание	Клинико-лабораторные признаки
I	Отсутствие изменений по данным световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии	Отсутствуют. Прогноз благоприятный, но возможна трансформация в более тяжелый тип нефрита
IIA	Мезангиальный ГН с минимальными изменениями (отсутствие светооптических изменений в биоптате при наличии отложений иммунных комплексов в мезангиуме по данным иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии)	Отсутствуют. Прогноз благоприятный, но возможна трансформация в более тяжелый тип нефрита
IIB	Мезангиальный ГН (различная степень мезангиальной гиперклеточности с наличием иммунных депозитов в мезангии)	Протеинурия <1 г/сут, эритроциты 5–15 в п/зр. Прогноз благоприятный, но возможна трансформация в более тяжелый тип нефрита
III	Очаговый пролиферативный ГН (активное или хроническое, сегментарное или тотальное, эндо- или экстракапиллярное повреждение с вовлечением менее 50% клубочков)	Протеинурия >1 г/сут (в 20–30% случаев развивается НС), изменения мочевого осадка умеренного характера. Течение характеризуется неуклонным прогрессированием, высокий риск развития хронической почечной недостаточности (ХПН), возможна резистентность к иммуносупрессивной терапии. Прогноз относительно благоприятный при адекватной терапии
IV	Диффузный пролиферативный ГН (те же изменения, что в классе III с вовлечением более 50% клубочков)	Протеинурия >2 г/сут, выраженная гематурия и цилиндрурия. Высокая частота АГ и почечной недостаточности различной степени выраженности, низкий уровень комплемента. Прогноз при неадекватной терапии неблагоприятный
V	Мембранозный ГН (равномерное утолщение базальной мембраны клубочков вследствие субэпителиального и внутримембранного отложения иммунных комплексов)	Протеинурия >3,5 г/сут, НС, нередко скудный мочевой осадок. Почечная недостаточность и АГ относительно редки, иммунологические нарушения выражены умеренно. Прогноз благоприятный для больных с умеренной протеинурией, более серьезный при НС (особенно длительно сохраняющемся)
VI	Хронический гломерулосклероз (диффузный и сегментарный гломерулосклероз, атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, артериолосклероз)	Клинико-лабораторные признаки ХПН различной степени выраженности. Прогноз неблагоприятный

чием НС, выраженной (иногда злокачественной) АГ и быстрым развитием почечной недостаточности, приводящей к неблагоприятному исходу в течение нескольких недель или месяцев.

Кроме ГН, спектр почечной патологии при СКВ включает тубулоинтерстициальное поражение, а также тромботическое поражение сосудов различного калибра в рамках АФС.

Поражение ЖКТ

Поражение ЖКТ отмечают при СКВ у 30–40% больных. В остром периоде обычно отмечают снижение аппетита, диспепсические расстройства. При эндоскопическом исследовании нередко диагностируют воспалительное поражение слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, иногда с образованием эрозий и даже язв.

Поражение кишечника встречается редко и часто обусловлено поражением сосудов брыжейки. Васкулит мезентериальных артерий с последующим развитием тромбоза может приводить к возникновению геморрагий, инфарктов и некрозов с последующей перфорацией и развитием кишечного кровотечения или фибринозно-гнойного перитонита. Возможен симптомокомплекс злокачественно текущей БК (терминального илеита).

Поражение печени. Гепатомегалию разной степени, чаще реактивного характера, диагностируют у большинства больных СКВ. У 10–12% пациентов наряду с гепатомегалией отмечают умеренное повышение уровня печеночных ферментов (обычно в 2–3 раза), обусловленное тромботической микроангиопатией.

В отдельных случаях возможно развитие гепатита, инфарктов печени, тромбоза печеночных вен (синдром Бадда–Киари).

Поражение поджелудочной железы. Панкреатит может быть следствием патологического процесса в рамках СКВ или обусловлен воздействием больших доз ГК.

Поражение нервной системы

Поражение ЦНС наблюдается у 30–50% детей.

Органический мозговой синдром обусловлен тромботической васкулопатией или диффузным поражением, опосредованным антинейрональными АТ; сопровождается ухудшением когнитивных функций (памяти, внимания, мышления), что может приводить к заметному снижению интеллекта, и появлением эмоционально-личностных расстройств (эмоциональной лабильности, раздражительности, апатии, депрессии).

Психические нарушения при СКВ у детей отличаются клиническим полиморфизмом, тенденцией к рецидивированию, их выраженность обычно коррелирует с тяжестью соматических нарушений. При высокой активности возможно развитие острого психоза с появлением продуктивной симптоматики в виде зрительных и слуховых галлюцинаций, шизофреноподобных расстройств,

аффективных синдромов (маниакального и депрессивного), двигательного беспокойства, нарушения сна и др.

Головные боли, в том числе мигренозного характера, обычно интенсивные, наблюдают в активном периоде заболевания чаще у больных СКВ с АФС.

Судорожный синдром, проявляющийся обычно генерализованными эпилептиформными припадками, характерен для высокоактивной СКВ.

Хорея, аналогичная малой хорее при ревматизме, может быть односторонней или генерализованной.

Транзиторные нарушения мозгового кровообращения, характеризующиеся общемозговой, очаговой или смешанной симптоматикой, сохраняющейся не более 24 ч, *и ишемический инсульт* наблюдают у детей значительно реже, чем у взрослых. Их возникновение обусловлено тромбозом или тромбоэмболией внутримозговых артерий при наличии антифосфолипидных антител.

Внутримозговые кровоизлияния могут быть вызваны АГ или тромбоцитопенией, *субарахноидальное кровоизлияние* и *субдуральная гематома* — цереброваскулитом.

Поражение спинного мозга обусловлено ишемическим некрозом и демиелинизацией волокон. Оно может сопровождаться симметричным поражением грудного отдела спинного мозга. При этом диагностируют нижний парапарез, нарушение чувствительности в нижней половине туловища, тазовые расстройства, выраженные боли в спине. Прогноз при «поперечном миелите» неблагоприятен.

Поражение черепно-мозговых нервов (глазодвигательных, тройничного, лицевого или зрительного) может быть изолированным или сочетаться с другими стволовыми симптомами.

Поражение периферической нервной системы протекает по типу симметричной дистальной, преимущественно сенсорной полиневропатии, редко — множественной мононевропатии. В отдельных случаях развивается синдром Гийена–Барре (острая воспалительная полирадикулоневропатия).

Поражение нервной системы при СКВ может иметь вторичный характер и быть обусловлено АГ, уремией, гипоксемией, инфекционными заболеваниями, приемом ГК (приводят к стероидным психозам) и др. Уточнение генеза поражения нервной системы необходимо для проведения патогенетически обоснованного лечения.

Диагностика

Диагноз СКВ ставят на основании совокупности имеющихся у больного клинических, инструментальных, лабораторных и морфологических признаков, что требует проведения комплексного обследования.

Лабораторная диагностика

Клинический анализ крови. Для активного периода СКВ характерно увеличение СОЭ, развитие лейкопении с лимфопенией, реже обнаруживают гемолитическую анемию с положительной реакцией Кумбса. Гипохромная анемия может быть следствием хронического воспалительного процесса и интоксикации, скрытых кровотечений и др.

Тромбоцитопению (чаще умеренную) обычно диагностируют у пациентов со вторичным АФС. В отдельных случаях развивается аутоиммунная тромбоцитопения, обусловленная появлением АТ к тромбоцитам.

Общий анализ мочи. Выявляют протеинурию, гематурию, лейкоцитурию, цилиндрурию различных степеней выраженности, коррелирующих с типом и активностью волчаночного нефрита.

Биохимический анализ крови. Изменения биохимических показателей неспецифичны, их исследование проводят для оценки функций различных органов и систем. Повышение уровня С-реактивного белка для СКВ не характерно, его обычно отмечают при присоединении вторичной инфекции.

Иммунологические исследования

АНФ (антинуклеарные АТ) — гетерогенная группа АТ, реагирующих с различными компонентами ядра. Чувствительность этого теста очень значительна (95% больных СКВ), но специфичность невелика (нередко его определяют у больных с другими ревматическими и неревматическими заболеваниями).

АТ к двуспиральной ДНК регистрируют у 20–70% больных СКВ. Высокоспецифичны для СКВ, их уровень обычно коррелирует с активностью заболевания, особенно при наличии волчаночного нефрита.

АТ к гистонам более характерны для лекарственного волчаночноподобного синдрома, при СКВ ассоциированы с развитием артрита.

АТ к Sm-антигену высокоспецифичны для СКВ, однако их определяют лишь у 20–30% больных.

Регистрируемые низкие титры *АТ к малым ядерным рибонуклеопротеидам* при СКВ обычно ассоциированы с синдромом Рейно и лейкопенией; их высокие титры обнаруживают у больных со смешанным заболеванием соединительной ткани.

АТ к SS-A/Ro-антигену, *SS-B/La-антигену* менее характерны для СКВ, ассоциированы с лимфопенией, тромбоцитопенией, фотодерматитом и легочным фиброзом. Их обнаруживают у 60–80% больных с синдромом Шегрена, эти антитела более характерны для подострой кожной и лекарственной волчанки.

АТ к кардиолипину (*АКЛ*), *АТ к* β_2*-гликопротеину 1*, *волчаночный антикоагулянт* определяют в среднем у 60% детей с СКВ. Это маркеры АФС.

Ревматоидный фактор (аутоантитела класса IgM, реагирующие с Fc-фрагментом IgG) нередко отмечают у детей с СКВ, имеющих выраженный суставной синдром.

LE-клетки — полиморфноядерные нейтрофилы (реже эозинофилы или базофилы) с фагоцитированным ядром клетки или отдельными его фрагментами, образуются при наличии антител к комплексу «ДНК–гистон». Эти клетки обнаруживают в среднем у 70% детей с СКВ.

Снижение общей гемолитической активности комплемента (*CH50*) *и его компонентов* (*C3*, *C4*) обычно коррелирует с активностью волчаночного нефрита, в отдельных случаях может быть следствием генетически детерминированного дефицита.

Инструментальные методы

Опорно-двигательный аппарат: рентгенография костей и суставов, УЗИ суставов и мягких тканей, магнитно-резонансная томография (МРТ; при наличии показаний), денситометрия.

Дыхательная система: рентгенография органов грудной клетки (не реже одного раза в год), КТ органов грудной клетки (при наличии показаний), ЭхоКГ (для выявления легочной гипертензии).

Сердечно-сосудистая система: ЭКГ, ЭхоКГ, мониторирование ЭКГ по Холтеру (при наличии показаний).

ЖКТ: УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, КТ и МРТ (при наличии показаний).

Нервная система: при наличии показаний — электроэнцефалография, КТ, МРТ.

Для установления диагноза СКВ наиболее широко используют классификационные критерии Американской ревматологической ассоциации (табл. 11.2).

При наличии у больного 4 или более признаков в любом сочетании диагноз СКВ считают достоверным, при наличии 3 признаков — вероятным.

Чувствительность данных критериев составляет 78–96%, а специфичность — 89–96%.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с заболеваниями, имеющими полисиндромную клиническую картину:

- ревматическими системными формами юношеского ревматоидного артрита, юношеским дерматомиозитом, острой ревматической лихорадкой, болезнью Шенлейна–Геноха, первичным АФС, узелковым полиартериитом, микроскопическим полиартериитом и др.;
- гематологическими заболеваниями: гемолитической анемией, ИТП;
- лимфопролиферативными заболеваниями: лимфогранулематозом, лимфомой;

Таблица 11.2. Критерии Американской ревматологической ассоциации для диагностики СКВ (1997)

Критерии	Определение
Высыпания в скуловой области	Фиксированная эритема плоская или приподнимающаяся на скуловых дугах с тенденцией к распространению на назолабиальные складки
Дискоидные высыпания	Эритематозные приподнимающиеся бляшки с кератотическим нарушением и фолликулярными пробками; на старых очагах могут быть атрофические рубчики
Фотосенсибилизация	Кожные высыпания как результат необычной реакции на инсоляцию по данным анамнеза или наблюдениям врача
Язвы полости рта	Язвы во рту или носоглоточной области, обычно безболезненные, наблюдаемые врачом
Артрит	Неэрозивный артрит 2 или более периферических суставов, характеризующийся болезненностью, припухлостью или выпотом
Серозит	а) Плеврит (плевральные боли в анамнезе, шум трения плевры при аускультации, плевральный выпот); б) перикардит (шум трения перикарда, выпот в перикарде, ЭКГ-признаки)
Поражение почек	а) Стойкая протеинурия >0,5 г/сут; б) цилиндрурия (эритроцитарные, гемоглобиновые, зернистые, смешанные цилиндры)
Неврологические нарушения	Судороги или психоз, не связанные с приемом лекарств или метаболическими нарушениями вследствие уремии, кетоацидоза, электролитного дисбаланса
Гематологические нарушения	а) Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом; б) лейкопения ($<4\times10^9$/л) при 2 или более определениях; в) лимфопения ($<1{,}5\times10^9$/л) при 2 или более исследованиях; г) тромбоцитопения ($<100\times10^9$/л), не связанная с приемом лекарств
Иммунные нарушения	а) АТ к нативной ДНК в повышенных титрах; б) наличие АТ к Sm-антигену; в) наличие АФА: – повышенный титр АКЛ (IgM или IgG); – выявление волчаночного антикоагулянта стандартным методом; – ложноположительная реакция Вассермана в течение не менее 6 мес при отсутствии сифилиса, подтвержденном с помощью реакции иммобилизации бледной трепонемы или в тесте абсорбции флюоресцирующих антитрепонемных антител
АНФ (антинуклеарные АТ)	Повышение титра АНФ в тесте иммунофлюоресценции или в другом сходном, не связанное с приемом лекарств, способных вызывать лекарственную волчанку

- инфекционными болезнями: боррелиозом (лаймской болезнью), гепатитами В и С с внепеченочными проявлениями, туберкулезом, сифилисом, иерсиниозом, ВИЧ-инфекцией и др.;
- воспалительными заболеваниями кишечника: язвенным колитом с системными проявлениями, БК;
- болезнями почек: ГН и др.;

- инфекционным эндокардитом;
- лекарственной волчанкой и паранеопластическим волчаночноподобным синдромом.

Пример формулировки диагноза

При формулировке диагноза следует указать вариант течения и степень активности (см. далее) СКВ, клинические признаки и изменения лабораторных показателей, отмеченные у больного. Кроме того, указывают осложнения и сопутствующие заболевания.

Например: СКВ подострого течения, активность III степени, нефротический нефрит (диффузный пролиферативный, IV типа), почечная недостаточность активного периода, АГ, дерматит на лице «бабочка», ладонный капиллярит, артралгии, лейкопения, нормохромная анемия.

Степени активности СКВ

Активность СКВ определяют на основании тяжести состояния больного с учетом совокупности и степени выраженности имеющихся клинических и лабораторных признаков заболевания.

Выделяют 3 степени активности СКВ.

При *высокой активности* (*III степени*) отмечают высокую лихорадку, выраженные изменения со стороны внутренних органов (нефрит с НС, эндомиокардит, перикардит с выпотом и/или экссудативный плеврит), тяжелое поражение ЦНС, кожи (дерматит), опорно-двигательного аппарата (острый полиартрит и/или полимиозит) и другие, сопровождающиеся выраженными изменениями лабораторных показателей, в том числе значительным повышением СОЭ (более 45 мм/ч) и иммунологических показателей (повышение титров АНФ и АТ к ДНК, значительное снижение общей гемолитической активности комплемента и его компонентов С3, С4).

Волчаночный криз констатируют у больных в критических состояниях, характеризующихся развитием функциональной недостаточности какого-либо органа на фоне чрезмерно высокой активности патологического процесса.

При *умеренной активности* (*II степени*) лихорадка обычно субфебрильная, признаки поражения различных органов выражены умеренно. У больных могут отмечаться полиартралгии или полиартрит, дерматит, умеренная реакция со стороны серозных оболочек, нефрит без НС и нарушения почечных функций, миокардит и др. СОЭ повышена в пределах 25–45 мм/ч, отмечают повышение титров АНФ, АТ к ДНК, циркулирующих иммунных комплексов.

При *низкой активности* (*I степени*) общее состояние больных обычно не нарушено, лабораторные показатели изменены мало, признаки поражения внутренних органов определяют только при комплексном инструментальном исследовании. Клинически отмечают неяркие признаки кожного и суставного синдромов.

Оценка степени активности патологического процесса имеет решающее значение для определения тактики лечения больного на каждом этапе болезни.

Состояние ремиссии констатируют при отсутствии у больного клинических и лабораторных признаков активности процесса.

Для более точной оценки состояния пациентов при динамическом наблюдении используют различные балльные индексы (табл. 11.3, 11.4).

Лечение

Немедикаментозное лечение

Необходимо обеспечить больному щадящий режим. Контролировать массу тела. Для предотвращения остеопороза рекомендуют запретить подросткам курение, включать в рацион продукты с высоким содержанием кальция и витамина D. В период ремиссии следует проводить занятия лечебной физкультурой.

Медикаментозное лечение

Лечение СКВ проводят длительно и непрерывно, необходимо своевременно чередовать интенсивную и поддерживающую иммуносупрессивную терапию с учетом фазы заболевания, осуществлять постоянный контроль ее эффективности и безопасности.

Лечение глюкокортикоидами

ГК — препараты первого ряда в лечении СКВ, они оказывают противовоспалительное, иммуномодулирующее и антидеструктивное действие.

Принципы системного лечения глюкокортикоидами

- Использование ГК короткого действия (преднизолона или метилпреднизолона).
- Ежедневный прием ГК внутрь (альтернирующая терапия ГК — прием препаратов через день при СКВ — малоэффективна, сопряжена с высоким риском развития рецидивов, ее плохо переносит большинство больных).
- Прием ГК преимущественно в утренние часы (первую половину дня) с учетом физиологического ритма их выделения.

Дозу ГК определяют в зависимости от тяжести состояния, активности и ведущих клинических симптомов болезни с учетом индивидуальных особенностей ребенка. Доза преднизолона составляет:

- при высокой и кризовой активности СКВ 1–1,5 мг/кг в сутки (но не более 70–80 мг/сут);
- при умеренной активности СКВ 0,7–1,0 мг/кг в сутки;
- при низкой активности СКВ 0,3–0,5 мг/кг в сутки.

Лечение максимальной подавляющей дозой ГК проводят обычно в течение 4–8 нед до достижения клинического эффекта и снижения активности патологического процесса с последующим

Таблица 11.3. Оценка активности системной красной волчанки по шкале ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement)

1. Общие симптомы (любые из перечисленных ниже × 0,5 балла)	
Лихорадка	Утренняя температура выше 37,5 °С, не связанная с инфекцией
Усталость	Субъективное ощущение повышенной утомляемости
2. Симптомы поражения суставов (любые из перечисленных ниже × 0,5 балла)	
Артрит	Неэрозивный артрит с поражением 2 и более периферических суставов (запястья, дистальных или проксимальных межфаланговых суставов, пястно-фаланговых суставов)
Артралгии	Локализованная боль без объективных симптомов воспаления 2 и более периферических суставов)
3а. Симптомы активного поражения кожи и слизистой оболочки	
Эритематозная сыпь в скуловой области	Фиксированная эритема плоская или возвышающаяся в скуловой области с тенденцией к распространению на носогубную область
Генерализованная сыпь	Пятнисто-папулезная сыпь, не связанная с приемом лекарств. Может быть на любом участке тела независимо от пребывания на солнце
Дискоидная сыпь	Эритематозная или депигментированная возвышающаяся бляшка с приросшей кератической чешуйкой или фолликулярной пробкой
Кожный васкулит	Включая дигитальные язвы, пурпуру, крапивницу, буллезные высыпания
Язвы ротовой полости	Язвы во рту или носоглотке, обычно безболезненные, обнаруживаемые врачом
3б. Развитие симптомов поражения кожи и слизистых оболочек (× 1 балл, если вышеназванные признаки появляются вновь; +1 балл, если отмечают нарастание выраженности признаков после последнего наблюдения)	
4. Миозит (× 2 балла, если подтвержден повышенными уровнями КФК и/или данными ЭМГ или гистологическим исследованием)	
5. Перикардит (× 1 балл, если подтвержден с помощью ЭКГ или ЭхоКГ или выслушиванием шума трения перикада при аускультации)	
6. Признаки поражений кишечника (любые из перечисленных ниже × 2 балла)	
Васкулит кишечника	Очевидные признаки острого васкулита кишечника
Асептический перитонит	Выпот в брюшной полости при отсутствии инфекции
7. Симптомы легочных нарушений (любые из перечисленных ниже × 1 балл)	
Плеврит	Адгезивный или экссудативный, подтвержденный аускультативно или рентгенологически)
Пневмонит	Единичные или множественные затемнения на рентгенограмме, отражающие активность заболевания и не связанные с инфекцией
Прогрессирующая одышка	—

Таблица 11.3. *Окончание*

8. Симптомы психоневрологических нарушений (любые из перечисленных ниже × 2 балла)	
Головная боль/мигрень	Недавно развившаяся, стойкая или персистирующая, трудно поддающаяся лечению анальгетиками и легко — лечению ГК
Эпиприступы	Малые или большие припадки и хореокинетический синдром, не развившиеся вследствие побочного действия лекарств и метаболических нарушений
Инсульт	—
Энцефалопатия	Снижение памяти, ориентации, восприятия, способности к счету
Психозы	При отсутствии действия лекарств
9а. Симптомы поражений почек (любые из перечисленных ниже × 0,5 балла)	
Протеинурия	Суточная протеинурия >0,5 г/сут
Мочевой осадок	Эритроцитурия, цилиндрурия
Гематурия	Макроскопическая или микроскопическая
Повышение уровня креатинина или снижение клиренса креатинина	—
9б. Развитие симптомов поражений почек (2 балла, если любой из вышеперечисленных признаков поражения почек отмечают вновь или наблюдают ухудшение по сравнению с последним наблюдением)	
10. Признаки гематологических нарушений (любые из перечисленных ниже × 1 балл)	
Негемолитическая анемия	Кумбс-негативная гипохромная или нормохромная анемия без ретикулоцитоза)
Гемолитическая анемия	Кумбс-позитивная гемолитическая анемия с ретикулоцитозом
Лейкопения	<3500 или лимфопения <1500/мкл
Тромбоцитопения	<100 000/мкл
11. СОЭ (>25 мм/ч при отсутствии других причин)	
12. Гипокомплементемия (любые из перечисленных ниже × 1 балл)	
C3	Радиальная диффузия или нефелометрия
CH50	Стандартный гемолитический метод
12б. Развивающаяся гипокомплементемия (× 1 балл при значительном снижении уровня комплемента (C4) по сравнению с последним наблюдением	

Финальный счет_____

Если миозит, симптомы психоневрологических нарушений и поражений почек — единственные регистрируемые среди пунктов 1–10, следует добавить 2 балла. Если при подсчете получилось не целое число, его следует округлить до меньшего при значении менее 6 и до большего — при значении более 6. Если финальный счет более 10, необходимо округлить его до 10.

Таблица 11.4. Оценка активности системной красной волчанки по шкале SLEDAI-2K

Баллы	SLEDAI-счет	Симптомы	Определение
8	—	Эпилептический приступ	Недавно возникший. Следует исключить метаболические, инфекционные и лекарственные причины
8	—	Психоз	Нарушение способности выполнять действия в нормальном режиме вследствие выраженного изменения восприятия действительности, включая галлюцинации, беспокойность мышления, значительное снижение ассоциативных способностей, истощение мыслительной деятельности, выраженная алогичность мышления, странное дезорганизованное или кататоническое поведение. Следует отличать от подобных состояний, вызванных уремией или лекарственными препаратами
8	—	Органические мозговые синдромы	Нарушения умственной деятельности с нарушением ориентации, памяти или других интеллектуальных способностей с острым началом и нестойкими клиническими симптомами, включая затуманенность сознания со сниженной способностью к концентрации и неспособностью сохранять внимание к окружающему, плюс минимум два из следующих: нарушение восприятия, бессвязная речь, бессонница или сонливость в дневное время, снижение или повышение психомоторной активности. Следует исключить вероятность метаболических, инфекционных и лекарственных воздействий
8	—	Зрительные нарушения	Изменения на сетчатке (включая клеточные тельца, кровоизлияния, серозный экссудат или геморрагии в сосудистой оболочке) или неврит зрительного нерва. Следует отличать от нарушений, вызванных гипертензией, инфекцией, лекарственными воздействиями
8	—	Нарушение функций черепно-мозговых нервов	Впервые возникшие чувствительные или двигательные расстройства, обусловленные поражением черепно-мозговых нервов
8	—	Головная боль	Выраженная персистирующая головная боль (может быть мигренозной), не поддающаяся лечению наркотическими анальгетиками
8	—	Нарушение мозгового кровообращения	Впервые возникшее нарушение мозгового кровообращения. Следует отличать от нарушений, возникших вследствие атеросклероза
8	—	Васкулит	Язвы, гангрена, болезненные узелки на пальцах, околоногтевые инфаркты, геморрагии или данные биопсии или ангиограммы, подтверждающие васкулит
4	—	Артрит	Боли и признаки воспаления (болезненность, припухлость, выпот) в двух и более суставах

Таблица 11.4. *Окончание*

Баллы	SLEDAI-счет	Симптомы	Определение
4	—	Миозит	Проксимальная мышечная боль/слабость, ассоциированная с повышенным уровнем КФК/альдолазы, или данные ЭМГ или биопсии, подтверждающие миозит
4	—	Цилиндрурия	Зернистые или эритроцитарные цилиндры
4	—	Гематурия	>5 эритроцитов в п/зр. Следует исключить гематурию, обусловленную мочекаменной болезнью, инфекциями и другими причинами
4	—	Протеинурия	>0,5 г/сут
4	—	Лейкоцитурия	>5 лейкоцитов в п/зр. Следует исключить вероятность инфекционных причин лейкоцитурии
2	—	Эритематозные высыпания	Возникновение или рецидив типичных высыпаний
2	—	Алопеция	Повышенное очаговое или диффузное выпадение волос
2	—	Язвы слизистой оболочки	Изъязвление слизистой оболочки полости рта или носа
2	—	Плеврит	Боль в грудной клетке с шумом трения плевры или выпотом или утощение плевры
2	—	Перикардит	Перикардиальная боль с одним из следующих признаков: шум трения перикарда, электрокардиографическое или эхографическое подтверждение
2	—	Низкий комплемент	Падение уровня CH50, C3 или C4 ниже нижней границы нормы (по данным тестирующей лаборатории)
2	—	Повышенные уровни анти-ДНК	>25% связывания по методу Фарра (Farr) или превышение нормальных значений тестирующей лаборатории
1	—	Лихорадка	>38 °C, следует исключить инфекционные причины
1	—	Тромбоцитопения	<100 000/мм^3, следует исключить фактор лекарственного воздействия
1	—	Лейкопения	<3 000/мм^3, следует исключить фактор лекарственного воздействия

Общий SLEDAI-счет _____

В графу SLEDAI-счет вносят баллы, если данный симптом есть на момент осмотра или имел место в течение 10 предшествовавших осмотру дней. SLEDAI-2K в отличие от шкалы SLEDAI позволяет учесть персистирующую активность, связанную с наличием кожных высыпаний, язв слизистых оболочек, алопеции, протеинурии. В шкале SLEDAI учитывают только рецидив или первичное возникновение таких признаков, как кожная сыпь, алопеция, язвы слизистых оболочек и протеинурия, а в шкале SLEDAI-2K — любой вариант данных признаков (вновь возникший, рецидив, персистирующая активность).

уменьшением дозы препарата до индивидуально подобранной поддерживающей (≥0,2–0,3 мг/кг в сутки) к 6–12 мес от начала лечения. Дозу ГК уменьшают постепенно, замедляя темп ее снижения по мере уменьшения дозы (принцип снижения суточной дозы препарата на 5–10% каждые 7, 10, 14, 30 дней) в зависимости от быстроты развития терапевтического эффекта, реакции больного на предыдущее снижение дозы и выраженности побочного действия ГК.

Рекомендуют длительный прием поддерживающей дозы ГК, способствующий сохранению ремиссии (нарушение режима приема ГК или их быстрая отмена могут привести к обострению заболевания или развитию синдрома отмены). Полная отмена ГК возможна только при многолетней клинико-лабораторной ремиссии и условии сохранности функциональных возможностей надпочечников.

Пульс-терапия ГК — метилпреднизолон (10–20 мг/кг в сутки, но не более 1000 мг/сут; доза для взрослых больных обычно составляет 500–1000 мг/сут) в течение 3 дней.

Пульс-терапия обусловливает более быструю положительную динамику состояния больного по сравнению с приемом ГК внутрь, в некоторых случаях позволяет добиться положительного эффекта при лечении больных, резистентных к пероральным ГК, быстрее начать снижение дозы (стероидосберегающий эффект), что позволяет уменьшить выраженность побочных реакций.

Пульс-терапия ГК показана при купировании кризовых состояний и лечении тяжелых форм СКВ при высокоактивном нефрите, тяжелом поражении ЦНС, активном васкулите, экссудативном плеврите и перикардите, тромбоцитопении, гемолитической анемии и др.

Противопоказаниями для проведения пульс-терапии ГК могут быть неконтролируемая АГ, уремия, сердечная недостаточность, острый психоз.

Цитотоксические средства

Для адекватного контроля над течением СКВ и обеспечения высокого качества жизни больных во многих случаях необходимо включать в терапевтические схемы цитотоксические средства (ЦС), обладающие иммуносупрессивной активностью.

Показания для применения ЦС: высокоактивный нефрит, тяжелое поражение ЦНС, резистентность к предшествующей терапии ГК, необходимость усиления иммуносупрессивной терапии при выраженных побочных эффектах ГК, реализация стероидсберегающего эффекта, поддержание более стойкой ремиссии.

В зависимости от тяжести заболевания и специфики органного поражения следует использовать один из следующих ЦС: циклофосфамид, азатиоприн, циклоспорин, микофенолата мофетил или метотрексат.

Циклофосфамид — препарат выбора среди ЦС, в первую очередь для лечения активного волчаночного нефрита.

Преимущества комбинированной терапии ГК и циклофосфамидом диффузного пролиферативного волчаночного нефрита (IV класс в классификации ВОЗ) по сравнению с монотерапией ГК состоят в сохранении функций почек, уменьшении риска удвоения сывороточного креатинина, повышении почечной и общей выживаемости, снижении летальности и риска развития рецидивов. Терапия ГК в сочетании с циклофосфамидом по сравнению с монотерапией ГК имеет преимущества по воздействию на протеинурию, гипоальбуминемию и частоту развития рецидивов и при мембранозном волчаночном нефрите (V класс в классификации ВОЗ). Комбинация ГК с циклофосфамидом, способствуя поддержанию более стойкой и длительной ремиссии, позволяет максимально снизить дозу ГК, принимаемых перорально (стероидсберегающий эффект).

В клинической практике используют 2 различных режима введения циклофосфамида:

- ежедневный прием внутрь в дозе 1,0–2,5 мг/кг в сутки в целях снижения числа лейкоцитов в периферической крови до $3{,}5–4{,}0\times10^9$/л (>$3{,}0\times10^9$/л) в течение нескольких месяцев;
- пульс-терапию — периодическое внутривенное введение сверхвысоких доз препарата. Распространена схема введения циклофосфамида 1 раз в мес в дозах 0,5 (0,75–1,0) г/м^2 с учетом переносимости на протяжении 6 мес с последующим введением препарата 1 раз в 3 мес на протяжении 2 лет.

Принципы пульс-терапии циклофосфамидом

- Выбор дозы циклофосфамида осуществляют в соответствии с величиной клубочковой фильтрации (при ее падении ниже 30 мл/мин доза препарата должна быть уменьшена вдвое).
- Контролируют количество лейкоцитов в крови на 10–14-й день после введения препарата (при снижении уровня лейкоцитов <$4{,}0\times10^9$/л необходимо уменьшить следующую дозу на 25%).
- Необходимо увеличение интервала между введениями циклофосфамида при развитии инфекционных осложнений.

Прием циклофосфамида внутрь сопряжен с более частым развитием осложнений у детей, поэтому этот способ используют редко.

Интермиттирующая пульс-терапия циклофосфамидом в сочетании с ГК признана стандартом лечения пролиферативного волчаночного нефрита (III, IV классы в классификации ВОЗ), однако терапевтические схемы могут варьировать. При тяжелых формах нефрита после индукционной пульс-терапии циклофосфамидом в течение 6 мес рекомендуют перейти сначала на введение препарата 1 раз в 2 мес в течение следующих 6 мес и лишь затем вводить препарат 1 раз в квартал. Для поддержания ремиссии некоторые специалисты предлагают продолжать введение циклофосфамида 1 раз в квартал на протяжении 30 мес.

Для детей предложена менее агрессивная схема пульс-терапии циклофосфамидом в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 нед до получения оче-

видного эффекта с последующим переходом на введение препарата 1 раз в квартал.

Риск развития побочных эффектов при лечении циклофосфамидом зависит от суммарной курсовой дозы препарата: если доза не превышает 200 мг/кг, вероятность тяжелых побочных эффектов мала, однако она значительно повышается при кумулятивной дозе более 700 мг/кг. Ввиду этого разрабатывают комбинированные схемы лечения, в которых циклофосфамид после достижения ремиссии заменяют менее токсичными ЦС.

Пульс-терапия циклофосфамидом также позволяет контролировать экстраренальные симптомы высокоактивной СКВ: она более эффективна и безопасна при тяжелом поражении ЦНС, чем пульс-терапия метилпреднизолоном, показана при стероидрезистентной или стероидзависимой тромбоцитопении, активном васкулите, легочных геморрагиях, интерстициальном легочном фиброзе, при лечении высокоактивной СКВ с АФС.

Пульс-терапия циклофосфамидом позволяет преодолеть резистентность к традиционной ГК-терапии, а также может быть использована в качестве альтернативного метода при необходимости активного лечения ГК больных с тяжелыми осложнениями ГК.

Высокодозная терапия *циклофосфамидом* (с последующей трансплантацией стволовой клетки или без нее) предложена для лечения наиболее тяжелых пациентов СКВ, резистентных к комбинированной терапии ГК и ЦС, однако сопряжена с высоким риском развития осложнений (агранулоцитоза, сепсиса и др.). В схему лечения включена пульс-терапия циклофосфамидом в дозе 50 мг/кг в сутки в течение 4 последовательных дней с последующим введением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора до достижения количества нейтрофилов не менее $1{,}0\times10^9$/л в течение 2 последовательных дней.

Азатиоприн. Препарат используют для поддержания индуцированной циклофосфамидом или другими ЦС ремиссии волчаночного нефрита, используют для лечения стероидзависимых и стероидрезистентных больных с менее тяжелыми вариантами СКВ, в том числе с тромбоцитопенией, выраженным и распространенным кожным синдромом, что способствует снижению активности процесса, уменьшению числа рецидивов заболевания и позволяет уменьшить потребность больных в ГК (стероидсберегающий эффект).

Терапевтическая доза азатиоприна составляет 1,0–3,0 мг/кг в сутки (число лейкоцитов в крови не должно быть ниже $5{,}0\times10^9$/л). Эффект лечения развивается медленно и отчетливо выражен через 5–12 мес.

Циклоспорин в сочетании с ГК существенно уменьшает уровень протеинурии, но потенциально нефротоксичен, что ограничивает возможность его применения у больных с нарушением функций почек. Показанием к назначению циклоспорина считают наличие стероидрезистентного или рецидивирующего стеро-

идзависимого НС, обусловленного мембранозным волчаночным нефритом (V класс).

Можно использовать циклоспорин в качестве альтернативного препарата при невозможности применения традиционных алкилирующих лекарственных средств или антиметаболитов из-за цитопении. Есть данные об эффективности циклоспорина при тромбоцитопении.

Терапевтическая доза циклоспорина должна составлять от 2,0–2,5 до 5 мг/кг в сутки. Клинический эффект обычно отмечают в течение 2–3 мес лечения. При достижении ремиссии дозу циклоспорина постепенно уменьшают на 0,5–1,0 мг/кг в сутки/месяц до поддерживающей. С учетом возможного развития зависимости от циклоспорина после отмены препарата можно рекомендовать азатиоприн или циклофосфамид.

Препараты микофеноловой кислоты (не зарегистрированы для лечения аутоиммунных заболеваний в РФ)

Микофенолата мофетил — селективный иммунодепрессант. Микофенолата мофетил может быть использован для индукции ремиссии волчаночного нефрита, в том числе резистентного к циклофосфамиду и другим цитотоксикам. Является препаратом выбора при невозможности проводить лечение циклофосфамидом в связи с развитием побочных эффектов или нежеланием пациента. Микофенолата мофетил рекомендуют применять и для поддержания ремиссии нефрита, индуцированной циклофосфамидом или другими иммуносупрессантами. Микофенолата мофетил можно использовать для купирования экстраренальных симптомов СКВ при резистентности к ГК и другим иммуносупрессантам.

Доза для взрослых составляет 2–3 г/сут, детям рекомендуют дозы микофенолата мофетила из расчета 600 мг/м^2 2 раза в сутки внутрь.

Предложена кишечнорастворимая форма доставки микофеноловой кислоты (препарат *майфортик*®), эффективность которой аналогична эффективности микофенолата мофетила при меньшей частоте развития диспепсических побочных реакций. Суточная терапевтическая доза майфортика® для взрослых составляет 1440 мг (по 720 мг 2 раза в день). Режим дозирования для детей: по 450 мг/м^2 2 раза в день внутрь.

Плазмаферез в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном и циклофосфамидом («синхронная» терапия) — один из наиболее интенсивных методов лечения, используемый для лечения наиболее тяжелых пациентов с СКВ.

Показания к «синхронной» терапии: СКВ высокой или кризовой активности, сопровождающаяся выраженной эндогенной интоксикацией; высокоактивный нефрит с почечной недостаточностью (в особенности быстропрогрессирующий волчаночный нефрит); тяжелое поражение ЦНС; отсутствие эффекта комбинированной пульс-терапии ГК и ЦС; криоглобулинемия; наличие АФС, резистентного к стандартной терапии.

Метотрексат рекомендуют использовать в лечении нетяжелых «непочечных» вариантов СКВ с резистентными кожным и суставно-мышечным синдромами для более быстрого достижения ремиссии и снижения дозы ГК.

Метотрексат обычно назначают внутрь 1 раз в нед в дозе 10,0 — 15,0 мг/м^2 в течение 6 мес и более. Эффект лечения оценивают не ранее чем через 4–8 нед.

Для снижения частоты и выраженности побочных реакций, связанных с дефицитом фолатов, больным рекомендуют прием фолиевой кислоты.

Аминохинолиновые препараты

Гидроксихлорохин и хлорохин сходны по клинической эффективности, однако второй значительно токсичнее.

Аминохинолиновые препараты обычно применяют при СКВ низкой активности. Эти препараты способствуют исчезновению кожных высыпаний и суставных поражений при кожно-суставной форме СКВ; снижают риск развития тяжелых обострений заболевания, снижают потребность больных в ГК. Аминохинолиновые препараты подключают к лечению в целях поддержания ремиссии и предупреждения рецидивов при снижении доз ГК или отмене ЦС. В сочетании с антиагрегантами аминохинолиновые препараты используют для профилактики тромботических осложнений у пациентов с СКВ и АФС.

Гидроксихлорохин в максимальной дозе 0,1–0,4 г/сут (до 5 мг/кг в сутки) и хлорохин в максимальной дозе 0,125–0,25 г/сут (до 4 мг/кг в сутки) в течение 2–4 мес с последующим ее снижением в 2 раза применяют длительно, в течение 1–2 лет и более. Начального терапевтического эффекта от применения аминохинолиновых препаратов достигают в среднем через 6 нед, максимума — через 3–6 мес, а после отмены он сохраняется еще в течение 1–3 мес.

С учетом возможности развития «офтальмологических» побочных эффектов (дефектов аккомодации и конвергенции, отложений АХП в роговице или токсических поражений сетчатки) необходимо проводить регулярное обследование больных не реже 1 раза в год.

Внутривенный иммуноглобулин используют для лечения больных СКВ с тяжелыми обострениями и неренальной патологией, тромбоцитопенией, поражением ЦНС, распространенным поражением кожи и слизистых оболочек, АФС, пневмонитом, в том числе резистентных к ГК и ЦС. Кроме того, внутривенный иммуноглобулин при СКВ активно применяют для лечения и профилактики инфекционных осложнений.

Методики применения внутривенного иммуноглобулина не стандартизованы. Курсовая доза препаратов составляет 0,8–2,0 г/кг, ее вводят обычно внутривенно в 2–3 приема в течение 2–3 последовательных дней или через день. Для профилактики и

лечения оппортунистической инфекции при СКВ, протекающей с умеренной активностью, достаточно дозы 0,4–0,5 г/кг.

Наряду с базисной иммуносупрессивной терапией в лечении СКВ по показаниям используют прямые и непрямые антикоагулянты, антиагреганты, гипотензивные лекарственные средства (ЛС), диуретики, антибиотики, ЛС для профилактики и лечения остеопороза и другие симптоматические ЛС.

Биологические препараты

Ритуксимаб — препарат, содержащий рекомбинантные химерные моноклональные АТ к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов — CD20. Ритуксимаб включают в комплексное лечение высокоактивного пролиферативного и мембранозного волчаночного нефрита (III, IV и V типов), в том числе резистентного к стандартной терапии. Пилотные данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности применения ритуксимаба при СКВ с внепочечными проявлениями: в частности, с тяжелым поражением ЦНС, тромбоцитопенией, активным васкулитом и др.

Ритуксимаб вводят в/в в дозе 375 мг/м^2 1 раз в неделю в течение 4 нед или дважды с интервалом в 2 нед в дозе 750 мг/м^2.

Побочные эффекты включают посттрансфузионные реакции, нейтропению, развитие бактериальной и активацию вирусной инфекции, мультифокальную дейкоэнцефалопатию и др.

С учетом того, что результаты двух рандомизированных исследований не подтвердили существенных преимуществ включения ритуксимаба в комплексное лечение больных СКВ с пролиферативным нефритом (LUNAR) и экстраренальными проявлениями (EXPLORER), исследования по оценке эффективности препарата продолжаются.

Среди других биологических агентов получены данные об эффективности препарата *belimumab* (человеческие моноклональные АТ против стимулятора В-лмфоцитов — Blys), который прошел 3-этапные клинические испытания.

Хирургическое лечение

Проводят при показаниях и строят на общепринятых принципах.

Показания к госпитализации

В активном периоде болезни лечение больных следует проводить в стационаре, по возможности в специализированном отделении.

Показания к госпитализации:

- клинические и лабораторные признаки активности СКВ у больного;
- необходимость коррекции проводимой терапии при ее неэффективности или при появлении лекарственных осложнений;
- возникновение инфекционных осложнений;
- появление признаков АФС.

При уменьшении активности и развитии ремиссии лечение можно продолжить в амбулаторно-поликлиническом учреждении. Необходимо многолетнее диспансерное наблюдение и регулярные клинико-инструментальные обследования и лабораторные исследования для раннего обнаружения признаков обострения заболевания или развития возможных осложнений.

Показания к консультации других специалистов

Окулист: уточнение генеза нарушений зрения.

Невролог: уточнение характера и генеза поражения нервной системы, подбор симптоматической терапии при появлении или сохранении неврологической симптоматики.

Психиатр: определение тактики ведения больного при появлении или сохранении психопатологической симптоматики, уточнение генеза психических нарушений (проявления основного заболевания, осложнения ГК и др.), подбор симптоматической терапии.

Прогноз

При раннем установлении диагноза и длительном лечении показатели 5-летней выживаемости больных СКВ достигают 95–100%, 10-летней — более 80–90%, 20-летней — 78%.

Прогностически неблагоприятными факторами считают мужской пол, начало заболевания в возрасте до 20 лет, нефрит в дебюте заболевания, диффузный пролиферативный нефрит (IV класс), снижение клиренса креатинина, выявление фибриноидного некроза, интерстициальный фиброз, атрофии канальцев в биоптатах, АГ, высокие титры АТ к ДНК и низкий С3, присоединение инфекции, поражение ЦНС, значительное повышение индекса органного поражения (ACR *damage score index*) с 1-го по 3-й годы болезни, наличие волчаночного антикоагулянта и криоглобулинемии, тромбоз.

Глава 12

Ювенильный дерматомиозит

Ювенильный дерматомиозит — тяжелое системное заболевание с преимущественным поражением поперечно-полосатой мускулатуры, кожного покрова и сосудов микроциркуляторного русла.

Код по МКБ-10

- M33.0. Юношеский дерматополимиозит.

Эпидемиология

Распространенность ювенильного дерматомиозита 3,2 на 1 000 000 детей до 17 лет. Заболевание дебютирует в любом возрасте, чаще начало приходится на возраст 4–10 лет.

Профилактика

Первичная профилактика ювенильного дерматомиозита не разработана. Для предотвращения рецидивов заболевания первостепенное значение имеет адекватное снижение дозы базисных препаратов, в первую очередь ГК. Основные факторы, приводящие к обострению ювенильного дерматомиозита, — быстрое снижение и преждевременная отмена ГК, инсоляция и вакцинация, инфекционные заболевания.

Классификация

Ювенильный дерматомиозит выделен в отдельную форму в широко используемой классификации идиопатических воспалительных миопатий по *A. Bohan* и *J.B. Peter*.

- Первичный идиопатический полимиозит.
- Первичный идиопатический дерматомиозит.
- Опухолевый дерматомиозит/полимиозит.
- Ювенильный дерматомиозит/полимиозит, ассоциированный с васкулитом.
- Дерматомиозит/полимиозит в сочетании с другими системными заболеваниями соединительной ткани.

Отличия ювенильного дерматомиозита от такового у взрослых — распространенный васкулит, выраженные миалгии, более частое вовлечение в процесс внутренних органов, высокая часто-

та развития кальциноза, отсутствие ассоциации с неопластическим процессом.

Этиология

Согласно современным представлениям, ювенильный дерматомиозит — мультифакториальное заболевание, развивающееся в результате антигенной стимуляции аутоиммунного ответа под воздействием факторов окружающей среды, по всей вероятности, у генетически предрасположенных лиц. В настоящее время наибольшее значение в качестве этиологического фактора придают инфекционным агентам. Предполагают, что аутоиммунный ответ развивается по механизму молекулярной мимикрии благодаря схожести инфекционных антигенов и аутоантигенов макроорганизма. Этиологически значимые инфекционные агенты при ювенильном дерматомиозите: вирусы гриппа, парагриппа, гепатита В, пикорнавирусы (Коксаки В), парвовирус, простейшие (*Toxoplasma gondii*), гемолитический стрептококк группы А.

Патогенез

В настоящее время доказано, что ключевое звено патогенеза дерматомиозита — микроангиопатия с вовлечением капилляров эндомизия. В основе поражения сосудистой стенки лежит отложение депозитов, состоящих из антител к неизвестному антигену в эндотелиальных клетках и активированных компонентов системы комплемента C5b-9 в виде так называемого мембраноатакующего комплекса. Отложение этих комплексов индуцирует некроз эндотелия, приводящий к потере капилляров, ишемии и деструкции мышечных волокон. Этот процесс регулируют цитокины, вызывающие активацию Т-лимфоцитов, макрофагов и вторичное разрушение миофибрилл.

Клиническая картина

Клиническая картина ювенильного дерматомиозита отличается многообразием с ведущими кожным и мышечным синдромами.

Классические кожные проявления ювенильного дерматомиозита — симптом Готтрона и гелиотропная сыпь. Симптом Готтрона — эритематозные, иногда шелушащиеся кожные элементы (признак Готтрона), узелки и бляшки (папулы Готтрона), возвышающиеся над поверхностью кожи разгибательных поверхностей проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых (рис. 12.1, см. цв. вклейку), локтевых, коленных (рис. 12.2, см. цв. вклейку), редко — голеностопных суставов. Иногда симптом Готтрона представлен только неяркой эритемой, впоследствии полностью обратимой. Чаще всего эритема расположена над

проксимальными межфаланговыми и пястно-фаланговыми суставами и впоследствии оставляет после себя рубчики.

Классическая гелиотропная сыпь при ювенильном дерматомиозите — лиловые или эритематозные периорбитальные кожные высыпания на верхних веках и пространстве между верхним веком и бровью (симптом «лиловых очков»), часто в сочетании с периорбитальным отеком (рис. 12.3, см. цв. вклейку).

Эритематозная сыпь может располагаться на лице, груди, шее (V-образная), верхней части спины и верхних отделах рук (симптом «шали»), животе, ягодицах, бедрах и голенях. Часто у больных детей выявляют древовидное ливедо в области плечевого пояса и проксимальных отделов конечностей (что характерно для пациентов младшего возраста), возможно и на лице. Выраженная васкулопатия приводит к образованию поверхностных эрозий, глубоких язв кожи, вызывает остаточную гипопигментацию, атрофию, телеангиэктазии. Ранний признак заболевания — изменения ногтевого ложа (гиперемия околоногтевых валиков и разрастание кутикулы).

Кожные проявления ювенильного дерматомиозита предшествуют поражению мышц на несколько месяцев или даже лет (в среднем на полгода). Изолированный кожный синдром в дебюте встречают чаще, чем мышечный или мышечно-кожный. Однако в некоторых случаях указанные кожные проявления появляются спустя месяцы после дебюта миопатии.

Поражение скелетных мышц. Кардинальный симптом — симметричная слабость проксимальных групп мышц конечностей и мышц туловища различной степени выраженности. Чаще всего поражены мышцы плечевого и тазового поясов, сгибатели шеи и мышцы брюшного пресса.

Обычно родители начинают замечать, что у ребенка появляются затруднения в выполнении действий, ранее не вызывавших проблем: подъем по лестнице, вставание с низкого стула, с постели, горшка, пола. Ребенку трудно сесть на пол из положения стоя; ему приходится опираться на стул или свои колени, чтобы поднять игрушку с пола; при вставании с постели он помогает себе руками. Прогресс заболевания приводит к тому, что ребенок плохо удерживает голову, особенно когда ложится или встает, не может самостоятельно одеться, причесать волосы. Часто родители считают эти симптомы проявлением общей слабости и не фокусируют свое внимание на них, поэтому при сборе анамнеза следует прицельно расспрашивать их об этом. При выраженной мышечной слабости ребенок часто не может оторвать голову или ногу от постели, сесть из положения лежа, в более тяжелых случаях — не может ходить. Вовлечение дистальной мускулатуры конечностей встречают у детей младшего возраста или при тяжелом и остром течении болезни.

Грозные симптомы — поражение дыхательной и глотательной мускулатуры. Вовлечение межреберных мышц и диафрагмы при-

водит к дыхательной недостаточности. При поражении мышц глотки возникают дисфагия и дисфония: изменяется тембр голоса — ребенок начинает гнусавить, поперхиваться, возникают трудности при глотании твердой, а иногда и жидкой пищи, редко жидкая пища выливается через нос. Дисфагия может привести к аспирации пищи и стать причиной развития аспирационной пневмонии или непосредственно летального исхода.

Нередко пациенты жалуются на мышечную боль, хотя слабость может и не сопровождаться болевым синдромом. В дебюте и разгаре заболевания при осмотре и пальпации можно выявить у больного плотный отек или плотность и болезненность мышц конечностей, преимущественно проксимальных. Симптомы поражения мышц могут предшествовать кожным проявлениям. Однако если кожный синдром отсутствует на протяжении длительного времени, то речь идет о ювенильном полимиозите, встречаемом в 17 раз реже, чем дерматомиозит.

Воспалительные и некротические процессы в мышцах сопровождаются дистрофическими и склеротическими изменениями, приводящими к мышечной дистрофии и формированию сухожильно-мышечных контрактур. При умеренно выраженном процессе они развиваются в локтевых и коленных суставах, при тяжелом течении носят распространенный характер. Своевременно начатое лечение приводит к полной регрессии контрактур. Длительно не леченный воспалительный процесс в мышцах, напротив, вызывает стойкие изменения, обусловливающие инвалидизацию больного.

Поражение мягких тканей. Кальциноз мягких тканей — особенность ювенильного дерматомиозита, развивается в 5 раз чаще, чем при дерматомиозите взрослых. Его частота колеблется от 11 до 40%, сроки развития — от 6 мес до 10–20 лет от начала заболевания. Кальциноз чаще развивается при отсроченном начале лечения и при рецидивирующем течении болезни. Его появление утяжеляет прогноз в связи с частым инфицированием кальцинатов, развитием суставно-мышечных контрактур в случае их расположения вблизи суставов и в фасциях.

Кальциноз (ограниченный или диффузный) — отложение депозитов солей кальция в коже (рис. 12.4, см. цв. вклейку), подкожной жировой клетчатке, мышцах или межмышечных фасциях в виде единичных узелков, крупных опухолевидных образований, поверхностных бляшек или распространенно. При поверхностном расположении кальцинатов возможна воспалительная реакция окружающих тканей, нагноение и отторжение их в виде крошковатых масс. Глубоко расположенные кальцинаты мышц, особенно единичные, выявляют только при рентгенологическом исследовании.

Поражение суставов проявляется артралгиями, ограничением подвижности в суставах, утренней скованностью в мелких и крупных суставах. Изменения в суставах регрессируют на фоне лечения и лишь редко, в случае поражения мелких суставов кистей, оставляют после себя веретенообразную деформацию пальцев.

Поражение сердца. Системный мышечный процесс и васкулопатия обусловливают частое вовлечение в патологический процесс миокарда, хотя могут страдать все 3 оболочки сердца и коронарные сосуды. Однако малая выраженность симптомов и их неспецифичность объясняют трудность клинической диагностики кардита. В активный ювенильный дерматомиозит у больных отмечают тахикардию, приглушенность сердечных тонов, расширение границ сердца, нарушение сердечного ритма.

Поражение легких обусловлено прежде всего вовлечением в процесс дыхательной мускулатуры (с развитием дыхательной недостаточности) и глоточных мышц (с нарушением глотания и возможным развитием аспирационных пневмоний). В то же время существует группа больных с поражением интерстиция легких различной степени — от усиления легочного рисунка на рентгенограмме и отсутствия клинической симптоматики до тяжелого быстропрогрессирующего интерстициального процесса. В последнем случае легочный синдром приобретает ведущее значение в клинике ювенильного дерматомиозита и определяет неблагоприятный прогноз.

Поражение ЖКТ. Основная причина поражения ЖКТ при ювенильном дерматомиозите — распространенный васкулит с развитием трофических расстройств, нарушением иннервации и поражением гладкой мускулатуры. Всегда настораживает в клинике дерматомиозита у детей появление жалоб на боли в горле и по ходу пищевода, усиливающиеся при глотании; боли в животе, носящие нерезкий, разлитой характер. Наиболее серьезные причины болевого синдрома — эзофагит, гастродуоденит, энтероколит. При этом возникают незначительные или профузные кровотечения (мелена, кровавая рвота), возможны перфорации, приводящие к медиастиниту, перитониту и в некоторых случаях — к смерти ребенка.

Другие клинические проявления. Возможны поражения слизистых оболочек полости рта, реже — верхних дыхательных путей, конъюнктивы глаза, влагалища. В остром периоде нередко обнаруживают умеренное увеличение печени, лимфаденопатию. При активном ювенильном дерматомиозите возможно развитие полисерозита. Больные предъявляют жалобы на недомогание, утомляемость, похудание, примерно у половины больных возникает субфебрильная температура (при сопутствующем инфекционном процессе — фебрильная).

Варианты течения ювенильного дерматомиозита: острое (10%), подострое (80–85%), первично-хроническое (5–10%).

Острое течение характеризуется бурным началом (тяжелое состояние больного развивается за 3–6-й неделе) с высокой лихорадкой, ярким дерматитом, прогрессирующей мышечной слабостью, нарушением глотания и дыхания, болевым и отечным синдромом, висцеральными проявлениями. При подостром течении полная клиническая картина проявляется в течение нескольких месяцев (иногда в течение года). Развитие симптомов более по-

степенное, температура субфебрильная, висцеральные поражения встречают реже, возможен кальциноз. Для первично-хронического течения характерно постепенное начало и медленное прогрессирование симптомов на протяжении нескольких лет в виде дерматита, гиперпигментации, гиперкератоза, минимальной висцеральной патологии. Преобладают общедистрофические изменения, атрофия и склероз мышц, склонность к развитию кальцинатов и контрактур.

Разделение больных по степени активности процесса (I, II, III и кризовая степень) проводят на основании выраженности клинических проявлений (в первую очередь степени мышечной слабости) и уровня повышения «ферментов мышечного распада». Миопатический криз — крайняя степень тяжести поражения поперечнополосатых мышц, включая дыхательные, гортанные, глоточные, диафрагмальные и др. Больной полностью обездвижен, развиваются миогенный бульбарный паралич и паралич дыхания.

Диагностика

Лабораторная диагностика

Общий анализ крови в остром периоде ювенильного дерматомиозита, как правило, не изменен или возникают умеренное повышение СОЭ (20–30 мм/ч), небольшой лейкоцитоз (10–12^9/л), нормохромная анемия, однако зачастую указанные изменения обусловлены ассоциацией с инфекцией.

В **биохимическом анализе крови** повышается уровень «ферментов мышечного распада» (КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ, альдолазы), имеющих диагностическое значение. При остром процессе, прогрессирующем поражении скелетной мускулатуры уровень КФК и ЛДГ превышает норму в 10 раз и более. Уровень АСТ превышает норму чаще и в большей степени, чем АЛТ. Целесообразно исследовать уровень всех 5 ферментов в сыворотке крови при ювенильном дерматомиозите в связи с тем, что у одного пациента в отдельные промежутки времени может быть повышен уровень лишь одного из них.

Иммунологическое обследование: в активный период болезни выявляют некоторые иммунологические сдвиги: в половине случаев положительный антинуклеарный фактор в низких титрах (1:40–1:80), примерно у 1/4 пациентов в активный период определяется повышение уровня IgG, у каждого десятого больного — положительный ревматоидный фактор. При выраженном синдроме васкулита выявляются антитела к кардиолипинам.

Инструментальные методы

На **ЭКГ** выявляют признаки нарушения метаболических процессов в миокарде, тахикардию. При миокардите зафиксированы

замедление проводимости, экстрасистолы, снижение электрической активности миокарда,изредка наблюдают ишемические изменения.

ЭхоКГ при миокардите показывает расширение полостей сердца, утолщение и/или гиперэхогенность стенок и/или папиллярных мышц, снижение сократительной и насосной функции миокарда, при перикардите — расслоение или утолщение листков перикарда.

По данным **УЗИ** выявляют неспецифические изменения в печени и селезенке.

На **спирограмме** (проводят после 5 лет) отмечают рестриктивные изменения в результате снижения силы дыхательных движений или интерстициальных изменений.

На **рентгенограмме органов грудной клетки** у большинства больных определяют усиление сосудистого рисунка, иногда локальное, в редких случаях — изменения легочного интерстиция, высокое стояние диафрагмы в результате ее пареза.

На **электромиограмме** при нормальной скорости проведения нервного импульса определяют миогенный характер изменений в виде снижения амплитуды и укорочения продолжительности потенциалов действия мышечных волокон, спонтанной активности в виде фибрилляций.

В **биоптатах мышц** обнаруживают изменения воспалительного и дегенеративного характера: клеточную инфильтрацию между мышечными волокнами и вокруг мелких сосудов с преобладанием лимфоцитов, участием гистиоцитов и плазматических клеток; некроз мышечных волокон с потерей поперечной исчерченности, элементами регенерации. При хроническом процессе преобладают атрофия мышечных волокон, признаки интерстициального фиброза.

Данные электромиограммы и биопсии мышц не всегда соответствуют установленным критериям из-за артефактов и склеротических изменений, искажающих результаты, в связи с чем прибегать к этим методам диагностики следует в спорных и неясных случаях.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ювенильного дерматомиозита проводят с большим количеством заболеваний.

Ювенильный полимиозит очень редко развивается в детском возрасте. Для него характерны слабость проксимальных и дистальных отделов конечностей, гипотония, дисфагия. Для подтверждения диагноза необходима биопсия мышц. Заболевание чаще с хроническим течением, плохо поддается лечению глюкокортикоидами.

Инфекционный миозит вызывают вирусы, простейшие и бактерии, заболевание длится 3–5 дней, сопровождается выраженными миалгиями, лихорадкой, катаральными и общими симптомами.

Клиническая картина при токсоплазмозе напоминает дерматомиозит. Трихинеллез сопровождается лихорадкой, диареей, болями в животе, эозинофилией, отеком параорбитального пространства и мышц, чаще лица, шеи и груди.

Нейромышечные заболевания и миопатии не сопровождаются типичными кожными проявлениями.

Миодистрофия Дюшенна отличается медленно прогрессирующей мышечной слабостью (преимущественно проксимальной) при отсутствии уплотнения мышц, наследственным характером. Для *Myasthenia gravis* характерно вовлечение глазных и дистальных мышц конечностей, уменьшение чувства слабости после назначения холинергических препаратов.

Миозит при других системных заболеваниях соединительной ткани (СКВ, перекрестных синдромах, ССД) достаточно выражен, сопровождается миалгиями, мышечной слабостью и повышением уровня «ферментов мышечного распада». В таких случаях в диагностике имеют значение выраженность характерных симптомов, присутствие иммунологических маркеров.

Необходимо помнить, что мышечная слабость может быть проявлением эндокринопатий (гипо- и гипертиреоз, гипо- и гиперпаратиреоидизм, сахарный диабет, стероидная миопатия, болезнь Аддисона), метаболических нарушений (болезни накопления гликогена, митохондриальные миопатии), токсической и лекарственной миопатии (D-пеницилламин, колхицин и др.).

Пример формулировки диагноза

При формулировке диагноза, помимо самого заболевания, необходимо указать течение, степень активности в настоящий момент, перечислить основные клинические синдромы.

«Ювенильный дерматомиозит, острое течение, активность III степени. Кожный синдром, афтозный стоматит, миопатический синдром с генерализованным поражением скелетной, глоточной и дыхательной мускулатуры, миоперикардит, распространенный кальциноз. Осложнение: аспирационная очаговая пневмония в нижней доле левого легкого».

Лечение

Показания к госпитализации

Первичное обследование и лечение больных ювенильным дерматомиозитом всегда проводят в условиях специализированного ревматологического стационара.

Немедикаментозное лечение

Больным ювенильным дерматомиозитом показана ранняя активизация для предотвращения формирования выраженной мышечной дистрофии, контрактур и остеопороза. По мере стихания

активности заболевания назначают дозированную физическую нагрузку. Массаж не проводят до полного стихания воспалительной активности в мышцах. В периоде ремиссии возможна реабилитационная терапия в специальных санаториях (сернистые, радоновые, рапные ванны).

Медикаментозное лечение

Патогенетическая (базисная) иммуносупрессивная и **противовоспалительная терапия** направлена на подавление аутоиммунного воспаления в коже, мышцах и других органах. Симптоматическая терапия направлена на устранение нарушений микроциркуляции, обмена веществ, поддержание функций внутренних органов, предотвращение осложнений заболевания и терапии. При лечении больного очень важны постоянный контроль эффективности и безопасности проводимой терапии, длительность и непрерывность лечения и его отмена только на фоне стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

Лечение ювенильного дерматомиозита начинают сразу после установления диагноза, так как раннее начало приводит к лучшему исходу вплоть до полной регрессии заболевания. Основа патогенетической терапии — системные ГК, по показаниям назначают цитостатики. ГК короткого действия (преднизолон, метилпреднизолон) назначают внутрь, при дисфагии возможно введение через зонд, а при выраженной — парентерально. Максимальная подавляющая доза преднизолона при ювенильном дерматомиозите — 1 мг/кг. При высокой активности заболевания, кризовых состояниях допустимо назначение более высокой дозы (не более 1,5 мг/кг). Суточную дозу препарата делят, прием назначают в первой половине дня с упором на ранние утренние часы. Альтернирующий прием (через день) при ювенильном дерматомиозите неэффективен.

Максимальную дозу назначают на 6–8-й неделе, после чего начинают медленное снижение дозы до поддерживающей. Чем меньше доза преднизолона, тем медленнее проводят ее снижение, причем за счет более позднего приема. При хорошем ответе на ГК снижение дозы преднизолона проводят таким образом, чтобы через 6 мес лечения она составляла не менее 0,5 мг/кг, а к концу 1-го года лечения — не менее 0,25–0,3 мг/кг от исходной (1 мг/кг). При признаках торпидности процесса темпы снижения дозы ГК замедляют. Длительность их приема рассчитывают индивидуально в зависимости от эффективности этого вида лечения, определяемой сроками купирования клинических проявлений и достижения ремиссии, наличием рецидивов, своевременностью начала адекватной терапии. Но даже при раннем назначении ГК, хорошем ответе на лечение и отсутствии рецидивов общая длительность лечения составляет не менее 3 лет (в среднем — 3–5 лет), при торпидном и/или рецидивирующем течении — более длительно.

При высокой активности заболевания (II–III степени активности, криз), жизнеопасных нарушениях, специальных показаниях усиливают терапию с помощью дополнительных методов лечения. К ним относят пульс-терапию глюкокортикоидами (используют метилпреднизолон в разовой дозе 10–15 мг/кг, в среднем 2–5 процедур ежедневно или через день), в том числе в сочетании с плазмаферезом, цитостатические препараты, внутривенные иммуноглобулины.

Открытые исследования показали эффективность пульс-терапии у больных с острым, активным течением заболевания, а также при нетяжелых обострениях ювенильного дерматомиозита, позволяя купировать нарастающую активность болезни без повышения дозы преднизолона. Тяжелое обострение данного заболевания требует повышения дозы пероральных ГК до максимальной.

В отечественных контролируемых исследованиях доказана эффективность при ювенильном дерматомиозите дискретного плазмафереза, особенно в сочетании с пульс-терапией — так называемой синхронной терапии. В зависимости от активности заболевания используют 3–5 процедур плазмафереза через день. Через 6 ч после каждого сеанса проводят пульс-терапию глюкокортикоидами из расчета 10–12 мг/кг. Применение плазмафереза без адекватной иммуносупрессии приводит к ухудшению состояния из-за развития синдрома «рикошета».

Цитостатики неэффективны в качестве монотерапии, их назначают только в сочетании с глюкокортикоидами. Традиционно при ювенильном дерматомиозите применяют метотрексат, во многих руководствах по лечению воспалительных миопатий он обозначен как препарат выбора из «средств второго ряда» в связи с оптимальным соотношением «эффективность/токсичность». Метотрексат назначают внутрь в дозе 10–15 мг/м^2 поверхности тела 1 раз в неделю под контролем общего анализа крови и уровня трансаминаз. Для уменьшения токсичности препарата дополнительно назначают фолиевую кислоту в дозе 1 мг/сут ежедневно, кроме дня приема метотрексата. Эффект развивается через 1–2 мес лечения, длительность приема — 2–3 года до достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии при условии отсутствия осложнений.

Альтернативные цитостатики при ювенильном дерматомиозите (например, при неэффективности метотрексата) — азатиоприн, циклофосфамид и циклоспорин. Азатиоприн менее эффективен по сравнению с метотрексатом. При глюкокортикоиднорезистентном варианте заболевания эффективен циклоспорин, применяемый в дозе 3–5 мг/кг в сутки, с переходом на поддерживающую дозу 2–2,5 мг/кг в сутки в течение нескольких месяцев или лет до достижения ремиссии. В настоящее время препарат с успехом применяют при интерстициальном поражении легких, в том числе быстропрогрессирующем.

Данные об эффективности при дерматомиозите взрослых и ювенильном таких новых лекарственных средств, как микофенолата мофетил, такролимус, флударабин, биологических препаратов (инфликсимаб, ритуксимаб), противоречивы.

Отдельное место в терапии ювенильного дерматомиозита занимают внутривенные иммуноглобулины. Они неэффективны в качестве стартовой и монотерапии дерматомиозита, их используют в качестве дополнительного средства при глюкокортикоиднорезистентных вариантах заболевания. Для достижения иммуносупрессивного эффекта их назначают в дозе 2 мг/кг в месяц, дробя эту дозу на 2 приема в течение 2 последовательных дней (альтернативный вариант — 0,4 мг/кг в сутки в течение 5 последовательных дней). Лечение проводят в течение 6–9 мес до достижения значительного клинического улучшения, нормализации уровня ферментов «мышечного распада» и возможности снизить дозу ГК. Внутривенные иммуноглобулины также применяют как заместительные препараты при развитии интеркурентных инфекций. В этом случае курсовая доза составляет 200–400 мг/кг, наибольшая эффективность отмечена при сочетании их с антибактериальными препаратами.

Симптоматическая терапия имеет большое значение в лечении ювенильного дерматомиозита, профилактике и лечении осложнений патогенетической терапии.

В остром периоде ювенильного дерматомиозита необходимо назначать инфузионную, дезинтоксикационную терапию (глюкозо-солевые растворы), препараты, улучшающие микроциркуляцию (пентоксифиллин, препараты никотиновой кислоты), антиагреганты и антикоагулянты. При выраженном васкулите, сопутствующем антифосфолипидном синдроме после окончания курса прямых антикоагулянтов (гепарин) больного переводят на оральные антикоагулянты (варфарин) с регуляцией дозы согласно значениям международного нормализованного отношения. Возможен длительный прием ацетилсалициловой кислоты.

Для улучшения микроциркуляции при стихании активности процесса, в период неполной ремиссии, на фоне приема глюкортикоидов больной ювенильный дерматомиозитом постоянно получает сосудистые препараты (пентоксифиллин, ницерголин и др.) и антиагреганты.

Наиболее эффективная профилактика кальциноза — адекватная терапия, позволяющая быстро купировать воспалительно-некротический процесс в мышцах. Для лечения кальциноза используют этидроновую кислоту, обладающую одновременно и умеренным противоостеопоретическим действием. Ее применяют внутрь, в виде аппликаций с диметилсульфоксидом и электрофореза на участки кальциноза. Длительно существующий распространенный кальциноз не поддается коррекции, но относительно свежие кальцинаты уменьшаются или даже полностью рассасываются.

Необходимо своевременное подключение препаратов, предотвращающих развитие тяжелых побочных эффектов ГК: с целью профилактики стероидного остеопроза назначают препараты кальция (не более 500 мг/сут), для профилактики поражения верхних отделов ЖКТ — чередование антацидных и обволакивающих средств. Учитывая свойство ГК повышать экскрецию калия и магния, больной должен постоянно получать соответствующие препараты.

Показания к консультации других специалистов

Быльным ювенильным дерматомиозитом, как и всем больным, принимающим ГК, показана консультация окулиста 1 раз в 6 мес в связи с тем, что один из редких побочных эффектов — катаракта.

Прогноз

В последние годы благодаря улучшению диагностики и расширению арсенала лекарственных средств значительно улучшился прогноз ювенильного дерматомиозита. При своевременно начатом и адекватно проводимом лечении у большинства больных удается достичь стойкой клинико-лабораторной ремиссии. По данным Л.А. Исаевой и М.А. Жвания (1978), наблюдавших 118 больных, летальные исходы отмечены в 11% случаев, глубокая инвалидность — у 16,9% детей. В последние десятилетия тяжелая функциональная недостаточность развивается при ювенильном дерматомиозите не более чем в 5% случаев, доля летальных исходов не превышает 1,5%.

Глава 13

Ювенильная системная склеродермия

Ювенильная ССД (синоним — прогрессирующий системный склероз) — хроническое полисистемное заболевание из группы системных заболеваний соединительной ткани, развивающееся в возрасте до 16 лет и характеризующееся прогрессирующими фиброзно-склеротическими изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и вазоспастическими реакциями по типу синдрома Рейно.

Коды по МКБ-10

- M32.2. Системный склероз, вызванный лекарствами и химическими соединениями.
- M34. Системный склероз.
  - M34.0. Прогрессирующий системный склероз.
  - M34.1. Синдром CREST.
  - M34.8. Другие формы системного склероза.
  - M34.9. Системный склероз неуточненный.

Эпидемиология

Первичная заболеваемость ювенильной ССД 0,05 на 100 000 населения. Распространенность ССД у взрослых колеблется в пределах 19–75 случаев на 100 000 населения, заболеваемость — 0,45–1,4 на 100 000 населения в год, при этом доля детей в возрасте до 16 лет среди больных ССД составляет менее 3%, а детей в возрасте до 10 лет — менее 2%.

В возрасте до 8 лет ССД встречается одинаково часто у мальчиков и у девочек, а среди детей более старшего возраста преобладают девочки (3:1).

Профилактика

Первичная профилактика не разработана. Вторичная профилактика заключается в предотвращении чрезмерной инсоляции и переохлаждения, исключении контакта кожи больного с различными химическими реагентами и красителями, защите кожного покрова от возможных травм. Необходимо избегать воздействия

вибрации, курения, употребления кофе, а также приема лекарств, вызывающих вазоспазм или повышение вязкости крови.

Классификация

Ювенильную ССД, при которой наряду с распространенным поражением кожи в процесс вовлекаются внутренние органы, следует отличать от ювенильной ограниченной склеродермии, которая характеризуется развитием склероза кожи и подлежащих тканей без поражения сосудов и внутренних органов, хотя нередко эти заболевания объединяют общим термином «ювенильная склеродермия».

Классификации ювенильной ССД нет, поэтому используют классификацию, разработанную для взрослых пациентов.

Клинические формы ССД

- Пресклеродермия. Может быть диагностирована у ребенка с синдромом Рейно при наличии специфических антител — *Scl*-70, к центромере (в последующем в большинстве случаев развивается ювенильная ССД).
- ССД с диффузным поражением кожи (диффузная форма) — быстропрогрессирующее распространенное поражение кожи проксимальных и дистальных отделов конечностей, лица, туловища и раннее поражение (в течение 1-го года) внутренних органов, выявление антител к топоизомеразе I (*Scl*-70).
- ССД с лимитированным поражением кожи (акросклеротическая форма) — длительный изолированный синдром Рейно, который предшествует ограниченному поражению кожи дистальных отделов предплечий и кистей, голеней и стоп, поздние висцеральные изменения, выявление антител к центромере. Особенность ювенильной ССД — атипичный кожный синдром в виде очагового или линейного (по гемитипу) поражения кожи, который не является классическим акросклеротическим вариантом.
- Склеродермия без склеродермы — висцеральные формы, при которых в клинической картине преобладает поражение внутренних органов и синдром Рейно, а изменения кожи минимальны или отсутствуют.
- Перекрестные формы — сочетание признаков ССД и других системных заболеваний соединительной ткани или ювенильного ревматоидного артрита.

Течение ССД: острое, подострое и хроническое.

Степени активности заболевания: I — минимальная, II — умеренная и III — максимальная. Определение степени активности ССД носит условный характер и основано на клинических данных — выраженности клинических симптомов, распространенности поражения и скорости прогрессирования заболевания.

Стадии ССД:
- I — начальная, выявляют 1–3 локализации болезни;
- II — генерализация, отражает системный, полисиндромный характер болезни;
- III — поздняя (терминальная), появляется недостаточность функции одного или нескольких органов.

Этиология

Этиология изучена недостаточно. Предполагают сочетание гипотетических и уже известных факторов: генетических, инфекционных, химических, в том числе лекарственных, которые приводят к запуску комплекса аутоиммунных и фиброзообразующих процессов, микроциркуляторных нарушений.

Обсуждают связь склеродермии с вирусными инфекциями. Предполагают, что вирусы способны провоцировать болезнь за счет молекулярной мимикрии. Известно, что у детей склеродермия часто развивается после перенесенных острых инфекционных заболеваний, вакцинации, стресса, чрезмерной инсоляции либо переохлаждения.

Установлено развитие склеродермии и склеродермоподобных синдромов при контакте с хлорвинилом, силиконом, парафином, органическими растворителями, бензином, после приема определенных лекарств [блеомицина, триптофана (L-триптофана▲)], употребления в пищу недоброкачественных продуктов питания (синдром испанского токсического масла).

Патогенез

В основе патогенеза лежат процессы усиленного коллагено- и фиброзообразования, нарушение микроциркуляции в результате воспалительных изменений и спазма мелких артерий, артериол и капилляров, нарушения гуморального иммунитета с выработкой аутоантител к компонентам соединительной ткани — ламинину, коллагену IV типа, компонентам клеточного ядра.

Развивается склеродермоспецифический фенотип фибробластов, которые продуцируют избыточное количество коллагена, фибронектина и гликозамингликанов. Избыточное количество синтезированного коллагена депонируется в коже и подлежащих тканях, в строме внутренних органов, приводя к развитию характерных клинических проявлений болезни.

Генерализованное поражение сосудов микроциркуляторного русла — второе важное звено патогенеза болезни. Поражение эндотелия при ССД объясняют присутствием в сыворотке некоторых больных фермента гранзима А, который секретируется активированными Т-лимфоцитами и расщепляет коллаген IV типа, вызывая повреждение базальной мембраны сосудов. Поражение эндотелия сопровождается повышением уровня VIII фактора

свертывания и фактора Виллебранда в сыворотке. Связывание фактора Виллебранда с субэндотелиальным слоем способствует активации тромбоцитов, выбросу веществ, повышающих проницаемость сосудов, и развитию отека. Активированные тромбоциты выделяют тромбоцитарный фактор роста и трансформирующий фактор роста-β, которые вызывают пролиферацию гладкомышечных клеток, фибробластов, стимулируют синтез коллагена, вызывают фиброз интимы, адвентиции и периваскулярных тканей, что сопровождается нарушением реологических свойств крови. Развиваются фиброз интимы артериол, утолщение стенок и сужение просвета сосудов вплоть до их полной окклюзии, микротромбоз и, как следствие, ишемические изменения.

Нарушения клеточного иммунитета также играют роль в патогенезе склеродермии. Об этом свидетельствуют образование мононуклеарных клеточных инфильтратов в коже в ранних стадиях заболевания, вокруг сосудов и в местах скопления соединительной ткани, нарушение функции Т-хелперов и естественных киллеров. В пораженной коже больных ССД обнаруживают трансформирующий фактор роста-β и тромбоцитарный фактор роста, фактор роста соединительной ткани и эндотелин-I. Трансформирующий фактор роста-β стимулирует синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса, включая коллагены I и III типов, а также опосредованно способствует развитию фиброза, ингибируя активность металлопротеиназ. При ССД нарушается не только клеточный, но и гуморальный иммунитет, в частности наличие некоторых антител предполагает роль аутоиммунных реакций.

Важное звено патогенеза — обнаруженные при ССД нарушения апоптоза фибробластов. Таким образом, происходит селекция популяции фибробластов, устойчивых к апоптозу и функционирующих в автономном режиме максимальной синтетической активности без дополнительной стимуляции.

Появление синдрома Рейно, вероятно, результат нарушения взаимодействия некоторых эндотелиальных (оксид азота, эндотелин-I, простагландины), тромбоцитарных медиаторов (серотонин, β-тромбоглобулин) и нейропептидов (пептид, связанный с геном кальцитонина, вазоактивный интестинальный полипептид).

Клиническая картина

Ювенильная системная склеродермия имеет ряд особенностей.

- Кожный синдром нередко представлен атипичными вариантами (очаговое или линейное поражение, гемиформы).
- Поражение внутренних органов и синдром Рейно встречаются реже, чем у взрослых, клинически менее выражены.
- Специфичные для ССД иммунологические маркеры (антитопоизомеразные антитела — *Scl*-70 — и антицентромерные антитела) выявляют реже.

Общие симптомы. В дебюте ССД у больных можно продолжительно наблюдать изолированный синдром Рейно. Отмечают потерю массы тела, слабость, снижение толерантности к физической нагрузке. Острое начало болезни характеризуется повышением температуры тела, у части больных — высокой лихорадкой.

Кожный синдром наблюдают практически у всех больных. Он играет ведущую роль в точной диагностике.

Выделяют 3 стадии кожного поражения.

- Стадия отека — появление на коже участков сосудистого стаза, пятен с характерным лиловым венчиком по периферии. В зависимости от интенсивности отека кожа может принимать различную окраску — от белой до синюшно-розовой.
- Стадия индурации — утолщение кожи тестовидной консистенцией, кожа плотно спаяна с подлежащими тканями, не собирается в складку. Цвет становится бело-желтым, восковидным, может приобретать окраску слоновой кости.
- Стадия склероза и атрофии — первоначально кожа становится плотной и утолщенной, имеет характерный блеск, желтоватую окраску; нарушается работа сальных и потовых желез. Поражаются придатки кожи: отмечается выпадение волос, атрофия волосяных фолликулов, развивается дистрофия ногтей. Позже кожа истончается, приобретает пергаментный вид, становится неравномерно окрашенной, сухой. Сквозь истонченную кожу просвечивают подкожные сосуды, формируя своеобразный сосудистый рисунок. В местах костных выступов кожа изъязвляется, развиваются грубые трофические нарушения, трещины с вторичным инфицированием.

В зависимости от распространенности и характера поражения выделяют несколько вариантов кожного синдрома при ССД у детей.

- **ССД с диффузным поражением кожи** — быстрое тотальное индуративное поражение кожного покрова. При поражении кожи туловища у детей может появиться ощущение «корсета» или «панциря», в некоторых случаях ограничивающее экскурсию грудной клетки.
- **При акросклеротическом варианте ССД** поражаются дистальные отделы конечностей (кисти рук, реже стопы). Пальцы вследствие отека и индурации становятся плотными и их трудно сжать в кулак (склеродактилия), формируются контрактуры, кисти приобретают вид «когтистой лапы». Характерен синдром Рейно с нарушением трофики концевых фаланг пальцев рук и ног, развитием дигитальных рубчиков и пренекрозов у 1/3 больных. Типичные склеродермические изменения кожи лица приводят к выпадению ресниц, бровей, возникают маскообразность лица, гипомимия; истончаются ушные раковины, нос («птичий нос»), губы, затруднено открывание рта, вокруг которого формируются морщины («кисетный» рот; рис. 13.1, см. цв. вклейку).

- **Проксимальная форма ССД** — поражение кожи туловища и проксимальных отделов конечностей выше пястных и плюсневых суставов.
- **Гемисклеродермия** — поражение одной конечности и одностороннее поражение туловища и одноименных конечностей, иногда с распространением области поражения на кожу шеи и половины лица. Глубокие трофические нарушения в области поражения — нередко причина уменьшения объема конечности и нарушения ее роста, приводящие к инвалидизации ребенка.
- **Атипичная форма ССД** — стертое или очаговое поражение кожи.

Телеангиэктазии (локальные расширения капилляров и мелких сосудов, нередко напоминающие звездочки) характерны для ССД с ограниченным поражением кожи, их обнаруживают у 80% больных в поздних стадиях развития заболевания.

Акросклеротическому варианту ССД свойственно образование мелких кальцинатов в мягких тканях, особенно часто в периартикулярных областях (на пальцах, в области локтевых и коленных суставов и др.), подвергающихся травматизации. Подкожный кальциноз получил название синдрома Тибьержа–Вайссенбаха. Кальциноз (C) в сочетании с синдромом Рейно (R), нарушением моторики пищевода (E), склеродактилией (S) и телеангиэктазиями (T) свойствен особой форме ССД — CREST-синдрому.

Синдром Рейно наблюдается у 75% больных ювенильной ССД и представляет собой феномен трехфазного изменения цвета кожи пальцев рук, реже рук и ног (в отдельных случаях кончика носа, губ, кончика языка, ушных раковин), обусловленный симметричным пароксизмальным вазоспазмом. В первой фазе отмечается побледнение кожи, возникает чувство похолодания или онемения; во второй фазе развивается цианоз, а в третьей — покраснение пальцев с ощущением жара, ползания мурашек, болезненности.

При длительно сохраняющемся синдроме Рейно нарастает фиброз, отмечается уменьшение объема концевых фаланг пальцев, возможно появление язв на их кончиках с последующим рубцеванием, а в отдельных случаях — развитие гангрены.

Возможен системный синдром Рейно, вызванный спазмом артерий внутренних органов (сердца, легких, почек, ЖКТ), головного мозга, органа зрения и др. Клинически он проявляется подъемом АД, нарушением коронарного кровотока, головными болями, внезапным нарушением зрения и слуха.

Поражение опорно-двигательного аппарата. Характерно симметричное полиартикулярное поражение, боли в суставах, ощущение хруста, нарастающее ограничение движений в мелких суставах кистей (иногда стоп), а также лучезапястных, локтевых, голеностопных и коленных суставах. Нередко развиваются нарушения походки, трудности в самообслуживании, при письме.

Первоначально отмечают умеренные экссудативные изменения суставов. Наиболее характерен псевдоартрит — изменение конфигурации суставов и формирование контрактур вследствие фиброзно-склеротического процесса в периартикулярных тканях.

Вследствие трофических нарушений возможно развитие остеолиза ногтевых фаланг пальцев с их укорочением и деформацией. Развивается склеродактилия — уплотнение кожи и подлежащих тканей пальцев, истончение и укорочение концевых фаланг рук, реже ног.

В случае локализации склеродермического очага на лице и голове по типу «удар саблей» формируются выраженные костные деформации лицевого черепа с западением и истончением кости, гемиатрофия зубочелюстного аппарата с развитием грубых функциональных и косметических дефектов.

В начальном периоде отмечают умеренные миалгии в среднем у 30% больных. В некоторых случаях развивается полимиозит (преимущественно проксимальных мышц) с умеренным снижением мышечной силы, болезненностью при пальпации, повышением КФК, изменениями на электромиографии. Иногда появляется атрофия мышц.

Поражение ЖКТ. Наблюдается у 40–80% больных, проявляется затруднением проглатывания пищи, диспепсическими расстройствами, потерей массы тела.

Наиболее часто в процесс вовлекается пищевод, отмечается дисфагия вследствие гипотонии пищевода. При рентгенографии пищевода с барием выявляют гипотонию пищевода с расширением его в верхних отделах и сужением в нижней трети, нарушение моторики с задержкой пассажа бариевой взвеси, при эзофагогастродуоденоскопии диагностируют гастроэзофагеальный рефлюкс и признаки эзофагита иногда с образованием эрозий и язв.

При поражении желудка и кишечника нарушается переваривание и всасывание пищи. Больные отмечают боли в животе, тошноту, рвоту, метеоризм, диарею или запор.

Поражение легких. Основа легочной патологии — интерстициальное поражение легких (диффузный альвеолярный, интерстициальный и перибронхиальный фиброз), развивается у 28–40% больных ювенильной ССД. Утолщение стенок альвеол, снижение их эластичности, разрыв альвеолярных перегородок приводит к образованию кистоподобных полостей и очагов буллезной эмфиземы. Фиброз сначала развивается в базальных отделах, затем становится диффузным, формируется «сотовое легкое» (рис. 13.2). Особенность пневмофиброза — поражение сосудов с развитием легочной гипертензии (вторичная легочная гипертензия), однако формирование легочной гипертензии возможно и при отсутствии пневмосклероза (первичная легочная гипертензия). У детей легочную гипертензию выявляют редко, лишь

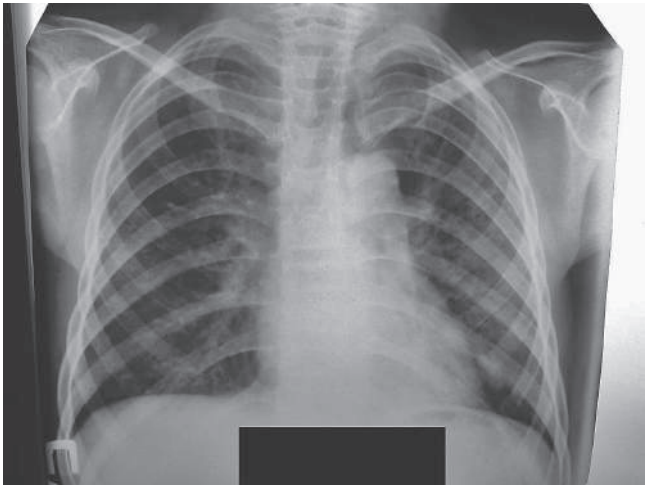


Рис. 13.2. «Сотовое легкое» при системной склеродермии

у 7% больных, и считают неблагоприятным прогностическим признаком.

Зачастую клинические проявления легочного процесса отсутствуют, изменения обнаруживают лишь при инструментальном обследовании. Функция внешнего дыхания нарушается раньше, чем появляются рентгенологические признаки. Снижаются жизненная емкость легких и диффузионная способность, в поздней стадии нарушения носят рестриктивный тип. При рентгенографии легких отмечают симметричное усиление и деформацию легочного рисунка, двусторонние сетчатые или линейно-нодулярные тени, наиболее выраженные в базальных участках легких, иногда общий «мутный» фон. Большое значение для оценки состояния легких имеет КТ с высоким разрешением, которая позволяет обнаружить начальные изменения в легких, симптом «матового стекла».

Поражение сердца встречается у 8% детей, частота возрастет при увеличении длительности болезни. Изменения связаны с фиброзированием миокарда, эндокарда и перикарда. Поражение миокарда носит характер преимущественно склеродермического кардиосклероза. Изменения со стороны эндокарда в виде фибропластического эндокардита с исходом в клапанный склероз у детей встречаются редко, эндокардит обычно имеет поверхностный характер. Возможно развитие сухого фибринозного перикардита, что при инструментальном исследовании проявляется утолщением перикарда, плевроперикардиальными спайками.

В начальной стадии поражения при эхокардиографии (ЭхоКГ) у больных выявляют отек, уплотнение и нечеткость структур миокарда, в более поздние сроки — признаки кардиосклероза в виде

прогрессирующих нарушений ритма и проводимости, снижение сократительной способности миокарда. Иногда формируется сердечная недостаточность.

Почки при ССД поражаются у детей редко. Хроническую склеродермическую нефропатию выявляют у 5% больных. Она характеризуется следовой протеинурией или минимальным мочевым синдромом. Иногда отмечают нефритоподобные изменения, сопровождающиеся нарушением функций почек и повышением АД.

Истинная склеродермическая почка (склеродермический почечный криз) встречается у менее чем 1% больных. Клинически проявляется быстрым нарастанием протеинурии, злокачественной АГ и быстропрогрессирующей почечной недостаточностью как результат поражения интерлобулярных и малых кортикальных артериол с развитием ишемических некрозов.

Поражение нервной системы наблюдают у детей редко в форме периферического полиневритического синдрома, тригеминальной невропатии. Локализация очага склеродермии на голове («удар саблей») может сопровождаться судорожным синдромом, гемиплегической мигренью, очаговыми изменениями в головном мозге.

Диагностика

Для диагностики предложены предварительные диагностические критерии ювенильной ССД, разработанные европейскими ревматологами (*Pediatric Rheumatology European Society*, 2004). Для установления диагноза необходимо 2 больших и по крайней мере 1 малый критерий.

«Большие» критерии.

- Склероз/индурация.
- Склеродактилия (симметричное утолщение, уплотнение и индурация кожи пальцев).
- Синдром Рейно.

«Малые» критерии.

- Сосудистые:
  — изменения капилляров ногтевого ложа по данным капилляроскопии;
  — дигитальные язвы.
- Гастроинтестинальные:
  — дисфагия;
  — гастроэзофагеальный рефлюкс.
- Почечные:
  — почечный криз;
  — появление АГ.
- Кардиальные:
  — аритмия;
  — сердечная недостаточность.

- Легочные:
  — легочный фиброз (по данным КТ и рентгенографии);
  — нарушение диффузии легких;
  — легочная гипертензия.
- Скелетно-мышечные:
  — сгибательные сухожильные контрактуры;
  — артрит;
  — миозит.
- Неврологические:
  — нейропатия;
  — синдром карпального канала.
- Серологические:
  — антинуклеарный фактор;
  — специфические антитела (*Scl*-70, антицентромерные, *PM-Scl*).

Лабораторная диагностика

Лабораторные исследования имеют относительное диагностическое значение, но помогают оценить степень активности болезни, функциональное состояние некоторых внутренних органов.

Клинический анализ крови: увеличение СОЭ, умеренный транзиторный лейкоцитоз и/или эозинофилию отмечают лишь у 20–30% больных, поэтому их изменения не всегда коррелируют с активностью болезни.

Биохимический анализ крови: гиперпротеинемию, главным образом за счет повышения фракции γ-глобулинов, отмечают у 10% больных.

Общий анализ мочи, анализ мочи по Зимницкому, пробу Реберга выполняют при подозрении на поражение почек — выявляют умеренный мочевой синдром, снижение фильтрационной и концентрационной функций почек.

Иммунологические исследования. Содержание сывороточного IgG повышено у 30%, С-реактивного белка — у 13% больных ювенильной ССД; ревматоидный фактор выявляют у 20% больных ССД, антинуклеарный фактор (чаще гомогенного, крапчатого свечения) — у 80% больных, что свидетельствует об активности заболевания и нередко определяет выбор более агрессивной терапии.

Специфические для склеродермии антитела — *Scl*-70 (антитопоизомеразные) выявляют у 20–30% детей с ССД, чаще при диффузной форме заболевания, антицентромерные антитела — примерно у 7% детей при лимитированной форме ССД.

Инструментальные методы

- Опорно-двигательный аппарат:
  — рентгенография суставов;
  — электромиография для оценки степени поражения мышц.

- Органы дыхания:
  — исследование функции внешнего дыхания;
  — рентгенография грудной клетки;
  — КТ высокого разрешения (по показаниям).
- Сердечно-сосудистая система:
  — ЭКГ;
  — ЭхоКГ;
  — мониторирование ЭКГ по Холтеру (по показаниям).
- ЖКТ:
  — копрограмма;
  — УЗИ брюшной полости;
  — рентгенография пищевода с барием;
  — эзофагогастродуоденоскопия;
  — ректо- и колоноскопия (по показаниям).
- Нервная система:
  — электроэнцефалография;
  — МРТ головного мозга (по показаниям).

Широкопольная капилляроскопия ногтевого ложа выявляет характерные для ССД признаки — дилатацию капилляров, их редукцию с образованием аваскулярных полей, появление кустовидных капилляров.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ССД следует проводить с другими заболеваниями склеродермической группы: ограниченной слеродермией, смешанным заболеванием соединительной ткани, склеродермой Бушке, диффузным эозинофильным фасциитом, а также с ЮРА, ювенильным дерматомиозитом.

Склеродермоподобные изменения кожи могут наблюдаться и при некоторых неревматических заболеваниях: фенилкетонурии, прогерии, кожной порфирии, диабете и т.д.

Пример формулировки диагноза

Ювенильная ССД, диффузная форма, острое течение, активность II степени. Плотный отек, индурация кожи туловища верхних и нижних конечностей. Поражение пищевода (гипотония), начальный интерстициальный фиброз легких.

Лечение

Показания к госпитализации

1. Впервые выявленная ювенильная ССД для полного обследования и подбора лечения.

2. Необходимость мониторинга состояния ребенка и контроля проводимого лечения, оценки его эффективности и переносимости.

3. Появление признаков прогрессирования заболевания и необходимость коррекции лечения.

Немедикаментозное лечение

Больным показаны физиотерапия, массаж и лечебная физкультура, которые способствуют поддержанию функциональных возможностей опорно-двигательного аппарата, укреплению мышц, расширению амплитуды движений в суставах, препятствуют нарастанию сгибательных контрактур.

Медикаментозное лечение

В качестве базисной терапии используют ГК, цитотоксические средства и антифиброзные препараты.

ГК — преднизолон или метилпреднизолон в средних дозах 0,8–1 мг/кг в сутки с последующим их снижением при достижении терапевтического эффекта и полной отменой. ГК позволяют стабилизировать кожный процесс, купировать проявления артрита, активного миозита, серозита, альвеолита. При выраженном фиброзе, в позднюю стадию болезни, ГК не только неэффективны, но и усиливают склеротические процессы.

Цитотоксические средства

Циклофосфамид — препарат выбора для лечения интерстициального поражения легких, диффузной формы ювенильной ССД быстропрогрессирующего течения.

Предложены различные схемы использования циклофосфамида у взрослых, эффективность которых доказана в ретроспективных исследованиях.

- Пульс-терапия (в/в введение препарата в мегадозах): 1 раз ежемесячно в течение 6 мес, затем при положительной динамике легочных функциональных тестов — 1 раз в 2 мес, при сохранении положительной динамики — 1 раз в 3 мес.
- Введение циклофосфамида сочетают с ежедневным приемом внутрь ГК в дозе 0,5–0,8 мг/кг в течение 8 нед, затем дозу уменьшают до 0,3 мг/кг в течение 12–18 мес; длительность пульс-терапии циклофосфамида — не менее 2 лет.
  - Циклофосфамид в дозе 750 мг (в/в капельно) в сочетании с метилпреднизолоном в дозе 125 мг на инфузию, которые проводят 1 раз в 3 нед в течение 6 мес.
  - Циклофосфамид внутрь по 1–2 мг/кг в сутки в сочетании с преднизолоном внутрь по 40 мг/сут через сутки признан перспективным методом лечения начальных стадий интерстициального поражения легких при ССД.

Оба режима пульс-терапии циклофосфамида ассоциированы с серьезными побочными эффектами: лейкопенией, анемией, гепатотоксичностью, геморрагическим циститом, выпадением волос, тошнотой, рвотой.

Метотрексат эффективен в лечении ранней (<3 лет от начала заболевания) диффузной ССД при п/к введении и приеме внутрь. Показан при выраженном поражении суставов, мышц, периартикулярных контрактурах, распространенном поражении кожи. Не

влияет на висцеральные поражения. Назначают с 10 мг/м^2 1 раз в неделю совместно с фолиевой кислотой в стандартной дозе (ежедневно, кроме дня приема метотрексата).

Первоначально лечение метотрексатом сочетают с приемом ГК в дозе 0,5 мг/кг в сутки в течение 6–8 нед со снижением дозы до поддерживающей 0,1–0,25 мг/кг в течение 12–18 мес с последующей полной отменой. Следует с осторожностью назначать метотрексат детям с хроническими очагами инфекции, временно отменять препарат при возникновении интеркуррентных заболеваний. Лечение метотрексатом проводят не менее 2 лет. Необходимо проводить мониторинг безопасности лечения, контролируя ежеквартально гемограмму, биохимические показатели функций печени.

Имеются данные о большей эффективности метотрексата, применяемого у детей в больших дозах — 20–25 мг/м^2 в неделю в/м или п/к.

Циклоспорин используют в лечении ССД, однако потенциальная нефротоксичность ограничивает широкое применение препарата в клинической практике, поскольку требует проведения тщательного мониторинга за состоянием почечных функций и уровнем АД.

Циклоспорин в дозе 2–3 мг/сут оказывает при ССД положительное воздействие на кожные изменения, не влияя на состояние внутренних органов.

Имеются отдельные сообщения об эффективности циклоспорина при лечении прогрессирующего интерстициального поражения легких при ССД при неэффективности циклофосфамида.

Азатиоприн в сочетании с низкими дозами ГК может использоваться в лечении интерстициального поражения легких при ССД, что приводит к стабилизации функции легких и улучшению состояния больных ССД. Это показано в пилотных исследованиях.

Антифиброзная терапия

Пеницилламин — наиболее широко применяемый препарат этой группы в лечении ССД. Он нарушает синтез коллагена, расщепляет перекрестные связи между вновь образующимися молекулами тропоколлагена, способствует его выведению из организма, угнетает работу фибробластов. Препарат назначают вначале в малых дозах в среднем 3 мг/кг в сутки, при хорошей переносимости дозу постепенно увеличивают до 8–10 мг/кг в сутки (250–375 мг/сут), которую больной принимает в течение 3–5 лет. Антифиброзное действие пеницилламина реализуется медленно, выраженный клинический эффект наблюдают через 6 мес от начала лечения. При быстропрогрессирующей склеродермии, диффузной индурации кожи, фиброзе внутренних органов пеницилламин комбинируют с глюкокортикоидами в дозе 0,5 г/кг в течение 8 нед. Далее дозу ГК постепенно уменьшают до полной отмены через 12–18 мес.

Преимущества лечения высокими дозами пеницилламина не подтверждены. Препарат в средних дозах обычно хорошо переносят больные, но при развитии побочных эффектов (диспептические нарушения, афтозный стоматит, кожные высыпания, нефропатия, эозинофилия, цитопения и др.) необходимо уменьшить дозу или прекратить прием.

Коррекция нарушений микроциркуляции

- Блокаторы кальциевых каналов приводят к умеренному, но достоверному уменьшению частоты и тяжести приступов вазоспазма. Подбор дозы блокаторов кальциевых каналов у детей осуществляют с учетом индивидуальной переносимости, возраста и массы ребенка. Препараты короткого действия — нифедипин, препараты пролонгированного действия — нифедипин (коринфар ретард♠), амлодипин (норваск♠), назначение которых предпочтительнее.
- Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента — каптоприл, эналаприл — назначают больным с истинной склеродермической почкой, сопровождающейся выраженной вазоконстрикцией и АГ. У взрослых каптоприл используют по 12,5–50 мг 3 раза в сутки, эналаприл — по 10–40 мг/сут.
- Селективный ингибитор обратного захвата серотонина — кетансерин® в дозе 60–120 мг/сут показал эффективность в отношении лечения синдрома Рейно в плацебоконтролируемых исследованиях у взрослых.
- Антагонисты рецепторов ангиотензина II — лозартан по 25–100 мг/сут.
- Симпатолитики (празозин) дают временный эффект, который исчезает через несколько недель.
- Пентоксифиллин (трентал♠) в больших дозах (у взрослых — до 400 мг 3 раза в сутки).
- Низкомолекулярные гепарины используют для лечения тяжелого синдрома Рейно. Эффект наступает через 4 нед лечения.
- Алпростадил (синтетический аналог простагландина E_1; в/в по 0,1–0,4 мкг/кг в минуту) и илопрост (в/в 0,5–2 нг/кг в минуту), что позволяет быстро улучшить состояние больных. Курсовое лечение состоит в среднем из 7–10 инфузий.

Местное лечение

Наружно применяют аппликации 20–30% раствора диметилсульфоксида с добавлением сосудорасширяющих, противовоспалительных средств на пораженные участки кожи. Для введения препаратов используют фонофорез. Применяют мази, содержащие ГК, — метилпреднизолона ацепонат (адвантан♠), мометазон (элоком♠); вазотропные препараты — гепариновую мазь♠, троксерутин (троксевазин♠); средства для улучшения трофики тканей — хондроитина сульфат (хондроксид♠), актовегин♠, солкосерил♠, контрактубекс♠ и др.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение у детей практически не используют.

Показания к консультации других специалистов

При локализации очагов склеродермии на голове и лице пациенты нуждаются в консультации окулиста (осмотр щелевой лампой), невролога.

Прогноз

Прогноз в отношении жизни у детей с ССД значительно более благоприятен, чем у взрослых. Смертность у детей с ССД в возрасте до 14 лет составляет всего 0,04 на 1 000 000 населения в год. 5-летняя выживаемость детей с ССД составляет 95%. Причины летального исхода — прогрессирующая сердечно-легочная недостаточность, склеродермический почечный криз. Возможны формирование выраженных косметических дефектов, инвалидизация больных в связи с нарушением функции опорно-двигательного аппарата и развитием висцеральных поражений.

Глава 14

Острый постстрептококковый гломерулонефрит

Острый постстрептококковый ГН (острый ГН, острый нефрит, постинфекционный ГН) — иммунокомплексное заболевание с диффузным поражением почек, преимущественно клубочков, возникающее через 10–14 дней после стрептококковой инфекции (ангины, импетиго, скарлатины, пиодермии и др.) и характеризующееся нефритическим синдромом.

Коды по МКБ-10

- N00. Острый нефритический синдром.
  - N00.0. Острый нефритический синдром с незначительными гломерулярными нарушениями.

Эпидемиология

Заболеваемость постстрептококковым ГН составляет в среднем 32,4 случая на 100 000 детей. Большинство случаев спорадические, эпидемические вспышки возникают редко. Пик заболеваемости приходится на дошкольный и младший школьный возраст (5–9 лет), менее 5% детей переносят ГН до 2-летнего возраста, постстрептококковый в 2 раза чаще бывает у мальчиков.

Профилактика

Профилактика острого постстрептококкового ГН заключается в предупреждении и раннем лечении стрептококковой инфекции зева, миндалин, кожи и придаточных пазух носа. Профилактическое значение имеют выявление и санация очагов хронической инфекции в полости рта и носоглотке (хронического тонзиллита, гайморита, аденоидита, кариеса).

Классификация

В РФ широко используют клиническую классификацию острого ГН, принятую в 1976 г. в г. Виннице (табл. 14.1).

Этиология

Причина развития острого ГН — нефритогенные штаммы β-гемолитического стрептококка группы А. Заболевание развива-

Таблица 14.1. Клиническая классификация острого гломерулонефрита

Клинические проявления острого постстрептококкового ГН	Активность патологического процесса	Состояние функций почек
Нефритический синдром. Изолированный мочевой синдром. Нефритический синдром с гематурией и АГ	Период начальных проявлений. Период обратного развития. Переход в хронический ГН	Без нарушения функций почек. С нарушением функций почек. Острая почечная недостаточность

ется через 10–14 дней после назофарингеальной инфекции (ангины) или через 3 нед после кожных инфекций (импетиго, пиодермии). Провоцирующими факторами развития острого постстрептококкового ГН могут быть переохлаждение и ОРВИ.

Патогенез

Стрептококк выделяет токсины и ферменты (стрептолизин, гиалуронидазу, стрептокиназу), инициирующие выработку специфических антител с последующим образованием циркулирующих иммунных комплексов, локализующихся на капиллярной стенке клубочков и активирующих системы комплемента, который способствует выработке многочисленных медиаторов воспаления и цитокинов, вызывающих клеточную пролиферацию.

Клиническая картина

В типичных случаях острый постстрептококковый ГН проявляется нефритическим синдромом, для которого характерны периферические отеки, АГ, мочевой синдром в виде микрогематурии и умеренной протеинурии (до 1 г/сут). Макрогематурия отмечается в 25–50% случаев.

В клиническом анализе крови выявляют увеличение СОЭ, умеренный лейкоцитоз, анемию легкой степени. У 50–80% больных отмечают повышенный титр антистрептолизина О в крови. Характерный признак острого постстрептококкового ГН — снижение концентрации С3-компонента системы комплемента в крови при нормальной концентрации С4-компонента, что наблюдают у 90% больных в первые 2 нед от начала заболевания. У 50–70% больных страдают функции почек — развивается олигурия (диурез <1 мл/кг в час у детей до 1 года или <0,5 мл/кг в час у старших детей). Острая почечная недостаточность у детей с острым постстрептококковым ГН встречается редко (1–5% больных).

Клиническое течение заболевания в большинстве случаев характеризуется обратимым и последовательным разрешением проявлений ГН и восстановлением функций почек. Острая стадия заболевания длится, как правило, 5–7 дней, но может продолжаться

и более 3 нед. Через 1–2 нед после начала заболевания исчезают макрогематурия и отечный синдром, через 2–4 нед нормализуется АД и восстанавливаются функции почек. Через 3–6 мес от начала заболевания у подавляющего большинства больных нормализуется концентрация С3-компонента системы комплемента в крови, отсутствуют протеинурия и гематурия. Через год гематурия сохраняется лишь у 2% детей, протеинурия — у 1%.

Диагностика

Клиническое обследование

Диагноз острого постстрептококкового ГН устанавливают на основании стрептококковой инфекции в анамнезе (через 2–4 нед после ангины или обострения хронического тонзиллита, через 3–6 нед после импетиго), характерной клинической картины заболевания с развитием нефритического синдрома и обратимым последовательным разрешением проявлений ГН с восстановлением функций почек.

Лабораторная диагностика

Диагноз острого постстрептококкового ГН подтверждают:

- снижение концентрации С3-компонента системы комплемента в крови при нормальной концентрации С4-компонента на 1-й неделе заболевания;
- нарастание титра антистрептолизина О в динамике (в течение 2–3 нед);
- обнаружение при бактериологических исследованиях мазка из зева β-гемолитического стрептококка группы А.

Инструментальные методы

При **УЗИ** почки нормальных размеров, возможно их незначительное увеличение в объеме с повышением эхогенности.

Показания к **биопсии почек**:

- снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 50% от возрастной нормы;
- длительное снижение концентрации С3-компонента системы комплемента в крови, сохраняющееся более 3 мес;
- стойкая макрогематурия в течение более 3 мес;
- развитие нефритического синдрома.

Морфологически острый постстрептококковый ГН — экссудативно-пролиферативный эндокапиллярный ГН с пролиферацией эндотелиальных и мезангиальных клеток. В некоторых случаях наблюдаются экстракапиллярные полулуния в капсуле Боумена–Шумлянского. При иммунофлюоресценции обнаруживают гранулярное свечение IgG и С3-компонента комплемента, локализованных вдоль стенок клубочковых капилляров, чаще над мезангиальной зоной.

Дифференциальная диагностика

IgA-нефропатия (болезнь Берже) характеризуется торпидной микрогематурией и персистирующей макрогематурией на фоне ОРВИ. Дифференциальную диагностику можно провести только при биопсии почек со световой микроскопией и иммунофлюоресценцией. Для IgA-нефропатии характерна гранулярная фиксация отложений IgA в мезангиуме на фоне пролиферации мезангиоцитов.

Мембранопролиферативный ГН (мезангиокапиллярный) протекает с нефритическим синдромом, но сопровождается более выраженными отеками, АГ и протеинурией, а также значительным увеличением концентрации креатинина в крови. При этом отмечается длительное (>6 нед) снижение концентрации С3-компонента комплемента в крови в отличие от транзиторного его снижения при остром постстрептококковом ГН.

Лечение

Общие принципы лечения острого постстрептококкового ГН включают соблюдение режима и диеты, проведение этиотропной и патогенетической терапии в зависимости от особенностей клинического течения и осложнений заболевания.

Немедикаментозное лечение

При остром постстрептококковом ГН с нефритическим синдромом и АГ необходимо соблюдать постельный режим до нормализации АД. При улучшении самочувствия и снижении АД режим постепенно расширяют.

Необходимо ограничить прием жидкости, поваренной соли и белка. Жидкость назначают исходя из диуреза за предыдущий день с учетом экстраренальных потерь (примерно 500 мл для детей школьного возраста). При достижении нормального АД, исчезновении отечного синдрома постепенно увеличивают потребление соли начиная с 1 г/сут. Ограничивать употребление животных белков (до 0,5 г/кг в сутки) нужно не более 2–4 нед до нормализации концентрации креатинина и мочевины в крови.

При изолированном мочевом синдроме без экстраренальных проявлений острого постстрептококкового ГН обычно нет необходимости ограничивать режим и диету. Назначают стол № 5 по Певзнеру.

Медикаментозное лечение

При АГ у детей с острым постстрептококковым ГН в качестве гипотензивных средств используют тиазидные диуретики и блокаторы медленных кальциевых каналов. Из тиазидных диуретиков применяют фуросемид внутрь (в/м или в/в по показаниям) по 1–2 мг/кг массы тела 1–2 раза в сутки, при необходимости дозу увеличивают до 3–5 мг/кг. Из блокаторов медленных каль-

циевых каналов используют нифедипин сублингвально в дозе 0,25–0,5 мг/кг в сутки, разделяя общую дозу на 2–3 приема, или амлодипин внутрь по 2,5–5 мг 1 раз в сутки, до нормализации АД.

Независимо от клинического течения заболевания необходимо проведение антибактериальной терапии с учетом чувствительности стрептококковой флоры. Чаще используют антибиотики пенициллинового ряда: амоксициллин внутрь в дозе 30 мг/кг в сутки в 2–3 приема на 2 нед или амоксициллин + клавулановая кислота внутрь по 20–40 мг/кг в сутки в 3 приема на 2 нед. Вторым курсом оптимально применять макролиды II или III поколений. Длительность антибактериальной терапии 4–6 нед.

При выраженной гиперкоагуляции с повышением концентрации фибриногена в крови более 4 г/л используют антиагреганты (дипиридамол внутрь по 5–7 мг/кг в сутки в 3–4 приема) 3 мес и антикоагулянты (гепарин натрия или низкомолекулярные гепарины) 3–4 нед.

Хирургическое лечение

Тонзиллэктомия необходима при:

- хроническом тонзиллите;
- установленной связи ГН с обострением хронического тонзиллита или с ангиной;
- повышении активности антистрептолизина О в крови и положительном результате мазка из зева на гемолитический стрептококк группы А.

Тонзиллэктомию проводят не ранее чем через 8–12 нед от начала острого постстрептококкового ГН.

Показания к консультации других специалистов

При стойко сохраняющейся АГ необходима консультация офтальмолога для исследования глазного дна в целях исключения ангиопатии сосудов сетчатки. Консультация отоларинголога необходима при подозрении на хронический тонзиллит, аденоидит для выбора метода лечения (консервативное, хирургическое). При наличии у ребенка кариозных зубов необходима консультация стоматолога в целях санации ротовой полости.

Прогноз

У 90–95% детей, больных острым постстрептококковым ГН, протекающим с нефритическим синдромом, постепенно уменьшаются проявления заболевания и в течение 5–10 дней исчезает отечный синдром, через 2–4 нед от начала заболевания нормализуется АД, исчезает гематурия и восстанавливаются функции почек. Менее чем у 1% больных симптомы заболевания прогрессируют до развития хронической почечной недостаточности.

Глава 15

Хронический гломерулонефрит

Хронический ГН (ХГН) — группа заболеваний почек с преимущественным поражением клубочков, имеющих различные этиологию, патогенез, клинико-морфологические проявления, течение и исход.

Основные клинические типы ГН (острый, хронический и быстропрогрессирующий — БПГН) — самостоятельные нозологические формы, но их характерные признаки могут встречаться и при многих системных заболеваниях.

ХГН — заболевание, как правило, с прогрессирующим течением, приводящим к развитию ХПН при большинстве морфологических вариантов уже в детском возрасте. В педиатрической нефрологии ХГН занимает 2-е место в структуре причин ХПН после группы врожденных и наследственных нефропатий.

Эпидемиология

Заболеваемость ГН в среднем составляет 33 на 10 000 детей. Наиболее часто ГН у детей выявляют в возрасте от 5 до 16 лет. Манифестация идиопатического НС в большинстве случаев происходит в 2–7 лет. Заболевание у мальчиков возникает в 2 раза чаще, чем у девочек.

Профилактика

Основа профилактики ХГН — своевременное выявление и устранение очагов инфекции в организме, регулярное исследование мочевого осадка после интеркуррентных заболеваний, что позволяет своевременно выявлять и лечить скрытые, латентно протекающие формы ХГН.

Классификация

В настоящее время не разработана единая клиническая классификация ГН, отражающая взгляд на заболевание как на единую клинико-морфологическую нозологическую единицу. В основу наиболее распространенной отечественной классификации ХГН заложены клинико-лабораторные синдромы.

- Формы ХГН.
  — Нефротическая.
  — Смешанная.
  — Гематурическая.
- Активность почечного процесса.
  — Период обострения.
  — Период частичной ремиссии.
  — Период полной клинико-лабораторной ремиссии.
- Состояние функций почек.
  — Без нарушения.
  — С нарушением.
  — ХПН.

В настоящее время широко используют морфологическую классификацию ХГН, выделяющую 7 основных морфологических вариантов.

- Минимальные изменения.
- Мембранозный ГН.
- Мембранопролиферативный ГН (МПГН).
- Мезангиопролиферативный ГН (МзПГН).
- Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС).
- Фибропластический ГН.
- БПГН (экстракапиллярный с полулуниями).

По течению выделяют 4 формы ХГН.

- Рецидивирующий (периодически возникают спонтанные или лекарственные ремиссии).
- Персистирующий (наблюдают постоянную активность ГН с длительным сохранением нормальной функции почек).
- Прогрессирующий (активность ГН постоянная, но с постепенным снижением СКФ и формированием ХПН).
- БПГН (формирование ХПН происходит в течение нескольких месяцев).

В зависимости от чувствительности к ГК выделяют следующие варианты НС.

- Стероид-чувствительный НС (СЧНС) характеризуется развитием полной клинико-лабораторной ремиссии заболевания на фоне приема преднизолона внутрь в дозе 2 мг/кг в сутки (⩽60 мг/сут) в течение 6–8 нед.
- Стероид-резистентный НС (СРНС) — протеинурия сохраняется после курса преднизолона внутрь в дозе 2 мг/кг в сутки (⩽60 мг/сут) в течение 6–8 нед и последующих 3 внутривенных введений метилпреднизолона в дозе 20–30 мг/кг, но не более 1 г на введение.
- Часто рецидивирующий НС (ЧРНС) характеризуется возникновением рецидивов заболевания чаще чем 4 раза в год или более 2 раз за 6 мес (при условии проведения курса глюкокортикоидной терапии с применением рекомендованных доз и сроков лечения).

- Стероид-зависимый НС (СЗНС) характеризуется развитием рецидивов заболевания при снижении дозы преднизолона или в течение 2 нед после его отмены (при условии проведения рекомендованного курса глюкокортикоидной терапии).

Этиология

Этиологический фактор устанавливают у 80–90% пациентов с острым ГН и лишь в 5–10% случаев ХГН. У 30% взрослых, больных мембранозной нефропатией, можно выявить связь заболевания с антигенами вируса гепатита В, лекарственными антигенами. Выделяют 4 основные группы этиологических факторов, инициирующих развитие ХГН.

- Инфекционные факторы:
  - микробные (β-гемолитический стрептококк группы А, стафилококк, возбудители туберкулеза, малярии, сифилиса);
  - вирусные (вирусы гепатитов В и С, цитомегаловирус, ВИЧ, герпес-вирусы и др.).
- Механические и физические воздействия:
  - травма;
  - инсоляция;
  - переохлаждение.
- Аллергические и токсические воздействия:
  - пищевые продукты (облигатные аллергены, глютен и др.);
  - химические вещества (соли тяжелых металлов, препараты золота);
  - лекарственные средства;
  - наркотические вещества.
- Вакцинации.

Патогенез

В зависимости от патогенетических механизмов развития ХГН выделяют несколько его форм.

- ГН, связанный с нарушением заряда гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) у детей с минимальными изменениями.
- Иммунокомплексный ГН (составляющий в структуре всех ГН до 80–90%), обусловленный повышенным образованием патогенных циркулирующих иммунных комплексов, образованием иммунных комплексов *in situ*, снижением фагоцитоза.
- Антительная форма ГН, обусловленная появлением антител к ГБМ (синдром Гудпасчера, некоторые варианты БПГН).

Клиническая картина

ХГН чаще всего имеет первично хроническое течение, реже возникает как следствие острого ГН. Для ГН характерна триада синдромов: мочевой, отечный (нефритического или нефротиче-

ского типа) и АГ. В зависимости от сочетания этих 3 основных синдромов выделяют следующие клинические формы ХГН: гематурическую, нефротическую и смешанную.

НС — симптомокомплекс, для которого характерны:

- протеинурия более 3 г/сут (50 мг/кг в сутки);
- гипоальбуминемия менее 25 г/л;
- диспротеинемия (уменьшение уровня γ-глобулинов, увеличение уровня α-глобулинов);
- гиперхолестеринемия и гиперлипидемия;
- отеки.

Особенности клинической картины и течения различных морфологических вариантов хронического гломерулонефрита

Минимальные изменения — самая частая причина НС у детей (у мальчиков в 2 раза чаще, чем у девочек). Заболевание нередко возникает после инфекции верхних дыхательных путей, аллергических реакций, сочетается с атопическими заболеваниями. При этом характерно развитие СЧНС и отсутствие АГ, гематурии. Функции почек длительно остаются сохранными.

ФСГС, как правило, характеризуется развитием СРНС более чем у 80% пациентов. Менее чем у 1/3 больных заболевание сопровождается микрогематурией и АГ.

Мембранозная нефропатия у большинства больных проявляется НС, реже персистирующей протеинурией, микрогематурией и АГ.

МПГН у детей, в отличие от взрослых, как правило, бывает первичным. Клинические проявления МПГН включают развитие нефритического синдрома в дебюте заболевания с последующим развитием НС, нередко с гематурией и АГ. Характерно снижение концентрации С3 и С4 фракций комплемента в крови.

МзПГН проявляется персистирующей гематурией, усиливающейся до степени макрогематурии на фоне ОРВИ, характеризуется медленно прогрессирующим течением.

IgA-нефропатия. Ее клинические проявления могут широко варьировать от асимптоматической торпидной изолированной микрогематурии (в большинстве случаев) до развития БПГН с формированием ХПН (крайне редко).

БПГН. Ведущий синдром — быстрое снижение почечных функций (удвоение исходного уровня креатинина крови в сроки от нескольких недель до 3 мес), сопровождаемое НС и/или протеинурией, гематурией и АГ. Нередко БПГН — проявление системной патологии (СКВ, системные васкулиты, эссенциальная смешанная криоглобулинемия и др.). В спектре форм БПГН выделяют ГН, связанный с антителами к ГБМ (синдром Гудпасчера — с развитием геморрагического альвеолита с легочным кровотечением и дыхательной недостаточностью) и с антинейтрофильным цитоплазматическим антителом (гранулематоз Вегенера, узелко-

вый периартериит, микроскопический полиангиит и другие васкулиты).

Диагностика

Клинический диагноз ставят на основании типичной клинической картины (НС, протеинурии, гематурии, АГ), данных лабораторных исследований, позволяющих установить активность ГН и оценить функциональное состояние почек. Только проведение гистологического исследования почечной ткани позволяет установить морфологический вариант ГН.

Лабораторная диагностика

Содержание IgA в крови не обладает высоким диагностическим значением, так как повышен у 30–50% взрослых больных и только у 8–16% детей. Титр антистрептолизина О в крови увеличен лишь у небольшого количества больных. Концентрация С3-фракции комплемента в крови не снижена.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с заболеваниями, протекающими с торпидной гематурией.

- Наследственный нефрит (синдром Альпорта) проявляется персистирующей гематурией различной степени выраженности, нередко в сочетании с протеинурией. Характерен семейный характер патологии почек, ХПН у родственников, нередко отмечают нейросенсорную тугоухость. Наиболее частый тип наследования — Х-сцепленный доминантный, редко встречаются аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный.
- Болезнь тонких базальных мембран. Наряду с торпидной гематурией, часто семейного характера, отмечают диффузное равномерное истончение ГБМ (<200–250 нм более чем в 50% гломерулярных капилляров). Отсутствуют свойственные IgA-нефропатии отложения депозитов IgA в мезангии и расширение мезангиального матрикса.
- Нефрит при геморрагическом васкулите (болезни Шенлейна–Геноха), в отличие от IgA-нефропатии, сопровождают экстраренальные клинические проявления в виде симметричной геморрагической сыпи преимущественно на голенях, нередко в сочетании с абдоминальным и суставным синдромами. Гистопатологические изменения в нефробиоптатах в виде фиксированных депозитов IgA в мезангии клубочков идентичны таковым при IgA-нефропатии.

Нередко возникает необходимость исключать поражение почек при системных заболеваниях соединительной ткани: при СКВ, узелковом периартериите, микроскопическом полиангиите, синдроме Вегенера и др. Для уточнения диагноза необходимо определять в крови маркеры системной патологии: антинукле-

арный фактор, антитела к ДНК, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (перинуклеарные и цитоплазматические), ревматоидный фактор, концентрацию фракций комплемента, LE-клетки, криопреципитины в крови. Исследование на антитела к ГБМ и антинейтрофильные цитоплазматические антитела проводят для уточнения природы БПГН и обоснования терапии.

Манифестация волчаночного нефрита по клинической картине может быть сходна с IgA-нефропатией, однако в дальнейшем, как правило, присоединяются системные экстраренальные клинические проявления, отмечают повышение титра антител к ДНК и снижение концентрации компонентов системы комплемента в крови, обнаруживают волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипинам M и G, реже выявляют LE-клетки.

Лечение

Цели лечения

Терапевтическая тактика при ХГН у детей включает патогенетическое лечение с использованием ГК и, по показаниям, иммуносупрессантов, а также проведение симптоматической терапии с применением диуретиков, гипотензивных средств, коррекцию осложнений заболевания.

Показания к госпитализации

При ХГН у детей госпитализация целесообразна в следующих случаях:

- при ЧРНС или СЗНС для назначения иммуносупрессивной терапии в целях отмены преднизолона и коррекции токсических осложнений;
- при СРНС в целях проведения нефробиопсии для установления морфологического варианта ХГН, а также для проведения патогенетической иммуносупрессивной терапии с индивидуальным подбором дозы препарата;
- при неконтролируемом характере АГ, требующей проведения суточного мониторирования АД с индивидуальным подбором комбинированной гипотензивной терапии;
- при снижении функционального состояния почек для дифференциальной диагностики с различными вариантами ХГН, проведения нефропротективной терапии;
- для мониторирования активности ХГН и функционального состояния почек при использовании иммуносупрессивной терапии в целях оценки эффективности и безопасности лечения.

Немедикаментозное лечение

При наличии нефритического или НС больные ХГН должны соблюдать постельный режим до нормализации АД, исчезновения или значительного уменьшения отечного синдрома. При

улучшении самочувствия, снижении АД и исчезновении отеков режим постепенно расширяют.

На этот же период времени в диете ограничивают жидкость и поваренную соль в целях уменьшения отечного синдрома и АГ. Жидкость назначают по диурезу предыдущего дня с учетом экстраренальных потерь (примерно 500 мл для детей школьного возраста).

Медикаментозное лечение

Терапия ХГН зависит от особенностей клинического течения, чувствительности к ГК при наличии НС, морфологического варианта патологии и степени нарушения функций почек.

При манифестации НС назначают преднизолон внутрь по 2 мг/кг в сутки или по 60 мг/м^2 (≤80 мг/сут) ежедневно в 3–4 приема (2/3 дозы в утренние часы) в течение 8 нед; затем переводят на альтернирующий курс приема ГК из расчета 1,5 мг/кг через день — 6 нед; после — постепенное снижение дозы до полной отмены в течение 1–2 мес. При уменьшении длительности лечения ГК у большинства детей с манифестацией СЧНС возникают рецидивы заболевания в ближайшие 6 мес после отмены ГК, что указывает на высокую вероятность развития ЧРНС в последующие 3 года.

Лечение рецидивирующего СЧНС заключается в назначении преднизолона внутрь в дозе 2 мг/кг в сутки или по 60 мг/м^2 (≤80 мг/сут), ежедневно в 3–4 приема (2/3 дозы в утренние часы) до исчезновения протеинурии в 3 последовательных анализах мочи. Затем переводят на альтернирующий курс приема преднизолона из расчета 1,5 мг/кг в 2 сут в течение 4 нед с последующим постепенным снижением дозы до полной отмены в течение 2–4 нед.

Больным с ЧРНС и СЗНС, имеющим в большинстве случаев выраженные стероид-токсические осложнения, при достижении ремиссии с использованием ГК на фоне альтернирующего курса преднизолона назначают иммуносупрессивные препараты, которые способствуют удлинению ремиссии заболевания. В последующем дозу преднизолона постепенно снижают до полной отмены в течение 2–4 нед.

Хлорбутин♠ используют внутрь из расчета 0,15–0,2 мг/кг в сутки в течение 8–10 нед под контролем клинического анализа крови для исключения цитопенического эффекта.

Циклофосфан♠ назначают внутрь в дозе 2,5–3 мг/кг в сутки в течение 8–10 нед под контролем концентрации эритроцитов крови.

Циклоспорин применяют внутрь из расчета 5 мг/кг в сутки в 2 приема под контролем концентрации препарата в крови (целевой уровень — 80–160 нг/мл) при переходе на альтернирующий прием преднизолона в течение 3 мес. Затем дозу циклоспорина постепенно снижают до 2,5 мг/кг в сутки и продолжают терапию до 9 мес (иногда дольше). Отмену препарата производят постепенно, снижая его дозу по 0,1 мг/кг в неделю.

Микофенолата мофетил используют внутрь из расчета 1–2 г/сут в 2 приема в течение 6 мес, при эффективности лечение

продолжают до 12 мес. По сравнению с другими иммуносупрессантами спектр побочных токсических эффектов микофенолата мофетила наименьший.

В качестве препарата выбора у детей с ЧРНС и СЗНС, у которых обострения НС спровоцированы ОРВИ, используют левамизол в дозе 2,5 мг/кг в 2 сут в течение 6–12 мес. Применение данного препарата позволяет снизить частоту рецидивов и отменить ГК примерно у половины больных.

Выбор иммуносупрессивной терапии у пациентов со СРНС зависит как от функционального состояния почек, так и от морфологического варианта ГН, выраженности тубуло-интерстициального и фибропластического компонентов в почечной ткани. Все иммуносупрессивные препараты, используемые при СРНС, назначают, как правило, на фоне альтернирующего курса преднизолона внутрь в дозе 1 мг/кг в 2 сут (⩽60 мг в 2 сут) в течение 6–12 мес с постепенным снижением дозы до полной отмены.

Ниже приведены часто применяемые режимы патогенетической терапии СРНС.

- Циклофосфан♠ вводят в/в капельно или струйно медленно по 10–12 мг/кг 1 раз в 2 нед (повторять двукратно), затем по 15 мг/кг 1 раз в 3–4 нед в течение 6–12 мес (суммарная курсовая доза — до 200 мг/кг).
- Циклофосфан♠ применяют внутрь по 2–2,5 мг/кг в сутки в течение 12 нед.
- Циклоспорин используют внутрь по 5 мг/кг в сутки в 2 приема под контролем концентрации препарата в крови (целевой уровень в точке C_0 — 80–160 нг/мл) в течение 3 мес на фоне альтернирующего приема преднизолона, затем по 2,5 мг/кг в сутки в течение 9 мес и более с постепенным снижением дозы препарата по 0,1 мг/кг в неделю до полной отмены или длительно применяют дозу 2,5 мг/кг в сутки.
- Микофенолата мофетил назначают внутрь по 1–2 г/сут в 2 приема на фоне альтернирующего приема преднизолона в течение не менее 6 мес, при эффективности лечение продолжают до 12–18 мес.
- Такролимус (програф♠) применяют внутрь в дозе 0,1 мг/кг в сутки на фоне альтернирующего приема преднизолона с последующим возможным увеличением дозы под контролем концентрации препарата в крови (целевая концентрация составляет 5–10 нг/мл).

При неэффективности иммуносупрессивной терапии у пациентов со СРНС с нефропротективной целью длительно назначают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в виде монотерапии или в комбинации с блокаторами рецепторов ангиотензина II (у детей старшего возраста и подростков). Эти препараты способствуют уменьшению выраженности АГ и протеинурии даже у нормотензивных больных, снижая темпы прогрессирования заболевания.

Хирургическое лечение

Проведение тонзиллэктомии необходимо только при четкой связи обострений хронического тонзиллита или ангин с активизацией ХГН, появлением макрогематурии, нарастанием титра антистрептолизина О в крови в динамике заболевания, наличием патогенной микрофлоры в мазке из зева. Тонзиллэктомия может приводить к снижению частоты эпизодов макрогематурии, уменьшению выраженности гематурии без значимого влияния на функциональное состояние почек.

Показания к консультации других специалистов

При стойкой АГ целесообразна консультация офтальмолога для исследования глазного дна в целях исключения ангиопатии сосудов сетчатки. Консультация ЛОР-врача необходима при подозрении на хронический тонзиллит, аденоидит для решения вопроса о характере проводимой терапии (консервативная, хирургическая). При наличии у ребенка кариозных зубов необходима консультация стоматолога в целях санации ротовой полости.

Прогноз

У детей с ХГН прогноз зависит от клинической формы заболевания, морфологического варианта патологии, функционального состояния почек и эффективности проводимой патогенетической терапии. У детей с ХГН, протекающим с изолированной гематурией в виде МзПГН, или с СЧНС без нарушения функций почек и без АГ, прогноз благоприятный. Для ХГН со СРНС характерно прогрессирующее течение заболевания с развитием ХПН в течение 5–10 лет более чем у половины больных.

Факторы неблагоприятного прогноза МзПГН — выраженная протеинурия, развитие НС и АГ.

Течение МПГН прогрессирующее, приблизительно у 50% детей ХПН развивается в течение 10 лет, только у 20% детей функции почек остаются сохранными на протяжении 20 лет. Рецидивы заболевания наблюдают достаточно часто в трансплантированной почке.

Прогноз мембранозного ГН относительно благоприятный, возможны спонтанные ремиссии (до 30%).

У больных с ФСГС в среднем период от появления протеинурии до развития ХПН составляет 6–8 лет. Более чем у 50% больных с ФСГС развивается рецидив заболевания в течение 2 лет после трансплантации почки.

Для IgA-нефропатии характерно медленное прогрессирование заболевания: через 5 лет от начала заболевания ХПН развивается у 5% детей, через 10 — у 6%, через 15 — у 11%. Факторами, указывающими на неблагоприятный прогноз заболевания, считают АГ, выраженную протеинурию, семейный характер заболевания и снижение функций почек при первых проявлениях заболевания.

Глава 16

Наследственные тубулопатии

Тубулопатии — гетерогенная группа болезней, объединенных наличием нарушений в канальцевом эпителии нефрона функций одного или нескольких белков-ферментов, которые перестают выполнять функцию реабсорбции одного или нескольких профильтровавшихся из крови через гломерулы в тубулы веществ, что и определяет развитие заболевания. Различают первичные и вторичные тубулопатии. Первичные предусматривают наследственный дефект генов, регулирующих функцию того или иного фермента канальцев, вследствие чего развивается патология обычно с первых месяцев или лет жизни ребенка. В настоящее время известны далеко не все гены, мутация которых приводит к развитию наследственных тубулопатий.

Существует несколько классификаций первичных (наследственных) тубулопатий.

Один из вариантов — выделение заболеваний, при которых преимущественно страдает реабсорбционная способность проксимального и дистального участков, собирательных трубочек или всех участков канальцев.

Классификация первичных тубулопатий по локализации дефекта.

- С преимущественным поражением проксимальных канальцев (болезнь и синдром де Тони–Дебре–Фанкони, глицинурия, цистинурия, фосфат-диабет, почечный тубулярный ацидоз II типа (младенческий), почечная глюкозурия и др.).
- С преимущественным поражением дистального канальца (почечный тубулярный ацидоз I типа, нефрогенный несахарный диабет, псевдогипоальдостеронизм).
- С нарушением реабсорбции натрия в эпителиальном натриевом канале кортикальной части собирательных трубочек с ранним развитием:
  - АГ (синдром Лиддла, гиперальдостеронизм и др.);
  - артериальной гипотензии (синдромы Барттера, Гительмана).
- С повреждением всего канальцевого аппарата (нефронофтиз).

Оптимальной для практического врача считают классификацию, основанную на выделении ведущего клинического симптомокомплекса. В настоящее время известно более 30 различных первичных тубулопатий, количество их увеличивается по мере дальнейшего изучения патофизиологии почек. По мнению неко-

торых авторов, целесообразно классифицировать тубулопатии по ведущему клиническому проявлению. Приведенная ниже классификация не претендует на представление всех существующих наследственных тубулопатий и ограничена наиболее распространенными заболеваниями.

Классификация наследственных тубулопатий по ведущему клиническому симптому (синдрому).

- Наследственные тубулопатии, протекающие с полиурией.
  - Почечная глюкозурия.
  - Почечный несахарный диабет (псевдогипоальдостеронизм):
    - Х-сцепленный рецессивный;
    - аутосомно-доминантный;
    - аутосомно-рецессивный.
- Наследственные тубулопатии, протекающие с деформацией скелета.
  - Болезнь де Тони–Дебре–Фанкони (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, Х-сцепленный тип наследования).
  - Почечный дистальный тубулярный метаболический ацидоз I типа:
    - классический, аутосомно-доминантный;
    - аутосомно-рецессивный.
- Фосфат-диабет (гипофосфатемический рахит, витамин D-резистентный).
  - Гипофосфатемический рахит Х-сцепленный доминантный.
  - Гипофосфатемический рахит аутосомно-доминантный.
  - Гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией аутосомно-рецессивный.
- Почечный дистальный канальцевый метаболический ацидоз I типа (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный).
- Почечный проксимальный канальцевый метаболический ацидоз II типа (аутосомно-рецессивный с задержкой умственного развития и поражением глаз).
- Комбинированный дистальный и проксимальный почечный канальцевый метаболический ацидоз III типа (аутосомно-рецессивный с остеопорозом).
- Наследственные тубулопатии, протекающие с нефролитиазом.
  - Цистинурия.
  - Первичная гипероксалурия.
  - Глицинурия.
  - Ксантнурия.
  - Алкаптонурия.
  - Синдром Дента.
  - Другие (см. раздел «Наследственные тубулопатии, протекающие с деформацией скелета»).
- Наследственные тубулопатии, протекающие с АГ.
  - Синдром Лиддла (аутосомно-доминантный).
  - Псевдогипоальдостеронизм (синдром Гордона).
  - «Мнимый» избыток минералокортикоидов.

- Наследственные тубулопатии, протекающие с АГ.
  - Синдром Барттера, тип I (неонатальный).
  - Синдром Барттера, тип II (неонатальный).
  - Синдром Барттера, тип III (классический).
  - Синдром Барттера с глухотой.
- Наследственные тубулопатии, протекающие с синдромом гипомагниемии.
  - Синдром Гительмана.
  - Синдром семейной гипомагниемии с гиперкальциурией, метаболическим ацидозом и нефрокальцинозом (аутосомно-рецессивный).
  - Гипомагниемия с вторичной гипокальциемией (аутомсомно-рецессивная).
  - Изолированная семейная гипомагниемия (аутосомно-рецессивная, аутосомно-доминантная).

Среди многочисленных наследственных тубулопатий особое внимание привлекает синдром и болезнь де Тони–Дебре–Фанкони в связи с тяжестью и достаточной распространенностью этой патологии.

БОЛЕЗНЬ ДЕ ТОНИ–ДЕБРЕ–ФАНКОНИ

Болезнь де Тони–Дебре–Фанкони — первичная наследственная тубулопатия, для которой характерна триада симптомов: глюкозурия, генерализованная гипераминоацидурия и гиперфосфатурия.

Болезнь де Тони–Дебре–Фанкони чаще рассматривают как синдром, связанный с цистинозом, галактоземией, гликогенозами, тирозинемией, непереносимостью фруктозы, болезнью Коновалова–Вильсона, метахроматической лейкодистрофией, недостаточностью пируваткарбоксилазы, недостаточностью митохондриальной фосфоенолпируваткарбоксикиназы, воздействием токсичных веществ (ифосфамида, аминогликозидов, просроченных тетрациклинов, тяжелых металлов) или развивающийся в связи с такими приобретенными болезнями, как амилоидоз, дефицит витамина D и др. Однако, по мнению ряда авторов, болезнь де Тони–Дебре–Фанкони может быть самостоятельной болезнью, относящейся к наиболее тяжелым рахитоподобным заболеваниям.

В отечественной литературе чаще употребляется термин «синдром де Тони–Дебре–Фанкони» или «Дебре–де Тони–Фанкони синдром», также распространены термины: «глюкоаминофосфатдиабет», «глюкофосфаминный диабет», «почечный нанизм с витамин D-резистентным рахитом», «идиопатический ренальный синдром Фанкони», «наследственный синдром де Тони–Дебре–Фанкони». В зарубежной литературе наиболее распространены термины: «*Renal Fanconi syndrome*», «*Fanconi syndrome*», «*primary de Toni–Debre–Fanconi syndrome*», «*Inherited Fanconi syndrome*» и др.

Коды по МКБ 10

- E72.0. Нарушения транспорта аминокислот.
- OMIM — 134 600.

Эпидемиология

Заболевание встречается в различных регионах мира. Частота болезни составляет, по современным данным, 1 на 350 000 новорожденных. По-видимому, учитывают не только болезнь де Тони–Дебре–Фанкони, но и развившийся в периоде новорожденности синдром де Тони–Дебре–Фанкони.

Профилактика

Профилактика первичной наследственной тубулопатии — болезни де Тони–Дебре–Фанкони — своевременное медико-генетическое консультирование при наличии подобного заболевания в семье. Генетический риск для сибсов (братьев и сестер) составляет 25%.

Классификация

Болезнь де Тони–Дебре–Фанкони классифицируют по типу передачи заболевания:

- аутосомно-рецессивное;
- аутосомно-доминантное с картированием гена на хромосоме 15 в локусе 15q15;
- спорадические случаи, при которых не исключена мутация *de novo*.

Этиология

Характер генетического дефекта и первичного биохимического продукта остается малоизученным. Предполагают, что в основе лежит либо аномалия транспортных белков почечных канальцев, либо мутация гена, обеспечивающая неполноценность ферментов, определяющих реабсорбцию глюкозы, аминокислот и фосфора. Существуют данные о первичных нарушениях митохондрий при болезни де Тони–Дебре–Фанкони. Генетический дефект определяет степень выраженности болезни. Различают полный и неполный синдром де Тони–Дебре–Фанкони, то есть могут быть все 3 основных биохимических дефекта или только 2 из них.

Патогенез

Клинические и экспериментальные данные подтверждают нарушение трансмембранного транспорта в проксимальных извитых канальцах нефрона. До сих пор не выяснено, структурный или

биохимический дефект лежит в основе болезни. Рахитоподобные изменения развиваются либо в связи с сочетанным влиянием ацидоза и гипофосфатемии, либо только гипофосфатемии. По мнению ряда исследователей, в основе патологии лежит снижение внутриклеточных запасов АТФ.

Клиническая картина

Как правило, первые проявления болезни манифестируют на первом году жизни ребенка. Правда, у наблюдаемых нами 10 детей с болезнью де Тони–Дебре–Фанкони первые симптомы появились после полутора лет жизни. Сначала обращают на себя внимание полиурия и полидипсия, субфебрилитет, рвота, упорные запоры. Ребенок начинает отставать в физическом развитии, появляются костные деформации преимущественно нижних конечностей вальгусного или варусного типа. Развивается мышечная гипотония, и в 5–6 лет дети не могут самостоятельно ходить. При прогрессировании тубулярных расстройств к 10–12 годам жизни возможно развитие ХПН. Кроме вышеперечисленных симптомов выявляют патологические изменения и со стороны других органов. Среди 10 упомянутых выше детей, находившихся под нашим наблюдением, у 7 были выявлены офтальмологические отклонения, у 6 — патология ЦНС, у 5 — патология сердечно-сосудистой системы и анатомические аномалии органов мочевой системы, у 4 — патология ЛОР-органов и ЖКТ, в единичных случаях — эндокринные нарушения и иммунодефицитные состояния.

Диагностика

Для подтверждения диагноза необходимы рентгеноконтрастные исследования костей и расширенные лабораторные исследования крови и мочи.

Лабораторная диагностика

В биохимическом анализе крови характерными признаками считают снижение содержания кальция (<2,1 ммоль/л), фосфора (<0,9 ммоль/л), повышение активности ЩФ, метаболический ацидоз (ВЕ=10–12 ммоль/л). Выявляют глюкозурию, фосфатурию, генерализованную гипераминоцидурию (до 2–2,5 г/24 ч). При этом отмечают потерю глицина, аланина, пролина, глютаминовой кислоты, то есть нарушение всех транспортных систем мембранного переноса в канальцах. Характерна протеинурия тубулярного типа — наличие в моче легких цепей иммуноглобулинов, лизоцима, β_2-микроглобулинов. Отмечают снижение концентрации натрия и калия в крови, повышение клиренса мочевой кислоты с уменьшением ее содержания в крови. Чрезмерная потеря бикарбонатов с мочой приводит к выраженной картине метаболического ацидоза. Выявлено нарушение биоэнергетики в

виде снижения активности ферментов энергетического обмена: α-глицерофосфатдегидрогеназы, глутаматдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы. При этом практически у всех больных отмечено нарушение пероксидации в виде повышения в крови содержания молочной и пировиноградной кислот.

Инструментальные методы

В качестве обязательных инструментальных исследований в диагностике болезни де Тони–Дебре–Фанкони широко используют рентгенографию костей скелета для обнаружения деформации конечностей и нарушений структуры костной ткани — остеопороза (как правило, системного) и отставания темпов роста костной ткани от календарного возраста ребенка. Для костной ткани характерна грубоволокнистая структура, нередко обнаруживают эпифизиолиз. В дистальных отделах бедренных и проксимальных отделах большеберцовых костей обнаруживают ячеистую структуру костной ткани и шпороподобные образования. На поздних стадиях болезни выявляют остеопороз, возможны переломы трубчатых костей. Для определения степени выраженности остеопороза используют рентгеноденситометрию.

При радиоизотопном исследовании обнаруживают накопление радиоизотопа в костных зонах интенсивного роста больного.

При морфологическом исследовании биоптатов костной ткани структура костных балок нарушена, выявляют лакуны и слабую минерализацию кости.

При нефробиопсии отмечают своеобразную картину проксимальных канальцев (по форме напоминают «лебединую шею»), выявляют атрофию эпителия, фиброз интерстиция. Клубочки вовлекаются в процесс на самых конечных стадиях заболевания. При электронно-микроскопическом исследовании в эпителии выявляют большое количество митохиндрий.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят со всеми заболеваниями, при которых развивается синдром де Тони–Дебре–Фанкони. К ним относят следующие наследственные болезни:

- галактоземию;
- гликогеноз I типа;
- тирозинемию;
- цистиноз;
- несовершенный остеогенез;
- болезнь Коновалова–Вильсона;
- талассемию;
- врожденный НС;
- почечный тубулярный ацидоз.

Кроме наследственных болезней дифференциальный диагноз проводят с приобретенными патологическими состояниями:

- отравлениями тяжелыми металлами, химическими веществами и лекарственными средствами, особенно с просроченным сроком действия;
- вторичным гиперпаратиреозом;
- тяжелыми ожогами;
- множественной миеломой;
- сахарным диабетом.

Примеры формулировки диагноза

Болезнь де Тони–Дебре–Фанкони. OMIM-134 600. Хроническая почечная недостаточность, терминальная стадия. Вторичный гиперпаратиреоз. Системный остеопороз. Варусная деформация конечностей.

Гликогеноз I типа. Синдром де Тони–Дебре–Фанкони. Хроническая почечная недостаточность I степени.

Лечение

Цели лечения

Немедикаментозное и медикаментозное лечение пациентов с болезнью де Тони–Дебре–Фанкони очень близко по сути, так как предусматривает коррекцию электролитных нарушений (устранение дефицита калия и бикарбонатов), сдвигов в кислотно-основном равновесии. Необходимо назначение и симптоматической терапии.

Немедикаментозное лечение

Диетотерапия

Поскольку необходимо ограничить выведение серосодержащих аминокислот, в качестве диетических средств подходит картофельная и капустная пища. Лечение активными препаратами витамина D целесообразно проводить при диете с ограничением соли, включением продуктов, оказывающих ощелачивающее действие: молока, фруктовых соков. Необходимо широко использовать препараты, содержащие калий, следует употреблять чернослив, курагу, изюм. При резко выраженном дефиците калия целесообразно добавлять панангин* или аспаркам*. Если резко выражен ацидоз, то одной диеты недостаточно, следует применять гидрокарбонат натрия, цитратные смеси.

Медикаментозное лечение

Для ликвидации нарушений фосфорно-кальциевого обмена широко используются активные препараты витамина D: 1,25(OH)D_3 или 1(OH)D_3. Начальные дозы витамина D_3 составляют 10 000–15 000 МЕ/сут, затем дозу постепенно увеличивают до максимальной — 100 000 МЕ/сут. Повышение дозы витамина D_3 проводят под контролем содержания в крови кальция и фос-

фора и прекращают его при нормализации этих показателей. Обязательно назначение препаратов кальция, фитина. Лечение проводят повторными курсами для предотвращения рецидива. При нормализации фосфорно-кальциевого обмена и исчезновении признаков ацидоза показаны массаж и солено-хвойные ванны.

Хирургическое лечение

При выраженных костных деформациях показана хирургическая коррекция, которую проводят при стойкой клинико-лабораторной ремиссии длительностью не менее 1,5 лет.

Показания к госпитализации

Показания к госпитализации: резко выраженные обменные нарушения и деформация скелета.

Показания к консультации других специалистов

При выраженных изменениях со стороны почек: высокая протеинурия, гипертензия, анатомические аномалии — показаны консультации нефролога и уролога. При явлениях гиперпаратиреоидизма обязательна консультация эндокринолога.

В случаях офтальмологических расстройств — окулиста.

Прогноз

Прогноз заболевания обычно связан с тяжелыми изменениями почечной паренхимы: пиелонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, ХПН. Развитие ХПН требует заместительной терапии.

Глава 17

Острая почечная недостаточность

ОПН — неспецифический синдром различной этиологии, развивающийся в связи с внезапным выключением гомеостатических функций почек, в основе которого лежит гипоксия почечной ткани с последующим преимущественным повреждением канальцев и развитием интерстициального отека. Синдром проявляется нарастающей азотемией, электролитным дисбалансом, декомпенсированным ацидозом и нарушением способности к выделению воды.

Коды по МКБ-10

- N17. Острая почечная недостаточность.
- N17.0. Острая почечная недостаточность с тубулярным некрозом.
- N17.1. Острая почечная недостаточность с острым кортикальным некрозом.
- N17.2. Острая почечная недостаточность с медуллярным некрозом.
- N17.8. Другая острая почечная недостаточность.
- N17.9. Острая почечная недостаточность неуточненная.

Эпидемиология

В среднем ОПН встречается у 3 детей на 1 000 000 населения, из них 1/3 составляют дети грудного возраста.

В периоде новорожденности заболеваемость ОПН, требующей диализа, составляет 1 на 5000 новорожденных. В возрасте от 6 мес до 5 лет заболеваемость ОПН составляет 4–5 на 100 000 детей. В школьном возрасте частота ОПН составляет 1 на 100 000 детей.

Профилактика

Своевременная коррекция снижения ОЦК, адекватные мероприятия, направленные на борьбу с шоком, гипоксически-ишемическим поражением органов и систем, исключение нефротоксических препаратов, наблюдение за хирургическими больными в постоперационном периоде в плане предупреждения развития у них ДВС-синдрома и инфекционных осложнений.

Проведение УЗИ почек у детей, начиная с первых месяцев жизни, для исключения аномалий развития органов мочевой системы.

Классификация

В зависимости от уровня воздействия повреждающего фактора, приводящего к развитию ОПН, различают ОПН:

- **преренальную** (при нарушениях почечной перфузии вследствие резкого снижения АД, гиповолемии, шока различного генеза, при гемолизе и рабдомиолизе);
- **ренальную** (обусловливает непосредственное повреждение паренхимы при различных заболеваниях почек);
- **постренальную** (возникает при обструктивной уропатии вследствие заболеваний мочевыводящих путей).

По степени сохранности диуреза различают **неолигурическую** (характерна для новорожденных) и **олигурическую** ОПН. При неолигурической ОПН имеется азотемия (креатинин сыворотки крови >130 мкмоль/л, мочевина >17 ммоль/л) без снижения диуреза.

Преренальная и постренальная ОПН представляют собой **функциональную** ОПН, а ренальная — **органическую**. Однако длительно продолжающаяся функциональная ОПН переходит в органическую, так как за это время происходит повреждение паренхимы почек независимо от первоначального фактора, приведшего к развитию почечной недостаточности.

Следует подчеркнуть, что нельзя отождествлять понятия «олигурия» и «ОПН». Так, развитие олигурии (уменьшение суточного объема мочи более чем на 2/3) может быть защитной физиологической реакцией почек на снижение почечного кровотока в ответ на дегидратацию, гиповолемию, артериальную гипотензию, гипотермию. Если степень снижения ренального кровотока отражается на состоянии фильтрационной функции почек и приводит к умеренному развитию азотемии (повышению сывороточного креатинина на 20–50%), то правомочно говорить о развитии функциональной (преренальной) почечной недостаточности. В тех случаях, когда функциональные нарушения приводят к структурным изменениям паренхимы почек, олигурия отражает развитие истинной, органической (ренальной) ОПН и всегда сопровождается выраженной азотемией.

Этиология

Причины острой почечной недостаточности у новорожденных

- Преренальные факторы (внутриутробная дегидратация, кровотечение, асфиксия, шок, врожденные пороки сердца, за-

стойная сердечная недостаточность и другие состояния, приводящие к гиповолемии и снижению почечной перфузии). Преренальная ОПН может перейти в результате прогрессирования в ренальную почечную недостаточность.

- Ренальные факторы (шок, тромбозы почечных сосудов, ятрогенные воздействия в анте- и постнатальном периодах).
- Постренальная обструкция мочевых путей:
  - инфекции (например, двусторонняя блокада лоханочно-мочеточникового соустья грибковыми эмболами при диссеминированном кандидозе);
  - пороки развития мочевой системы (клапан и стриктура уретры, уретероцеле, обструкция мочеточниково-лоханочного и мочеточниково-пузырного сегментов);
  - блокада мочевых путей кристаллами солей (уролитиаз может развиваться даже у новорожденных, особенно у недоношенных с гиперкальциурией).

У новорожденных наиболее часто (примерно в 80–85% случаев) ОПН возникает вследствие воздействия преренальных факторов. Основные факторы риска развития ОПН у детей неонатального периода: гипоксия плода и новорожденного, генерализованная инфекция, гиповолемия и тромбоз почечных сосудов. Дополнительными факторами, способствующими развитию некроза почечной ткани, могут быть полипрагмазия, использование нефротоксичных лекарственных средств и перегрузка белковыми препаратами.

Причины острой почечной недостаточности в грудном и старшем возрасте

- Заболевания и состояния, связанные с поражением клубочкового аппарата почек (системные васкулиты, ГН, гемолитико-уремический синдром, посттравматический шок и в эндемических районах — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом), приводящие к развитию ренальной ОПН.
- Преренальные и ренальные факторы (дегидратация, кровотечение, сепсис, гипоксия, шок, тромбоз почечной вены), приводящие к острому канальцевому некрозу.

В старших возрастных группах более чем в 50% случаев к ОПН приводят ренальные факторы. В отличие от взрослых, у детей постренальная олигурия встречается крайне редко (менее 1% всех случаев развития олигурии).

Патогенез

ОПН развивается за период от нескольких часов до нескольких дней в ответ на различные повреждения проявляется азотемией, олигоанурией, нарушением кислотно-щелочного равновесия и электролитного баланса. Возникает при внезапном, потенциально обратимом снижении СКФ (табл. 17.1).

Таблица 17.1. Нормальные показатели скорости клубочковой фильтрации и показатели максимальной осмоляльности мочи (Garcia-Nieto V., Santos F., 2000)

Показатель	Новорожденные	1–2 нед жизни	6–12 мес жизни	1–3 года	Взрослые
СКФ, мл/мин на 1,73 м^2	26,2±2	54,8±8	77±14	96±22	118±18
Максимальная осмоляльность мочи, мосмоль/кг H_2O	543±50	619±81	864±148	750±1330	825±1285

Остается спорным, с какого уровня снижение СКФ на 50% и более, сохраняющееся по крайней мере в течение 24 ч, свидетельствует о возникновении ОПН. Это сопровождается повышением концентрации креатинина в плазме крови более 0,11 ммоль/л у новорожденных и пропорционально выше у детей старшего возраста. Дополнительный диагностический признак — олигурия. Ведущие патофизиологические звенья в развитии симптомов ОПН — водно-электролитные нарушения, метаболический ацидоз, накопление углекислоты, усиление вентиляции, поражение легких и патологическое дыхание.

Синдром ОПН редко бывает изолированным, чаще он развивается в составе полиорганной недостаточности. Особенность течения данного синдрома — его цикличность с возможностью полного восстановления нарушенных почечных функций. Тем не менее летальность при ОПН составляет 10–75%. Широкий разброс выживаемости связан с различным характером заболеваний, обусловливающих развитие ОПН.

Несмотря на многообразие этиологических факторов органической ОПН, ее патогенез состоит из следующих основных патологических процессов:

- почечной вазоконстрикции, вызывающей тканевую ишемию;
- снижения проницаемости гломерулярных капилляров, приводящего к падению СКФ;
- обструкции канальцев клеточным детритом;
- трансэпителиального обратного тока фильтрата в околоканальцевое пространство.

Гемодинамический фактор играет доминирующую роль в патогенезе синдрома. Его описывает известный феномен (тубулогломерулярная обратная связь), суть которого — повреждение эпителиальных клеток проксимальных канальцев вследствие воздействия каких-либо факторов, приводящее к снижению реабсорбции солей и воды в начальной части нефрона. Повышенное поступление ионов Na^+ и воды в дистальные отделы нефрона служит стимулом для освобождения юкстагломерулярным аппаратом вазоактивных веществ (ренина). Ренин вызывает и поддерживает спазм приводящих артериол с перераспределением почечного кровотока, запустеванием артериол и уменьшением СКФ. Все это приводит к уменьшению экскреции солей и воды. Сигнал обрат-

ной связи, подаваемый канальцами для снижения потока крови и СКФ в условиях избыточной экскреции растворов, называют тубулогломерулярной обратной связью. В физиологических условиях он обеспечивает механизм безопасности для ограничения СКФ при перегрузке функциональной способности канальцев. Однако при остром почечном повреждении активация этого механизма еще больше снижает почечный кровоток, ограничивая доставку питательных веществ, усугубляя повреждение канальцев.

В олигоанурическую стадию ОПН гемодинамический фактор не играет доминирующей роли. Когда почечное повреждение уже произошло, попытки повысить ренальный кровоток не дают существенного повышения СКФ и не улучшают течение ОПН.

Вследствие значительного повреждения реабсорбционной способности нефронов, изменения нормального кортикомедуллярного осмотического градиента в условиях снижения скорости фильтрации происходит увеличение фракционной или абсолютной экскреции воды. Все вышеизложенные механизмы и объясняют развитие полиурической стадии ОПН.

В стадию восстановления роль гемодинамического фактора вновь выступает на первый план. Повышение почечного кровотока параллельно повышает СКФ и усиливает диурез. Длительность восстановительной стадии определяется остаточной массой действующих нефронов. Скорость восстановления почек находится в прямой зависимости от почечного кровотока в фазе восстановления.

Патологические изменения при ОПН в большинстве случаев ограничены различной степенью дистрофических изменений нефрона. Своевременное использование на современном этапе консервативных методов детоксикации, заместительной почечной терапии позволяет трактовать синдром ОПН как обратимое состояние.

Клиническая картина

В течении ОПН различают 4 стадии:

- начальную — воздействие повреждающего агента на эпителиальные клетки канальцев (длительность составляет несколько часов);
- олигоанурическую — сохранение относительно низкой СКФ, на фоне снижения диуреза нарастает азотемия (эта стадия может продолжаться несколько дней, в случае проведения диализа возможно развитие следующей стадии);
- полиурическую — восстановление водовыделительной функции почек (продолжается несколько недель; около 80% пациентов в этом периоде переносят какую-либо инфекцию, что может быть причиной летального исхода);
- восстановление — стадия медленного восстановления нормальной СКФ и функций канальцев (длительность составляет 6–24 мес).

В начальной стадии ОПН в клинической картине преобладают симптомы того патологического процесса, который осложняется повреждением почек, поэтому олигурия, метаболический ацидоз, гиперкалиемия и азотемия обычно затушевываются проявлениями основного заболевания. Олигурия менее 0,3 мл/кг в час — основное клиническое проявление ОПН. В олигоанурическую стадию преобладают снижение диуреза и нарастание азотемии, явления уремической интоксикации. В этот период смертность наиболее высока. При адекватном лечении вслед за олигоанурической стадией наступает полиурическая ОПН, при которой диурез в 2–3 раза превышает возрастную норму и сочетается с низкой осмолярностью мочи. Гипонатриемию сменяет гипернатриемия, а гиперкалиемию — гипокалиемия. В эту стадию в состоянии ребенка нет заметного улучшения, сохраняются заторможенность, мышечная гипотония, гипорефлексия, парезы и параличи.

В крови высокие показатели азотемии, а в моче много белка, лейкоцитов, эритроцитов, цилиндров, что связано с выделением погибших клеток канальцевого эпителия и рассасыванием инфильтратов. В данной стадии нередко происходит наслоение инфекции вплоть до развития септического состояния. Продолжительность стадии восстановления — от нескольких месяцев до нескольких лет до полного восстановления функции нефрона.

Диагностика

Основные критерии ОПН:

- повышение содержания креатинина в плазме крови более 0,11 ммоль/л (или 110 мкмоль/л);
- снижение диуреза менее 0,5–1,0 мл/кг в час;
- ацидоз и гиперкалиемия.

В случае выявления азотемии без олигурии правомочен диагноз неолигурической формы ОПН. У новорожденных с ОПН гиперкалиемия и метаболический ацидоз могут отсутствовать.

Длительность ОПН различна, зависит от общего состояния, проводимого лечения и течения основного патологического процесса.

Диагностика ОПН включает выявление олигоанурии, определение характера олигурии (физиологическая или патологическая) и диагностику заболевания, обусловившего развитие ОПН. Необходимо тщательное измерение диуреза у больного, анамнез которого позволяет заподозрить развитие ОПН, контроль клинических и биохимических параметров крови и мочи, а также исследование кислотно-основного состояния крови.

Установление причины острой почечной недостаточности

У детей с олигоанурией первоначально необходимо исключить пороки развития мочевой системы. Для этого рекомендуют

проведение **УЗИ органов мочевой системы**. Это наиболее простой, доступный и неинвазивный метод диагностики, который применяют для исключения или подтверждения двусторонних аномалий почек, мочеточников и различных видов инфра- и внутривезикальной обструкции.

Допплеровское исследование почечного кровотока применяют для своевременной диагностики начальной стадии ОПН (то есть ренальной ишемии).

Микционную цистоуретрографию обычно используют у мальчиков для исключения наличия клапана задней уретры и других видов обструкции мочевых путей. Метод чувствительный и специфичный для выявления инфравезикальной обструкции, но несет в себе опасность инфицирования мочевых путей.

После исключения постренальной почечной недостаточности у ребенка с олигоанурией необходимо установить причины ренальной или преренальной ОПН.

При выявлении олигоанурии необходимо срочное определение уровня креатинина, азота мочевины и калия в крови в целях подтверждения или исключения диагноза ОПН. Эти исследования повторяют ежедневно. При органической ОПН концентрация креатинина в плазме повышается на 45–140 мкмоль/л в сутки. При функциональной олигурии уровень креатинина не изменяется или повышается очень медленно в течение нескольких дней.

Дифференциальная диагностика

Для дифференциальной диагностики функциональных и органических нарушений в олигурическую стадию ОПН проводят диагностическую нагрузочную пробу (пробу с водной нагрузкой): в течение 1 ч в/в вводят 5% раствор глюкозы♠ и изотонический раствор натрия хлорида в соотношении 3:1 из расчета 20 мл/кг с последующим однократным введением фуросемида (2–3 мг/кг). При функциональных расстройствах после пробы диурез превышает 3 мл/кг в час. При органических поражениях нефрона олигурия сохраняется и после нормализации на фоне лечения системной гемодинамики и газового состава крови.

Различные индексы помогают дифференцировать преренальную ОПН от ренальной, однако ни один из них не имеет терапевтического преимущества, а также диагностической достоверности по сравнению с нагрузкой жидкостью и ответом диуреза. Наиболее полезный мочевой индекс — индекс почечной недостаточности, который вычисляют по формуле:

$$\text{индекс почечной недостаточности} = U_{Na} : U_{cr} : P_{cr},$$

где U_{Na} — концентрация натрия в моче; U_{cr} — концентрация креатинина в моче; P_{cr} — концентрация креатинина в плазме.

При значении индекса почечной недостаточности менее 3 олигурия преренальная, более или равном 3 — ренальная. Хотя этот индекс достаточно чувствителен при ренальной почечной недо-

статочности, он не имеет диагностической ценности для недоношенных младенцев, возраст которых при рождении менее 31 нед гестации.

Пример формулировки диагноза

Гемолитико-уремический синдром, ренальная острая почечная недостаточность, олигоанурическая стадия.

Лечение

Терапевтические мероприятия при олигурии необходимо начинать с введения катетера для выявления обструкции нижних мочевых путей, диагностики рефлюкса, сбора мочи для анализов и мониторирования мочи. При отсутствии внутрипочечной обструкции и врожденного порока сердца как причину олигурии необходимо заподозрить преренальную ОПН и начать введение жидкости.

Проба с водной нагрузкой. При подозрении на преренальную ОПН лечение необходимо начинать как можно быстрее, не ожидая результатов лабораторных исследований. Для восстановления ОЦК рекомендуют инфузионную нагрузку изотоническим раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы♠ в объеме 20 мл/кг в течение 2 ч. Жидкостная нагрузка служит как диагностической, так и терапевтической процедурой. Когда гиповолемия — единственная причина наблюдаемой олигоанурии, диурез нормализуется, как правило, в пределах нескольких часов. При отсутствии диуреза и сохранении гиповолемии (центральное венозное давление менее 10–20 см вод.ст., артериальная гипотензия, тахикардия) инфузионную терапию необходимо продолжить с использованием свежезамороженной плазмы или раствора крахмала в объеме 20 мл/кг в течение 2 ч. Увеличение диуреза свидетельствует о преренальной олигурии. Отсутствие диуреза при достижении нормоволемии (в течение 18–24 ч) свидетельствует об органической ОПН. Проведение инфузионной терапии без должного контроля и в неадекватном объеме на фоне органической ОПН может привести к перегрузке жидкостью организма (отеку легких, мозга, АГ, сердечной недостаточности).

Необходимы своевременная коррекция преренальных нарушений при острых состояниях и адекватная хирургическая тактика при постренальных причинах, поддержание нормальных показателей гомеостаза для завершения репаративных процессов в почке.

Позднее поступление больного в стационар (при сохранении олигурии и азотемии более 24–48 ч) с большей степенью вероятности свидетельствует о течении у ребенка, особенно старшего возраста, ренальной ОПН.

Основа лечения больных органической ОПН — **заместительная почечная терапия**. Абсолютное показание к началу диализ-

ного лечения — органическая (ренальная) почечная недостаточность, клиническим признаком которой является анурия.

Показания к экстренному диализу

- Анурия более 1 сут.
- Олигурия, осложненная:
  — гипергидратацией с отеком легкого и/или дыхательной недостаточностью, неконтролируемой АГ;
  — нарушениями со стороны ЦНС;
  — сердечной недостаточностью;
  — гиперкалиемией более 7,5 ммоль/л;
  — декомпенсированным метаболическим ацидозом (BE <12 ммоль/л);
  — приростом креатинина более 120 мкмоль/сут.
- Потребность в обеспечении адекватного питания при длительной олигурии.

Диализ необходим, когда консервативное лечение не в состоянии обеспечить коррекцию указанных нарушений.

Основные принципы лечения и профилактики острой почечной недостаточности

- Выявление детей с повышенным риском развития ОПН и обеспечение им адекватного поступления жидкости, сердечно-сосудистой и дыхательной поддержки, создание оптимального микроклимата вокруг ребенка (температурный комфорт и оксигенация).
- Устранение причин сниженной перфузии почек — нормализация ОЦК, гемодинамики, а при застойной сердечной недостаточности — проведение ультрафильтрации.
- При лечении недоношенных новорожденных необходимо учитывать, что у них гемодинамические «интересы» почек и мозга противоположны. Лечебные мероприятия, направленные на улучшение почечной перфузии (введение допамина, быстрое повышение ОЦК, переливание коллоидных растворов), могут приводить к разрыву сосудов в области герменативного матрикса и кровоизлиянию в полости желудочков мозга.
- Отсутствие увеличения диуреза после жидкостной нагрузки у новорожденного с нормальным сердечным выбросом и, следовательно, нормальной перфузией почек свидетельствует о наличии паренхиматозного поражения почек, следовательно, необходим гемодиализ.
- Поддержание жидкостного баланса — основа лечения больного в додиализном периоде и при невозможности его проведения. Масса тела пациента должна снижаться на 0,5–1% в сутки (результат калорических потерь, а не неадекватной инфузионной терапии).
- При оценке потребностей ребенка в жидкости необходимо учитывать физиологические потери, метаболические потреб-

ности и предшествующий жидкостный баланс. Инфузионную терапию строго контролируют для достижения нормоволемии, критерии которой — нормализация центрального венозного давления, АД, ЧСС, устранение сухости кожного покрова и слизистых оболочек, нормализация тургора тканей и восстановление диуреза. В дальнейшем поступление жидкости в сумме должно быть равно неучтенным плюс измеренным потерям (с мочой, стулом, по дренажам и пр.). Неучтенные потери в норме составляют 1/3 расчетной потребности в жидкости, их можно определить исходя из энергетических потребностей, например 30–35 мл на 100 ккал в сутки. Однако пациенты, получающие увлажненный воздух через интубационную трубку или паровые ингаляции, имеют сниженную потребность в неучтенных потерях. Если у больного высокая температура или он расположен под нагревателем или в кювезе, неучтенные потери будут значительно больше расчетных.

- При тяжелом состоянии эти факторы у новорожденных быстро меняются, что требует динамического подхода к инфузионной терапии. После введения базового объема жидкости в течение 4–8 ч в зависимости от характера патологии оценивают эффективность лечения на основании показателей диуреза, концентрации мочи и биохимических показателей мочи и крови, оценивают жидкостный баланс и реакцию на проводимое лечение. Далее рассчитывают жидкостную нагрузку на следующие 4–8 ч. При правильном назначении объема вводимой жидкости уровень натрия плазмы должен оставаться стабильным (130–145 ммоль/л). Быстрая потеря массы тела, повышение натрия плазмы указывают на неадекватную инфузионную терапию. Прибавка в комбинации со снижением уровня натрия плазмы свидетельствует о нарастании гипергидратации.
- Коррекцию дефицита объема при анурии необходимо осуществлять очень аккуратно и теми компонентами, дефицит которых наиболее выражен (эритроцитарная масса при выраженной анемии — Hb ⩽70 г/л, свежезамороженная плазма при ДВС-синдроме).
- Сердечная недостаточность при ОПН развивается вследствие перегрузки или токсического миокардита и вызывает значительное снижение сердечного выброса, потому обязательна инотропная поддержка во время диализа и в междиализный период (допамин, добутамин, адреналина гидрохлорид▲). Традиционное назначение диуретиков не может быть использовано для лечения сердечной недостаточности даже при гиперволемии из-за анурии.
- АГ часто возникает при ОПН, особенно на фоне острого ГН и гемолитико-уремического синдрома. Основные препараты для лечения АГ — ингибиторы ангиотензин-превращающего

фермента и периферические вазодилататоры (гидралазин). При необходимости к ним добавляют блокаторы медленных кальциевых каналов, а при преимущественном повышении диастолического АД (>100 мм рт.ст.) рационально добавление β- или α-адреноблокаторов. Обычно сочетанием этих препаратов удается добиться снижения АД при отсутствии отеков. Невозможность достижения эффекта — показание к проведению ультрафильтрации.

- Питание детей с ОПН — чрезвычайно важная проблема из-за преобладания процессов катаболизма. Необходимо адекватное поступление калорий для усиления энергетического метаболизма. В то же время ограничение приема жидкости у пациентов с тяжелой олигурией снижает поступление калорий и пищевых веществ. Внутривенное введение эссенциальных аминокислот (аминостерила КЕ Нефро, аминовена) и глюкозы▲ приводит к положительному азотистому балансу, улучшению репарации, поддержанию массы тела, снижению уровня мочевины и смягчению уремических симптомов у больных с ОПН.
- Фармакокинетика всех лекарственных средств, элиминируемых с мочой, существенно меняется в анурической стадии ОПН, что определяет необходимость изменения дозы и кратности введения препаратов.
- Антибактериальное лечение при ОПН применяют с осторожностью, с учетом нефротоксичности большинства антибиотиков.

Оценка эффективности лечения

Об эффективном лечении ОПН свидетельствуют восстановление диуреза, нормализация уровней продуктов азотистого обмена, электролитов в крови и кислотно-основного состояния, отсутствие или устранение осложнений, улучшение общего состояния больных.

Наиболее распространенные ошибки и необоснованные назначения

- Назначение фуросемида на фоне невосполненного ОЦК.
- Упорное увеличение дозы фуросемида при отсутствии эффекта.
- Назначение маннитола.
- Интенсивная и бесконтрольная инфузионная терапия на фоне олигоанурии.
- Продолжение консервативного лечения при наличии показаний к диализу.
- Применение ганглиоблокаторов [азаметония бромид (пентамин▲)] с гипотензивной целью.

Прогноз

Исход ОПН зависит от многих факторов. Очень большое значение имеет характер основного заболевания. Летальность при

ОПН выше у детей, перенесших операции на сердце, с сепсисом, полиорганной недостаточностью, а также при позднем начале лечения (достигает 50%).

Высокая летальность у новорожденных с врожденной сердечной недостаточностью или с аномалиями развития мочевой системы, низкая — у детей с обратимыми состояниями, такими как гипоксия или шок. Среди выживших новорожденных с ОПН более 40% имеют сниженную СКФ и канальцевые дисфункции.

Работами морфологов показано, что после ОПН полного структурного восстановления почки не происходит и всегда присутствуют очажки склеротических изменений. Прогноз при неолигурической ОПН обычно лучше, чем при ОПН с олигурией. Своевременное лечение с помощью диализа значительно улучшает прогноз и снижает смертность.

Глава 18

Хроническая почечная недостаточность

ХПН — неспецифический синдром, развивающийся при необратимом снижении гомеостатических функций почек вследствие их тяжелого прогрессирующего заболевания.

Коды по МКБ-10

- N18.0. Терминальная стадия поражения почек.
- N18.8. Другие проявления хронической почечной недостаточности.
- N18.9. Хроническая почечная недостаточность неуточненная.

Эпидемиология

Согласно опубликованным данным, частота возникновения ХПН среди детей составляет 3–50 на 1 000 000 детского населения. Ежегодно 4–6 человек из 1 000 000 пациентов в возрасте до 15 лет нуждаются в начале заместительной почечной терапии в связи с ХПН.

Профилактика

Мероприятия по профилактике склерозирования почечной паренхимы и уменьшения массы функционирующих нефронов, приводящие к снижению риска развития ХПН:

- пренатальная диагностика различных пороков развития мочевыводящих путей;
- своевременная хирургическая коррекция обструктивных уропатий;
- эффективное лечение приобретенных заболеваний почек и оценка факторов прогрессирования;
- своевременное проведение нефропротективной терапии.

Классификация

В 2002 г. Европейской ассоциацией нефрологов была разработана единая классификация хронической болезни почек, к которой отнесена и ХПН.

ХПН возникает в результате длительного (>3 мес) течения любого почечного заболевания. В основу ее классификации положена величина СКФ. Выделяют 5 стадий ХПН (табл. 18.1).

Таблица 18.1. Классификация хронической болезни почек (NKF/KDOQI, 2002)

Стадия	Симптомы	СКФ, мл/мин на 1,73 м^2
I	Признаки нефропатии (поражение почек и/или микроальбуминурия), нормальная или повышенная СКФ	≥90
II	Признаки нефропатии (поражение почек и/или микроальбуминурия), умеренное снижение СКФ	60–89
III	Снижение СКФ средней степени	30–59
IV	Снижение СКФ выраженной степени	15–29
V	Терминальная почечная недостаточность	<15

В соответствии с клинической классификацией ХПН включает 3 стадии:

- начальную (СКФ = 40–60 мл/мин × 1,73 м^2);
- консервативную (СКФ = 15–40 мл/мин × 1,73 м^2);
- терминальную (СКФ < 10–15 мл/мин × 1,73 м^2).

Для определения СКФ у детей используется формула Шварца (1976):

клиренс креатинина (мл/мин) =
= К × рост (см)/креатинин сыворотки (мг/дл),

где К=0,33 для недоношенных новорожденных, 0,45 — для доношенных новорожденных, 0,55 — для всех детей до 12 лет и девушек до 18 лет. Для юношей от 13 до 18 лет К=0,77.

Этиология

Основные факторы риска развития ХПН:

- торпидное прогрессирующее течение нефропатии;
- раннее снижение почечных функций;
- почечный дизэмбриогенез;
- нарастающая нестабильность клеточных мембран;
- влияние лекарственных препаратов.

В группу риска по развитию ХПН входят больные, страдающие:

- тканевым почечным дизэмбриогенезом;
- тяжелыми уропатиями;
- тубулопатиями;
- наследственным нефритом;
- склерозирующими вариантами нефрита.

Причинами развития ХПН у детей раннего возраста считают наследственные и врожденные нефропатии (агенезию или гипоплазию почек; поликистоз почек; кистозные дисплазии; пороки развития собирательной системы и структуры почек;

двусторонний гидронефроз; мегауретер; интра- и инфрапузырную обструкцию).

Причины развития ХПН у детей преддошкольного возраста:

- наследственные и врожденные нефропатии, микрокистоз почек (врожденный НС);
- последствия перенесенных заболеваний (гемолитико-уремический синдром; канальцевый некроз; тромбоз почечных вен и др.).

Причины возникновения ХПН у детей дошкольного и школьного возраста:

- приобретенные заболевания почек (БПГН и ХГН; нефрит при пурпуре Шенлейна–Геноха, СКВ; тубулоинтерстициальные болезни почек и др.);
- наследственные и врожденные нефропатии и последствия перенесенных заболеваний;
- сахарный диабет и АГ.

Патогенез

Установлено, что у большинства больных с СКФ около 25 мл/мин и ниже терминальная ХПН возникает неизбежно, независимо от характера заболевания. При утрате значительной части действующих нефронов в оставшихся возникают компенсаторные изменения гемодинамики (расширение афферентных и менее выраженное расширеннее эфферентных артериол). Это приводит к гиперперфузии, повышению гидростатического давления в капиллярах клубочков и гиперфильтрации. В результате происходит ремоделирование сосудистой стенки артериол, усугубление внутриклубочковой гипертензии, нарушение целостности базальной мембраны клубочков и утечка ультрафильтрата в мезангий, повреждение подоцитов и тубулярного эпителия. Эндотелиальные и мезангиальные клетки, подоциты, тубулярный эпителий в ответ на повреждающие факторы способны продуцировать вещества с провоспалительной и просклеротической активностью (хемоаттрактанты, цитокины, факторы роста). Привлечение в очаг повреждения клеток воспаления и развитие в нем фиброза усугубляет повреждение эпителиальных структур почек, замыкая порочный круг. Итогом патологического процесса служит гломерулярный склероз в сочетании со склерозом интерстиция, что является морфологическим субстратом ХПН, независимо от ее первопричины.

Клиническая картина

В начальной стадии ХПН жалобы больных и клинические симптомы в значительной степени могут быть связаны с основным заболеванием. Клиническая картина ХПН чаще формируется при

СКФ <25 мл/мин. Осложнения, поражения других органов и систем при ХПН у детей возникают раньше, чем у взрослых, и носят более выраженный характер.

Клинико-лабораторные признаки ХПН:

- нарушение питания (избирательный аппетит, анорексия, белково-энергетическая недостаточность);
- изменение диуреза (полиурия, никтурия, олигурия);
- выраженные периферические отеки (вплоть до анасарки), асцит, жидкость в перикарде, плевральной полости;
- ацидоз;
- анемия;
- нарушения фосфорно-кальциевого обмена (гиперпаратиреоз, гипокальциемия, гиперфосфатемия, снижение содержания $1,25(OH)_2$ витамина D_3 (кальцитриола);
- поражение ЖКТ (уремическая гастропатия);
- сердечно-сосудистые симптомы: АГ, ранний атеросклероз, перикардит;
- эндокринные нарушения (задержка роста, гиперлипопротеидемия, дисфункция яичек, яичников, щитовидной железы);
- водно-электролитный дисбаланс;
- неврологические расстройства (усталость, слабость, снижение памяти, внимания, эпилептические припадки, полинейропатия);
- гематологические нарушения (тромбоцитопатии, нарушение функции нейтрофилов);
- иммунологические нарушения;
- тяжелые костно-минеральные расстройства (фиброзный остеит, остеомаляция, остеосклероз, кальцификация сосудов и/или мягких тканей).

Диагностика

Наличие у ребенка жажды, субфебрильной температуры, полиурии, задержки физического развития (более чем на 1/3 от возрастной нормы) должно послужить поводом для исключения ХПН.

Выделяют несколько этапов диагностики ХПН.

- Анамнез заболевания (наличие и продолжительность протеинурии, АГ, задержка физического развития, рецидивирующая инфекция мочевой системы и др.).
- Семейный анамнез (указания на поликистоз, синдром Альпорта, системные заболевания соединительной ткани и др.).
- Объективный осмотр (задержка роста, дефицит массы тела, деформации скелета, признаки анемии и гипогонадизма, повышение АД, патология глазного дна, снижение остроты слуха и др.).
- Инструментальные методы обследования позволяют установить этиологию основного заболевания, приведшего к ХПН.

Они включают УЗИ органов мочевой системы с оценкой почечного кровотока, микционную цистоуретрографию, экскреторную урографию, нефросцинтиграфию, нефробиопсию, денситометрию и др.

- Клинические, лабораторные и инструментальные исследования для уточнения тяжести ХПН (определение концентрации креатинина, азота мочевины, СКФ).
- Диагностика осложнений ХПН (определение содержания общего белка, альбумина, калия, натрия, кальция, фосфора, железа, ферритина и трансферрина, паратгормона, гемоглобина, активности ЩФ, абсолютного числа лимфоцитов, суточной экскреции белка, электролитов, аммиака и титруемых кислот, концентрационной способности почек; оценка кислотно-основного состояния; ЭКГ, ЭхоКГ, мониторирование АД, рентгенологическое подтверждение остеодистрофии и др.).

Дифференциальная диагностика

В начальных стадиях ХПН полиурию часто ошибочно интерпретируют как:

- гипофизарный несахарный диабет, но отсутствие эффекта от применения адиурекрина♠, отрицательная проба с питуитрином⊗ и гиперазотемия позволяют заподозрить ХПН;
- острую почечную недостаточность (в отличие от ХПН, ей свойственно внезапное начало, обратная последовательность в развитии олигоанурической и полиурической фазы, а также лучший прогноз).

Выраженную анемию при ХПН нередко ошибочно трактуют как анемию неясной этиологии. Резистентность к противоанемической терапии, полиурия, гипостенурия и развитие в дальнейшем гиперазотемии указывают на ХПН.

В терминальной стадии ХПН практически исключен ошибочный диагноз, что связано с тяжестью характерных клинических симптомов.

Пример формулировки диагноза

Поликистоз почек, аутосомно-рецессивный тип наследования, хроническая почечная недостаточность, терминальная стадия (хроническая болезнь почек, V стадия).

Лечение

Консервативное лечение почечной недостаточности начинают уже на ранних стадиях ее развития и определяют выраженностью основного заболевания и ХПН, наличием осложнений со стороны других органов и систем. Больные ХПН нуждаются в коррекции диеты и синдромном лечении.

Немедикаментозное лечение

Рекомендована высококалорийная диета с низким содержанием белка, способствующая профилактике белково-энергетической недостаточности.

Малобелковая диета

Соблюдение малобелковой диеты на ранних стадиях почечной недостаточности способствует снижению избыточной концентрации фосфора и замедлению развития вторичного гиперпаратиреоидизма и почечной остеодистрофии. У детей в зависимости от возраста, пола и степени выраженности ХПН ограничение белка должно составлять от 0,8 до 1,7 г/кг в сутки. При исключении из диеты ряда продуктов необходима их полноценная замена другими, равнозначными по пищевой и биологической ценности (кетостерил♠ внутрь из по 1 таблетке на 5 кг массы тела 3–4 раза в день во время еды длительно; нефротект♠ по 0,5–1,2 мл/кг в сутки).

Гипофосфатная диета

Гипофосфатную диету необходимо соблюдать при СКФ менее 50 мл/мин, при этом содержание фосфора не должно превышать 400–1000 мг/сут. К продуктам, богатым фосфатами, относят молоко и молочные продукты, бобы, сою, фасоль, горох, чечевицу, белковые продукты (яйца, баранина, птица, ливер, печень, лососевые рыбы, сардины, сыры), хлебные и крупяные изделия (кукурузный хлеб, ячмень, отруби, вафли), шоколад, орехи.

Медикаментозное лечение

- Для небольшого уменьшения содержания азотистых шлаков в сыворотке крови можно использовать энтеросорбенты, связывающие креатинин, мочевину и другие токсичные продукты, секретируемые в ЖКТ. Абсолютное противопоказание к назначению сорбентов — язвенный процесс и/или кровотечения в ЖКТ.
- Лечение должно включать меры профилактики костно-минеральных расстройств: регулярный контроль концентрации Ca^{2+}, паратгормона, фосфатов, активности ЩФ начиная с ранних этапов хронического заболевания почек у детей (при СКФ <60 мл/мин), назначение препаратов кальция (кальция карбонат, кальция ацетат♠, ренагель♠) в сочетании с активными метаболитами витамина D_3 (альфа Д3-Тева♠, этальфа♠, рокальтрол♠).
- Основные мероприятия по профилактике и лечению костно-минеральных расстройств у больных, получающих заместительную почечную терапию:
  — поддержание нормальной концентрации кальция в крови;
  — обеспечение адекватного содержания кальция в диализной жидкости;
  — снижение потребления фосфатов с пищей;
  — применение веществ, связывающих фосфаты;

— назначение активных форм метаболитов витамина D_3;
— коррекция ацидоза;
— полноценная очистка воды, используемой для приготовления раствора для гемодиализа.

- Назначение препаратов витамина D до возникновения явных признаков гиперпаратиреоза (гипокальциемии, повышения концентрации паратгормона, активности ЩФ в крови), способствующее профилактике остеодистрофии и удовлетворительному развитию ребенка. Для успешного лечения и профилактики почечной остеодистрофии целевые значения паратгормона должны быть не менее 2 норм и более 9 норм.
- Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента способствует профилактике прогрессирования склеротических изменений в почках вследствие уменьшения ренальной гиперперфузии и снижения АД. Однако при снижении СКФ менее 30 мл/мин данные препараты противопоказаны.
- Ранняя коррекция анемии, позволяющая обеспечить снижение индекса массы левого желудочка у больных в додиализной и диализной стадии ХПН. Лечение средствами, стимулирующими эритропоэз (эпрекс♠, рекормон♠, аранесп♠, мирцера♠), начинают, если при повторном исследовании концентрация гемоглобина не превышает 110 г/л. Отсутствие эффекта или недостаточный ответ на лечение эритропоэтином♠ обычно обусловлены абсолютным или функциональным дефицитом железа. Его препараты рекомендовано назначать всем больным с анемией.
- Больным с ХПН в додиализный и диализный период при содержании гемоглобина менее 110 г/л возможно назначение следующей схемы лечения: эритропоэтин♠ п/к 2–3 раза в неделю в еженедельной дозе 50–150 МЕ/кг под контролем концентрации гемоглобина, определяемого 1 раз в 2–4 нед. При необходимости разовую дозу повышают 1 раз в 4 нед на 25 ЕД/кг до достижения оптимальной концентрации гемоглобина. Затем назначают поддерживающую дозу: у детей с массой тела менее 10 кг — 75–150 ЕД/кг (около 100 ЕД/кг); 10–30 кг — 60–150 ЕД/кг (около 75 ЕД/кг); более 30 кг — 30–100 ЕД/кг (около 33 ЕД/кг). Одновременно назначают препараты железа (трехвалентного). Цель лечения — повышение концентрации гемоглобина на 10–20 г/л в месяц. Если после начала лечения эритропоэтином♠ или после очередного увеличения дозы содержание гемоглобина возрастает менее чем на 7 г/л за 2–4 нед, то дозу препарата увеличивают на 50%. Если абсолютное повышение концентрации гемоглобина после начала лечения превышает 25 г/л в месяц или его содержание превосходит целевое, то еженедельную дозу эритропоэтина♠ снижают на 25–50%.

- При задержке роста показано лечение препаратами гормона роста. Доза рекомбинантного человеческого гормона роста — 0,05 мг/кг в сутки п/к (1 мг=3МЕ). Мониторинг во время лечения: каждые 3–4 мес рост, масса тела, питание, паратиреоидный гормон. Прерывание лечения данным гормоном:
  — при достижении целевого роста по среднему росту родителей или 50-й перцентили по возрасту;
  — при закрытии эпифизарных зон роста;
  — при развитии нежелательных явлений [активных неоплазий, эпифизеолиза, внутричерепной гипертензии, гиперпаратиреоза (при ХПН 2–4-й степеней — паратиреоидный гормон >400 пг/мл; ХПН 5-й степени — паратиреоидный гормон >900 пг/мл)].

Заместительная почечная терапия при хронической почечной недостаточности

Проблема замещения утраченных почечных функций у детей сложна и до настоящего времени не решена во всем мире. Это обусловлено технической сложностью выполнения маленькому ребенку пересадки почки и создания длительно функционирующего сосудистого доступа для проведения гемодиализа, а также трудностью медикаментозного замещения утраченных гуморальных функций почек. Принятие решения о заместительной почечной терапии должно быть своевременным, чтобы предотвратить необратимые последствия уремии.

Показания к началу заместительной почечной терапии у детей с ХПН:

- СКФ <10,5 мл/мин;
- возникновение симптомов уремии и ее осложнений (перикардита, тошноты, рвоты, отеков, устойчивых к лечению, тяжелого ацидоза, нарушений свертываемости крови, нейропатии);
- нарушение роста и развития детей.

Противопоказания к выполнению гемодиализа:

- малая масса тела ребенка и невозможность в связи с этим осуществить сосудистый доступ для обеспечения адекватного потока крови;
- сердечно-сосудистая недостаточность;
- геморрагический синдром (опасность тяжелых кровотечений на фоне гепаринизации).

В этих ситуациях показано проведение **перитонеального диализа**.

Преимущества перитонеального диализа:

- меньше ограничений по отбору больных детей по сравнению с гемодиализом (особенно это касается возраста и массы тела ребенка);
- у больных на перитонеальном диализе отмечено лучшее сохранение остаточной функции почек, чем у пациентов

на гемодиализе. Именно поэтому перитонеальный диализ больше подходит больным со значительной остаточной функцией почек и возможностью ее восстановления;
- лучший прогноз при трансплантации почки;
- перитонеальный диализ обеспечивает более высокое качество жизни: дети могут жить дома, посещать школу, вести активный образ жизни.

Противопоказания к проведению перитонеального диализа:
- негерметичность брюшной полости (наличие илеостом, дренажей, ранние сроки после лапаротомии);
- спаечный процесс и опухолевые образования в брюшной полости, ограничивающие ее объем;
- гнойная инфекция брюшной стенки или перитонит.

Диализ у детей с ХПН обычно начинают только в целях последующей трансплантации почек, так как сроки пребывания ребенка на диализе ограничены. Следует помнить, что в сочетании с медикаментозным лечением он не восполняет утраченные гуморальные функции почек. Именно поэтому желательно, чтобы время ожидания трансплантации не превышало 1–2 лет, а при усилении отставания в физическом развитии, нарастании симптомов почечной остеодистрофии было значительно меньшим.

Трансплантация почки — оптимальный метод коррекции терминальной стадии ХПН у ребенка. Абсолютных противопоказаний к трансплантации у детей не существует. К относительным, временным противопоказаниям, требующим лечения и проведения диализа, следует отнести злокачественные новообразования и некоторые заболевания, сопровождающиеся высоким риском рецидива в трансплантате. Основной источник органов для детей — взрослые доноры. Размеры почки взрослого человека позволяют пересадить ее ребенку даже младшего возраста. Пороговыми показателями ребенка, после достижения которых возможна трансплантация почки от взрослого донора, считают рост 70 см и массу тела 7 кг. Для трансплантации почки используют как трупных, так и живых родственных доноров. Они должны быть совместимы с реципиентом по группе крови, иметь отрицательный перекрестный лимфоцитотоксический тест (отсутствие цитолиза при совмещении лимфоцитов донора и сыворотки реципиента). Желательно совпадение антигенов главного комплекса гистосовместимости.

После пересадки почки ребенок в течение всего периода функционирования трансплантата должен получать иммуносупрессивную терапию, направленную на профилактику отторжения.

Оценка эффективности лечения

Об эффективном лечении ХПН свидетельствуют отсутствие прогрессирующего повышения концентрации креатинина и азота мочевины в крови, анемии, костно-минеральных расстройств и других осложнений ХПН, нормальное развитие и удовлетворительное самочувствие больных.

Прогноз

Каждому из методов заместительной почечной терапии свойствен определенный период выживаемости, и трансплантацию также считают одним из этапов лечения. После потери функции трансплантата возможен возврат на диализ с последующей повторной трансплантацией. Современный уровень развития заместительной почечной терапии позволяет прогнозировать несколько десятилетий активной и полноценной жизни. Поэтому диагностический и терапевтический подход к ХПН должен быть направлен на первичную профилактику, диагностику на ранних стадиях и активное лечение на всех этапах.

Глава 19

Мочекаменная болезнь

Мочекаменная болезнь (почечнокаменная болезнь, уролитиаз и нефролитиаз) — заболевание, вызванное нарушением обмена веществ, связанным с различными эндогенными и/или экзогенными причинами, которое нередко носит наследственный характер и проявляется наличием камня в мочевыводящей системе или отхождением камня.

Мочевые камни (конкременты) — необычно твердые нерастворимые вещества, образующиеся в системе прямых мочевых канальцев почек.

Коды по МКБ-10

- N20. Камни почки и мочеточника.
  - N20.0. Камни почки.
  - N20.1. Камни мочеточника.
  - N20.2. Камни почек с камнями мочеточника.
  - N20.9. Мочевые камни неуточненные.
- N21. Камни нижних отделов мочевых путей.
  - N21.0. Камни в мочевом пузыре (исключено: коралловидные конкременты).
  - N21.1. Камни в уретре.
  - N21.8. Другие камни в нижних отделах мочевых путей.
  - N21.9. Камни в нижних отделах мочевых путей неуточненные.
- N22. Камни мочевых путей при болезнях, классифицированных в других рубриках.
- N23. Почечная колика неуточненная.

Эпидемиология

Уролитиаз — одно из самых распространенных урологических заболеваний с выраженной эндемичностью. Удельный вес мочекаменной болезни среди других урологических заболеваний составляет 25–45%. Мочекаменной болезнью ежегодно заболевают 0,1% всего населения земного шара. На нашем континенте чаще всего мочекаменную болезнь наблюдают среди населения Казахстана, Средней Азии, Северного Кавказа, Поволжья, Урала, Крайнего Севера. Мочекаменную болезнь регистрируют у детей всех возрастных групп, включая новорожденных, но чаще в воз-

расте 3–11 лет. У детей уролитиаз в 2–3 раза чаще обнаруживают у мальчиков.

Профилактика

Основа **первичной профилактики** мочекаменной болезни — безмедикаментозная терапия, прежде всего повышенный питьевой режим и диетические рекомендации с учетом варианта нарушения обмена веществ.

Для **вторичной профилактики** рецидивов камнеобразования (метафилактика), помимо безмедикаментозной терапии, используют лекарственные средства. Назначают препараты, позволяющие поддерживать оптимальный уровень pH в соответствии с вариантом нарушения обмена веществ (блемарен, уралит, цитратная смесь и др.), литолитические препараты, такие как канефрон Н, цистон, фиторен, кеджибилинг, пролит, фитолизин и др.

Важную роль в комплексном лечении больных мочекаменной болезнью и профилактике рецидивного камнеобразования играет санаторно-курортное лечение, которое целесообразно рекомендовать после отхождения камня или его удаления оперативным путем при удовлетворительной функции почек и достаточной динамике опорожнения лоханки и мочеточника.

Классификация

Классификация мочекаменной болезни представлена в табл. 19.1.

Таблица 19.1. Классификация мочекаменной болезни

По локализации в органах мочевой системы	По виду камней	По течению болезни	Особые формы мочекаменной болезни
В почках (нефролитиаз). В мочеточниках (уретеролитиаз). В мочевом пузыре (цистолитиаз)	Ураты. Фосфаты. Оксалаты. Цистиновые камни и др.	Первичное формирование камней. Рецидивное (повторное) формирование камней	Коралловидные камни почек. Камни единственной почки. Мочекаменная болезнь у беременных

Этиология

Не существует единой теории этиологии мочекаменной болезни, поскольку в каждом конкретном случае можно выявить свои факторы (или группы факторов) и заболевания, приведшие к развитию метаболических нарушений, таких как гиперурикурия, гиперкальциурия, гипероксалурия, гиперфосфатурия, изменение ацидификации мочи, и возникновению мочекаменной болезни. В возникновении указанных метаболических сдвигов одни авторы отводят ведущую роль экзогенным факторам, другие — эндогенным причинам.

Патогенез

Патогенез мочекаменной болезни разные авторы связывают с одной из 3 основных гипотез.

В первой гипотезе преципитации-кристаллизации подчеркивают значение перенасыщения мочи кристаллоидами, что приводит к их осаждению в виде кристаллов. Такой механизм, очевидно, преобладает в ряде случаев (цистинурия, уратурия, трипельфосфатная кристаллурия и т.д.).

Матричная гипотеза камнеобразования основана на предположении, что ряд органических субстанций вначале формирует ядро, на котором в дальнейшем происходит рост камня вследствие преципитации кристаллов. К таким субстанциям некоторые авторы относят мочевой микроглобулин, коллаген, мукопротеиды и т.д.

Третья гипотеза связывает развитие мочекаменной болезни с отсутствием ингибиторов даже при нормальной концентрации солей в моче. Однако нет доказательств отсутствия какого-то одного ингибитора при камнеобразовании или постоянного дефицита основных ингибиторов кристаллообразования у больных мочекаменной болезнью.

Клиническая картина

Камни в почках могут быть бессимптомными и обнаруживаться как случайная находка на рентгенограмме или при УЗИ почек, которое нередко проводится по другим причинам. Они также могут проявляться тупой болью в боку сзади. Классический симптом почечных камней — периодическая мучительная боль. Она начинается в поясничной области сзади, затем распространяется кпереди и вниз на живот, в пах, половые органы и медиальную часть бедра. Возможны также рвота, тошнота, повышенное потоотделение и общая слабость. Интенсивная боль может продолжаться несколько часов, за ней следует тупая боль в боку. Пациент с почечной коликой выглядит тяжелобольным и беспокойным, поворачивается с боку на бок, пытаясь облегчить боль. Частый симптом при почечной колике — гематурия различной степени выраженности вплоть до развития макрогематурии. Иногда отмечают лихорадку и озноб. Объективное обследование позволяет обнаружить болезненность и рефлекторное напряжение соответствующей поясничной области. Глубокая пальпация усиливает дискомфорт больного, но болезненность при внезапном ослаблении давления отсутствует. Обструкция мочевыводящих путей, если она есть, обычно односторонняя. Однако у детей раннего возраста типичная классическая картина почечной колики встречается редко, обычно отмечают лихорадку, признаки интоксикации, беспокойство и рвоту. В этом случае диагноз можно поставить только после комплексного обследования ребенка.

У детей с одиночными камнями в почках нередко отмечают самопроизвольное отхождение конкрементов. Благодаря эластичности и меньшей ригидности тканей мочевых путей особенностями симптоматики у детей считают меньшую частоту и тяжесть некупирующихся почечных колик и относительно более частое отхождение камней небольших размеров и песка. Конкременты у детей чаще бывают фосфатно- или оксалатно-кальциевыми.

Диагностика

Лабораторная диагностика

Изучают мочевой осадок, обращая особое внимание на солевые кристаллы. Кристаллы моногидрата оксалата кальция овальной формы, похожи на эритроциты. Кристаллы дигидрата оксалата кальция пирамидной формы и напоминают конверт. Кристаллы фосфата кальция слишком малы для обнаружения в обычном световом микроскопе и подобны аморфным осколкам. Кристаллы мочевой кислоты также обычно напоминают аморфные осколки, но для них характерен желто-коричневый цвет. Несколько реже дигидраты мочевой кислоты могут быть ромбовидными или напоминать шестигранные ромбы на колоде карт. В нормальной моче можно обнаружить любой из этих кристаллов, их наличие не считают диагностическим признаком болезни. Однако цистиновые кристаллы всегда означают цистинурию. Цистиновые кристаллы — плоские шестиугольные пластинки, подобные бензольным кольцам, но в отличие от них кольца цистиновых кристаллов могут иметь равные или неравные грани. Кристаллы фосфата аммония с магнием по форме напоминают прямоугольные призмы, похожие на «крышки гроба».

При наличии камней (самопроизвольно вышедших или полученных в результате оперативного вмешательства) определяют их химический состав. По составу камни — смесь минералов с органическими веществами, чаще всего в них выявляют оксалаты, фосфаты, ураты, карбонаты. Реже встречаются цистиновые, ксантиновые, белковые, холестериновые камни.

Инструментальные методы

Для диагностики мочекаменной болезни широко используют рентгенологические методы исследования. На рентгенограммах почек, мочеточников и мочевого пузыря выявляют кальциевые камни, но без дифференцировки их типов. Оксалатные камни обычно маленькие, плотные, с четкими границами. Цистиновые камни слабо видны, они мягкие и восковидные. Струвитные камни (из фосфата магния и аммония) — неправильной формы, плотные. Мочекислые камни прозрачны в рентгеновских лучах и не видны на рентгенограммах почек, мочеточников и мочевого пузыря.

Внутривенная пиелография помогает уточнить локализацию камней в мочевых путях, степень обструкции и функции почек. Рентгенопрозрачная обструкция, обнаруживаемая на пиелограмме, предполагает наличие мочекислого камня. Однако может потребоваться неконтрастная КТ-сканограмма для исключения злокачественной опухоли эпителия мочевых путей. При исследовании почечных камней диагностическая ценность УЗИ меньше.

УЗИ органов мочевой системы позволяет определить обструкцию, а также размер и расположение более крупных камней.

Цистоскопия показана для выявления и извлечения камней из мочевого пузыря, а также удаления из мочеточников камней, расположенных вблизи мочеточниково-пузырного соустья.

Дифференциальная диагностика

При наличии признаков почечной колики необходимо исключать заболевания, протекающие с болевым синдромом [желчнокаменную болезнь, острый аппендицит, инфаркт миокарда, язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка, панкреатит, псоас-абсцесс, острый или обострение хронического пиелонефрита, уротуберкулез, папиллярный некроз, опухоли почек, инфаркт почки, тромбоз почечных и печеночных вен, а у лиц женского пола (особенно в подростковом возрасте) — гинекологические заболевания: острый аднексит, внематочную беременность, кисты яичников, эндометриоз и др.].

Лечение

Лечение больных при почечнокаменной болезни может быть консервативным и оперативным. Удаление камня из почки оперативным путем не означает излечения больного, поэтому, как правило, проводят комплексное лечение.

Консервативное лечение направлено на коррекцию биохимических изменений в крови и моче, ликвидацию болевых ощущений и воспалительного процесса, на профилактику рецидивов и осложнений заболевания, а также способствует отхождению мелких конкрементов до 5 мм. Консервативное лечение показано в основном в тех случаях, когда конкремент не вызывает нарушения оттока мочи, гидронефротической трансформации или сморщивания почки в результате воспалительного процесса, например при небольших камнях в почечных чашечках. Консервативную терапию проводят также при наличии противопоказаний к оперативному лечению нефроуретеролитиаза. Консервативная терапия состоит из общеукрепляющих мероприятий, диетического питания, медикаментозного и санаторно-курортного лечения.

Немедикаментозное лечение

Диетотерапия способствует восстановлению нормального обмена веществ и поддержанию гомеостаза. Ее назначают в зависи-

мости от вида нарушения солевого обмена. Важную роль в терапии, особенно для профилактики мочекаменной болезни у детей, играет диета, включающая ограничение оксалогенных (лиственные овощи) и содержащих ураты (мясо птицы, шпроты, субпродукты) продуктов, а также высокожидкостный питьевой режим.

Медикаментозное лечение

Умеренное гипокальциемическое действие оказывают витамины А и Е, которые тормозят процессы перекисного окисления липидов, снижают концентрацию свободных радикалов кислорода, в то время как недостаточность витамина Е усиливает метастатическую кальцификацию аорты, сердца и почек.

Особое место в лечении нефроуретеролитиаза занимают мероприятия по купированию почечной колики и литолитические препараты. Ниже приведены наиболее часто применяемые препараты для лечения мочекаменной болезни у детей и взрослых.

Препараты для растворения (литолиза) мочевых камней и ощелачивания мочи. Лекарственному литолизу подвергают уратные и смешанные камни. С учетом того что уратные камни возникают на фоне снижения pH мочи, для их растворения необходимо создать постоянно повышенные значения pH мочи (pH 6,2–6,8), что достигают приемом цитратных смесей (блемарен, уралит У и др.). Лекарственный литолиз камней другой химической структуры считают лишь вспомогательным методом лечения (например, для достижения наилучшей дезинтеграции при литотрипсии, отхождения резидуальных фрагментов). Лечение препаратами цитрата способствует формированию высокорастворимых комплексов с кальцием, увеличивая тем самым ингибирующую активность мочи. Для литолиза используют растительные литолитические препараты (канефрон Н♠, цистон♠, фитолизин♠ и др.).

Спазмолитические препараты применяют в качестве терапии, направленной на устранение приступа почечной колики. Спазмоанальгетики улучшают отхождение мелких конкрементов, уменьшают отек тканей при длительном стоянии конкремента. Учитывая, что воспалительные изменения обычно сопровождаются болью и лихорадкой, целесообразно в ряде случаев комбинировать спазмолитики с нестероидными противовоспалительными препаратами (например, кетопрофен, диклофенак, кеторолак). Для лечения мочекаменной болезни применяют как нейротропные, так и миотропные спазмолитики. Наиболее часто в РФ применяют дротаверин.

Тиазидные диуретики (гипотиазид, индапамид) применяют для лечения идиопатической гиперкальциурии. Они подавляют реабсорбцию ионов натрия и хлора в проксимальных канальцах почек.

Хирургическое лечение

Хирургическое удаление конкрементов из органов мочевой системы (рентген-эндоурологические операции, открытые операции, литотрипсия) — основной метод лечения.

Показания к консультации других специалистов

При подозрении на наследственную и эндокринологическую причину камнеобразования показаны консультации генетика и эндокринолога, при решении вопроса об оперативном лечении — уролога, специалиста по литотрипсии.

Прогноз

Прогноз зависит от основного процесса, вызвавшего камнеобразование. При большинстве наследственных и эндокринологических заболеваний прогноз неблагоприятный. При мелких камнях в мочевой системе, как правило, удается удалить камни консервативным путем, особенно при использовании современных литолитических препаратов. При проведении в последующем метафилактики прогноз благоприятный. В случае же крупных камней (10 мм и более) в почечной лоханке и/или чашечках, особенно коралловидных, консервативная терапия чаще всего неэффективна и прогноз, как правило, неблагоприятный. Камень почки постепенно увеличивается в размерах, создает условия для нарушения оттока мочи, для возникновения и прогрессирования пиелонефрита. При своевременном оперативном лечении прогноз благоприятный, однако определенную угрозу всегда представляет рецидив камнеобразования, поскольку нефролитиаз — заболевание не только почки, но и всего организма, и удаление камня не означает ликвидацию заболевания.

ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

Код по МКБ-10

- N39.0. Инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации.

Эпидемиология

В течение первых 7 лет жизни 8,4% девочек и 1,7% мальчиков могут иметь хотя бы один эпизод ИМС (Williams G.J. et al., 2001). В Российской Федерации распространенность ИМС среди детей колеблется от 5,6 до 27,5‰ и в среднем составляет 18‰ (Игнатова М.С., 2001).

Этиология

В большинстве случаев инфекция мочевой системы (ИМС) вызывается одним видом микроорганизмов, но при частом рецидивировании и аномалиях развития мочевыводящих путей выяв-

ляются микробные ассоциации. Среди детей с рецидивирующим течением пиелонефрита около 62% имеют микст-инфекцию. Существует гипотеза, предполагающая связь ИМС с внутриутробной Коксаки-вирусной инфекцией, а также с вирусами гриппа, парагриппа, RS-вирусами, аденовирусами, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса I и II типа. Большинство нефрологов рассматривает вирусы как фактор, способствующий присоединению бактериальной инфекции.

Развитие ИМС может быть обусловлено урогенитальным хламидиозом, уреаплазмозом и микоплазмозом, особенно у детей с вульвитом, вульвовагинитом, уретритом и баланопоститом. У детей с иммунодефицитными состояниями (недоношенных, с гипотрофией, внутриутробным инфицированием, пороками развития, длительное время получавших иммуносупрессивную терапию) причиной ИМС может быть грибковая инфекция, но более характерны ассоциации бактерий с грибами.

Основные уропатогены

- *Eschericia coli* — до 90% исследований.
- *Proteus* — 8,5%.
- *Enterococcus* — 8,5%.
- *K. pneumoniae* — 8,0%.
- *Enterobacter* — 5,7%.
- *Pseudomonas aeruginosae* — 5,4%.
- *Staphylococcus* — 3,7%.

Пути инфицирования

- Уриногенный (восходящий) — наиболее характерен для детей.
- Гематогенный — характерен для генерализованной бактериальной инфекции (сепсиса).
- Лимфогенный — признается не всеми нефрологами. Существует гипотеза о лимфогенной миграции микроорганизмов из кишечника.

Ведущие факторы риска развития

- Дети первых 2 лет жизни.
- Аномалии развития мочевых путей.
- Запор.
- Аномалии развития урогенитальной области (пузырно-влагалищные и пузырно-кишечные свищи, урогенитальный синус).
- Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (редкие мочеиспускания, неудержание мочи).
- Фимоз, гипертрофия крайней плоти.

- Неспецифические воспалительные заболевания наружных половых органов (вульвит, вульвовагинит, баланит, баланопостит).
- Трансуретральные медицинские манипуляции (катетеризация мочевого пузыря).
- Глистная инвазия.
- Мастурбация.
- Ранняя половая жизнь.

Клиническая картина

Наиболее подвержена инфицированию мочевая система новорожденных и детей раннего возраста (первых 2 лет жизни). Это связано с анатомо-физиологическими особенностями (внутрипочечным расположением лоханок, извитыми и гипотоничными мочеточниками, незрелостью их нервно-мышечного аппарата) и физиологическим иммунодефицитным состоянием, характерным для данного возраста.

В клинической картине ИМС у новорожденных и детей раннего возраста преобладают неспецифические симптомы интоксикации: лихорадка, бледность или мраморность кожных покровов, вялость, снижение аппетита, рвота и срыгивание, недостаточная прибавка массы или ее потеря, диарея.

Единственным симптомом ИМС у детей раннего возраста (особенно у новорожденных и первого года жизни) может быть повышение температуры (лихорадка).

Эквивалентом дизурий у детей первого года жизни могут быть беспокойство или плач во время и после мочеиспускания, покраснение лица, кряхтенье, мочеиспускание малыми порциями, слабость, прерывистость струи мочи.

У детей старшего возраста наряду с симптомами интоксикации выявляются локальные симптомы: боли в животе и поясничной области, болезненность в реберно-позвоночном углу при поколачивании и пальпации, болезненность над лоном и дизурии.

Клинические признаки цистита

- Учащенное болезненное мочеиспускание малыми порциями (дизурии).
- Болезненность при пальпации в надлобковой области.
- Неудержание мочи.
- Субфебрильная или нормальная температура.
- Лейкоцитурия.
- Бактериурия.

Клинические признаки пиелонефрита

- Преимущественно фебрильная температура (38 °С и выше).
- Боли в поясничной области, животе.

- Симптомы интоксикации (бледность, вялость, снижение аппетита, головная боль, рвота).
- Лейкоцитурия.
- Бактериурия.
- Протеинурия (незначительная или умеренная, как правило, не превышающая 1 г/сут).
- Нарушение процесса концентрирования мочи, особенно в острый период.
- Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево.
- Увеличение СОЭ (более 20 мм/ч).
- Высокий уровень СРБ и прокальцитонина.

Диагностика

В обследовании детей с предполагаемой ИМС предпочтение должно отдаваться малоинвазивным методам с высокой чувствительностью. Сложность постановки диагноза ИМС, прежде всего, отмечается у детей раннего возраста (новорожденных и первых двух лет жизни).

Диагностическая ценность симптомов и методов диагностики

Лихорадка

Лихорадка – это клинический признак вовлечения паренхимы почки, развития пиелонефрита.

Необходимо предполагать ИМС у каждого ребенка с непонятным недомоганием и исследовать мочу у всех детей с лихорадкой.

Выделение культуры из мочи

Диагноз ИМС должен базироваться на выделении культуры из специально собранной мочи. Идеальным методом является аспирационная пункция мочевого пузыря. Выявление бактериального роста из мочи, полученной путем пункции, в 100% случаев подтверждает ИМС (данный метод обладает 100% чувствительностью и специфичностью). Однако аспирационная пункция требует хорошо обученного персонала и является достаточно неприятной для ребенка процедурой.

Доказано, что для выделения культуры моча может быть собрана при свободном мочеиспускании в чистую емкость после тщательного туалета промежности. Отсутствие роста культуры из мочи, полученной при свободном мочеиспускании, однозначно исключает диагноз ИМС. Недостатком метода свободного мочеиспускания является высокий риск контаминации, особенно у детей первых месяцев жизни. Необходимо помнить, что типичными контаминантами считаются незолотистый стафилококк, зеленящий стрептококк, микрококки, коринебактерии и лактобациллы.

Анализ мочи

Скрининг-тесты

Диагностика ИМС у детей может быть проведена с помощью скрининг-тестов (тест-полосок), определяющих в моче эстеразу лейкоцитов и нитрит. Отсутствие эстеразы и нитрита одновременно позволяет исключить ИМС. Чувствительность и специфичность скрининг-тестов при ИМС показаны в табл. 19.2.

Таблица 19.2. Чувствительность и специфичность скрининг-тестов при ИМС (Stephen M. Downs, 1999)

Скрининг-тест	Чувствительность	Специфичность
Эстераза лейкоцитов	+++ (до 94%)	++ (63–92%)
Нитрит	+ (16–82%)	+++ (90–100%)
Определение бактериурии (dipslide)	++ (до 87%)	+++ (до 98%)
Протеинурия	+++	–
Гематурия	+++	–

Микроскопия мочи

Правильный сбор мочи и тщательное проведение микроскопии (подсчет лейкоцитов) может иметь чувствительность до 100% и специфичность до 97%. Показатели зависят от квалификации персонала, времени исследования образца мочи. Установлено, что 3-часовая задержка исследования мочи после сбора снижает качество результатов более чем на 35%. ***Если невозможно исследовать мочу в течение ближайшего часа, образцы мочи должны храниться в холодильнике!***

Большинство педиатров-нефрологов считают, что для выявления лейкоцитурии достаточно проведения общего анализа мочи с подсчетом количества лейкоцитов в поле зрения.

Критерии лейкоцитурии

В общем анализе мочи ⩾5 в п/зр.

Лекоцитурия у детей с ИМС, как правило, нейтрофильная, но может быть и смешанной, особенно у детей раннего возраста. Нейтрофильная лейкоцитурия характеризуется выраженным преобладанием нейтрофилов (90% и более). При смешанной лейкоцитурии содержание нейтрофилов менее 90%, лимфоцитов — от 10 до 50%. Лимфоцитарная лейкоцитурия подразумевает содержание в моче более 50% лимфоцитов.

Инструментальные методы диагностики ИМС

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мочевой системы

Относится к неинвазивным и безопасным методам инструментального обследования у детей с ИМС. Ультразвук позволяет выявить гидронефроз, дилатацию дистального отдела мочеточников, лоханок, изменение стенок мочевого пузыря, мочекаменную болезнь, признаки острого воспаления и сморщивания почки.

Цистоуретрография

Основные показания для проведения цистоуретрографии:
- ИМС у детей младше 2 лет независимо от данных УЗИ;
- рецидив ИМС у детей старшего возраста;
- ИМС у детей старше 2 лет с изменениями на УЗИ (дилатацией собирательной системы);
- удвоение собирательной системы почки (даже без признаков дилатации собирательной системы);
- энурез.

Сцинтиграфия (реносцинтиграфия — РСГ)

Статическая нефросцинтиграфия (с Technetium-99m-dimercaptosuccinic acid или DMSA) позволяет обнаружить ренальные последствия ИМС: сморщивание почки. В настоящее время РСГ считается наиболее точным методом выявления сморщивания почки у детей. DMSA не может быть рутинной процедурой и назначаться каждому ребенку с ИМС. DMSA показана детям с III степенью ПМР и выше. **Динамическая РСГ** дает возможность исключить обструкцию мочевого тракта и выявить дефекты паренхимы.

Экскреторная урография

Основные показания для проведения экскреторной урографии:
- Аномалии органов мочевой системы, конкременты, выявленные при проведении УЗИ;
- артериальная гипертензия;
- пальпируемое образование в брюшной полости.

Цистоскопия

Основные показания для проведения цистоскопии:
- Затяжное и рецидивирующее течение цистита;
- рецидивирующая гематурия при отсутствии признаков поражения почек;
- камни в мочевом пузыре;
- аномалии развития мочеточников, выявленные при ультразвуковом обследовании, цистографии и экскреторной урографии.

Лечение

Позднее начало адекватной антимикробной терапии у детей с ИМС ведет к серьезным последствиям: повреждению паренхимы почки (с возможным формированием участков сморщивания) и вероятности уросепсиса. Антимикробная терапия, назначенная детям с лихорадкой и подозрением на ИМС в первые 24 ч болезни, позволяет полностью избежать очаговых дефектов в паренхиме почки. Начало лечения в более поздние сроки (2–5 сут) приводит к появлению дефектов паренхимы у 30–40% детей.

Выбор антимикробной терапии у детей с ИМС

Первоначальный выбор терапии ИМС основан на знании преобладающих уропатогенов у детей данной возрастной группы, предполагаемой антибактериальной чувствительности микрофлоры и клиническом статусе ребенка (табл. 19.3). В подавляющем большинстве случаев оправдан эмпирический выбор защищенных пенициллинов, цефалоспоринов 3 поколения (например, цефиксима) или аминогликозидов.

Таблица 19.3. Антимикробные средства, рекомендуемые для лечения ИМС у детей

Препарат	Чувствительность микрофлоры	Способ введения и дозы
Амокси-циллин	*E. coli, Klebsiella*	**Внутрь:** детям до 2 лет 20 мг/кг на прием × 3-кратно; 2–5 лет 125 мг на прием × 3-кратно, 5–10 лет 250 мг на прием × 3-кратно, старше 10 лет 250–500 мг на прием × 3-кратно **В/мышечно:** 50 мг/кг в сутки в 2 введения
Аугментин	*E. coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Klebsiella*	**В/в:** детям первых 3 мес жизни 30 мг/кг на введение с интервалом 12 ч; детям в возрасте от 3 мес до 12 лет 30 мг/кг на введение каждые 6–8 ч; детям старше 12 лет разовая доза 1,2 г каждые 6–8 ч. **Внутрь:** детям младше 9 мес не назначается, детям младше 12 лет дается в виде сиропа; детям в возрасте от 9 мес до 2 лет — 2,5 мл (0,156 г/ 5 мл) на прием, от 2 до 7 лет — 5 мл (0,156 г/5 мл) на прием, от 7 до 12 лет — 10 мл (0,156 г/5 мл) на прием, старше 12 лет — 0,375 г на прием (в виде сиропа или таблеток). Прием аугментина 3-кратный
Цефалексин	*E. coli*	Внутрь: детям с массой до 40 кг — 25–50 мг/кг в сутки в 4 приема; более 40 кг — 250–500 мг каждые 6–12 ч
Цефотаксим	*E. coli, Citrobacter, Proteus mirabilis, Klebsiella, Provi-dencia, Serratia, Haemophi-lus influenzae, Pseudomo-nas aeruginosa*	**В/м и в/в:** 50–180 мг/кг в сутки в 2–6 введений
Цефтриаксон	*E. coli, Citrobacter, Proteus, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter*	**В/м и в/в:** новорожденным до 2 нед 20–50 мг/кг в сутки однократно; старше 2 нед — 50–100 мг/кг в сутки однократно
Цефиксим (супракс, Иксим люпин)	*E. coli, Proteus mirabilis, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, N. gonorrhoeae, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes*	**Внутрь:** детям от 6 мес до 12 лет 4 мг/кг каждые 12 ч. Детям старше 12 лет и массой более 50 кг 400 мг 1 раз/сут или 200 мг 2 раза/сут

Таблица 19.3. *Окончание*

Препарат	Чувствительность микрофлоры	Способ введения и дозы
Гентамицин	*E. coli, Proteus, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter*	**В/м и в/в:** новорожденным и недоношенным 2–5 мг/кг в сутки в 2 введения; детям младше 2 лет — 2–5 мг/кг в сутки в 2 введения, детям старше 2 лет — 3–5 мг/кг в сутки в 2 введения (*допускается однократное введение суточной дозы гентамицина в/в*)
Амикацин	*E. coli, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter*	**В/м и в/в:** 1-я инъекция — 10 мг/кг, последующие 7,5 мг/кг (интервал введения 12 ч); *допускается однократное введение суточной дозы амикацина в/в*
Нетромицин	*E. coli, Proteus, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter*	**В/м и в/в:** недоношенным и новорожденным младше 7 дней 6 мг/кг в сутки в 2 введения; новорожденным старше 7 дней детям до 2 лет — 7,5–9 мг/кг в сутки в 2 введения; детям старше 2 лет — 6–7,5 мг/кг в сутки в 2 введения; *допускается однократное введение суточной дозы нетромицина в/в*
Триметоприм	*E. coli, Proteus, Klebsiella*	**Внутрь:** 2–3 мг/кг в сутки однократно на ночь
Фурамаг	*E. coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter*	**Внутрь:** детям старше 3 лет, 5 мг/кг в сутки в 3 приема
Фосфомицина трометамол (монурал)	*E. coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa*	**Внутрь:** Детям старше 2 лет 2 г фосфомицина трометамола однократно, лучше перед сном.
Фурагин	*E. coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter*	**Внутрь:** 2–3 мг/кг в сутки однократно на ночь

Детям с лихорадкой, токсикозом, невозможностью проведения терапии *per os* показано парентеральное (внутривенное или внутримышечное) введение антибиотиков. После клинического улучшения (как правило, спустя 24–48 ч от начала лечения) и при отсутствии рвоты ребенок может быть переведен на прием препарата внутрь.

Длительность курса антимикробной терапии

Многочисленными исследованиями доказано, что длительность антимикробной терапии у детей с ИМС не должна быть меньше 7 дней. ***Оптимальная общая продолжительность лечения ИМС составляет 10–14 дней.***

Оценка эффективности антибактериальной терапии

- Клиническое улучшение в течение 24–48 ч с момента начала лечения.
- Эрадикация микрофлоры (при правильно подобранном лечении моча становится стерильной через 24–48 ч).
- Уменьшение или исчезновение лейкоцитурии на 2–3-и сутки от начала лечения.

Необходимые исследования в период проведения антибактериальной терапии

- На 2–3-и сутки лечения провести микроскопию мочи. Показанием для повторного определения степени бактериурии и чувствительности микрофлоры мочи к антимикробным препаратам является отсутствие клинического улучшения в течение первых 48 ч терапии.
- После завершения антибактериальной терапии провести микроскопию мочи, назначить общий анализ крови.

Профилактика рецидивов ИМС

- Соблюдать режим мочеиспускания (каждые 3 ч, не реже).
- Профилактика запоров.
- Анализ мочи ежемесячно в течение года с момента нормализации анализов мочи.
- Личная гигиена.

Основным показанием для назначения антибактериальной противорецидивной терапии являются аномалии развития мочевого тракта (прежде всего ПМР) и частые рецидивы (более одного за 6 мес).

В настоящее время для противорецидивной терапии ИМС рекомендуются следующие медикаменты.

- Фурагин (2–3 мг/кг в сутки однократно на ночь).
- Котримоксазол (2 мг по триметоприму + 10 мг по сульфаметоксазолу/кг в сутки однократно на ночь).
- Налидиксовая кислота (15–20 мг/кг в сутки однократно на ночь).

В состав комплексной противорецидивной терапии рекомендуется включать Канефрон Н. Препарат обладает комплексным действием: противовоспалительным, мягким диуретическим, антимикробным, спазмолитическим, повышает эффективность антибактериальной терапии и уменьшает количество повторных обострений заболевания. Назначается в течение 1–6 мес: детям раннего возраста — 10 капель 3 раза в сутки; дошкольникам — 15 капель 3 раза в сутки; школьникам — 25 капель 3 раза в сутки или по 1 драже 3 раза в сутки.

Длительность противорецидивной терапии, как правило, составляет не менее 3 мес.

В составе комплексной терапии обострений и в качестве профилактики рецидивов целесообразно назначение растительного лекарственного препарата Канефрон Н[1]. Препарат обладает комплексным действием: противовоспалительным, мягким диуретическим, антимикробным, спазмолитическим, повышает эффективность антибактериальной терапии и уменьшает количество повторных обострений заболевания. Применяется длительно с 1 года: у дошкольников — по 15 капель в сутки; у детей школьного возраста — по 25 капель или 1 драже 3 раза в сутки.

Печатается на правах рекламы.

После достижения ремиссии рекомендуется:

- информировать родителей пациента о необходимости консультации с лечащим врачом при появлении у ребенка таких симптомов, как лихорадка, дизурии, вялость, отсутствие аппетита, болей в животе;
- информировать родителей о необходимости обращать внимание на регулярность мочеиспускания (каждые 3 ч в период бодрствования ребенка), функцию кишечника (отсутствие запоров), увеличение объема потребляемой жидкости.

Вакцинация

Проводится в период клинико-лабораторной ремиссии, спустя 3 мес после активной фазы болезни.

[1] Канефрон Н (Бионорика, Германия) — капли для приема внутрь во флаконах по 100 мл и в виде драже, 60 шт. в упаковке.

Глава 20

Заболевания пищевода

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ПИЩЕВОДА

Атрезия пищевода (Q39.0, Q39.1) — наиболее часто встречающийся в период новорожденности и диагностируемый сразу после рождения порок развития. В 40% случаев сочетается с другими пороками развития, такими как аномалии позвонков и других костей, атрезия заднего прохода, пороки сердца, трахеопищеводные свищи, дисплазия лучевой кости или аномалии почек, пороки развития конечностей. При выявлении одного из пороков у новорожденного необходимо исключить и остальные возможные сочетания. Перечисленные ниже пороки развития манифестируют позже, часто осложняются аспирационной пневмонией, гипотрофией, эзофагитом.

Врожденный трахеально-пищеводный свищ без атрезии

Врожденный трахеально-пищеводный свищ без атрезии — патологический канал, выстланный грануляционной тканью или эпителием, сообщающий неизмененный просвет пищевода с просветом трахеи.

Код по МКБ-10

- Q39.2. Врожденный трахеально-пищеводный свищ без атрезии.

Эпидемиология

Очень редкая патология, диагностируемая у 4% детей с атрезией пищевода.

Клиническая картина

При кормлении жидкой пищей порок проявляется дисфагией, приступами кашля, цианоза, развитием аспирационной пневмонии, отмечается постоянное вздутие живота в эпигастральной области. При зондовом кормлении ребенка все вышеперечисленные симптомы исчезают.

Диагностика

Окончательно диагноз устанавливают в хирургическом отделении при трахеобронхоскопии.

Лечение

Лечение хирургическое.

Врожденный стеноз пищевода

Врожденный стеноз пищевода — сужение просвета пищевода, обычно в области аортального сужения, возникающее вследствие гипертрофии мышечной оболочки пищевода при наличии в стенке пищевода фиброзного или хрящевого кольца либо образовании тонких мембран слизистой оболочки.

Код по МКБ-10

• Q39.3. Врожденный стеноз пищевода.

Эпидемиология

Редкий порок развития, встречающийся у 1 на 25–50 тыс. новорожденных.

Клиническая картина

Небольшие стенозы длительно протекают бессимптомно, манифестируя при введении в рацион ребенка твердой пищи. При выраженном стенозе отмечаются дисфагия и срыгивания во время кормления ребенка и после него, постепенно формируется супрастенотическое расширение пищевода, которое у детей старше года проявляется рвотой застойным содержимым без примеси желчи и кислого запаха, дискомфортом, болями за грудиной, снижением аппетита. Дети старшего возраста особенно тщательно пережевывают пищу, запивая ее жидкостью.

Диагностика

Подтверждением диагноза считают клинические симптомы, данные фиброэзофагогастроскопии, рентгеноконтрастного исследования пищевода.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с кистой или опухолью средостения, врожденными аномалиями аорты и крупных сосудов.

Лечение

Консервативное (бужирование или дилатация), оперативное (рассечение мембраны либо иссечение суженного участка с наложением анастомоза).

Пищеводная перепонка

Пищеводная перепонка (врожденная мембранная диафрагма пищевода, мембранозная атрезия) — мембрана, закрывающая

отверстие пищевода, представляющая собой лоскут соединительной ткани, покрытый ороговевающим эпителием, почти всегда локализована в верхнем отделе пищевода, часто имеется отверстие, пропускающее пищу.

Код по МКБ-10

• Q39.4. Пищеводная перепонка.

Эпидемиология

Встречается у 7% больных, страдающих дисфагиями.

Клиническая картина

При введении в рацион ребенка твердой пищи возникает дисфагия. Дети, как правило, тщательно пережевывают пищу, при контакте с пищей мембрана часто воспаляется.

Диагностика

Диагноз ставят на основании клинических симптомов, данных фиброэзофагогастроскопии, контрастного исследования пищевода.

Лечение

Постепенное расширение пищевода зондами различного диаметра. Диафрагму, полностью перекрывающую просвет пищевода, удаляют под эндоскопическим контролем.

Врожденный короткий пищевод

Врожденный короткий пищевод (брахиэзофагус, желудок грудной) — аномалия развития, формирующаяся в фетальный период, при которой дистальный отдел пищевода выстлан желудочным эпителием, а часть желудка расположена выше диафрагмы.

Код по МКБ-10

• Q39.8. Другие врожденные аномалии пищевода.

Клиническая картина

После кормления у детей возникают срыгивания вследствие недостаточности кардии, рвота, иногда с примесью крови в результате развития эзофагита. Возможно развитие рефлюкс-эзофагита, пептической язвы и стриктуры пищевода.

Диагностика

Часто отличить порок от скользящей хиатальной грыжи можно только при операции.

Лечение

При выраженной клинической картине лечение хирургическое. При отсутствии сращений пищевода и аорты можно вос-

становить нормальное положение пищевода и желудка путем их растяжения.

Врожденная халазия кардии

Халазия кардии (врожденная недостаточность кардии, зияние кардии) — врожденная недостаточность кардиального отдела пищевода из-за недоразвития интрамуральных симпатических ганглиозных клеток.

Код по МКБ-10

• Q39.8. Другие врожденные аномалии пищевода.

Клиническая картина

Вследствие недостаточности кардиального отдела пищевода происходит вытекание нествороженного молока после кормления, возможна рвота «фонтаном». Осложнения такие же, что и при врожденном коротком пищеводе.

Диагностика

Диагноз ставят с учетом клинической картины, данных фиброэзофагогастроскопии, контрастного исследования пищевода.

Лечение

Лечение хирургическое.

АХАЛАЗИЯ ПИЩЕВОДА

Ахалазия пищевода (кардиоспазм) — первичное нарушение моторной функции пищевода, характеризующееся повышением тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и снижением перистальтики пищевода.

Код по МКБ-10

• К.22.0. Ахалазия пищевода.

Эпидемиология

Распространенность ахалазии составляет в среднем 1 на 10 000, но лишь у 5% заболевание манифестирует в возрасте до 15 лет.

Этиология и патогенез

В патогенезе ахалазии предполагают роль генетических, нейрогенных, гормональных и инфекционных причин. В большинстве случаев этиологию установить не удается. Моторные нару-

шения связаны с нарушением функции постганглионарных ингибирующих нейронов, обеспечивающих расслабление НПС, и могут выявляться не только в пищеводе, но и в желудке, кишечнике и желчном пузыре.

Клиническая картина

Ахалазия пищевода у детей встречается значительно реже, чем у взрослых, может возникнуть в любом возрасте, чаще после 5 лет, наиболее частые симптомы — рвота во время или сразу после еды (80%) и дисфагия (76%).

В раннем возрасте во время кормления возникает рвота нествороженным молоком без примесей желудочного содержимого, ребенок «давится», поскольку перистальтика нижнего сегмента пищевода не сопровождается открытием кардии. После приема пищи или во время сна возможны срыгивания, ночной кашель: в дальнейшем — прогрессирующая дисфагия, ночная регургитация, частые бронхиты, пневмонии.

Диагностика

При рентгеноконтрастном исследовании бариевая взвесь задерживается над суженной кардией, создавая картину «опрокинутого пламени свечи», «хвоста редиски», затем барий поступает в желудок. Пищевод может быть значительно расширен, иногда приобретает *S*-образную форму.

Эндоскопия необходима для исключения опухоли и других органических причин стеноза. Манометрия позволяет точнее оценить характер моторных нарушений пищевода и тонус НПС.

Радиоизотопная сцинтиграфия с ^{99m}Tc позволяет оценить особенности прохождения по пищеводу твердой или жидкой пищи с изотопной меткой.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с врожденным стенозом пищевода, кистой или опухолью средостения, пороками развития сосудов, стенозом пищевода.

Лечение

Консервативное лечение направлено на устранение симптомов и уменьшение функциональной обструкции НПС. Считают, что у взрослых лишь нитраты и блокаторы медленных кальциевых каналов обладают доказанным клиническим эффектом. Исследований у детей не проводилось.

Пневматическая баллонокардиодилатация эффективна у детей в 60% случаев.

Хирургическое лечение. Миотомия показана при неэффективности консервативной терапии. Лапароскопическая миотомия — альтернатива пневматической баллонокардиодилатации.

ДИСКИНЕЗИИ ПИЩЕВОДА

Дискинезии пищевода — нарушение моторики пищевода при отсутствии гастроэзофагеального рефлюкса и признаков воспаления слизистой оболочки.

Код по МКБ-10

- К22.4. Дискинезии пищевода.

Классификация

- Нарушение перистальтики грудного отдела пищевода:
  - гипермоторные дискинезии (сегментарный эзофагоспазм — «пищевод щелкунчика», диффузный эзофагоспазм, неспецифические двигательные нарушения);
  - гипомоторные дискинезии.
- Нарушение деятельности сфинктеров пищевода:
  - нижнего (недостаточность кардии — гастроэзофагеальный рефлюкс, кардиоспазм);
  - верхнего.

Этиология и патогенез

Выделяют первичные и вторичные дискинезии пищевода. Предположительно в основе патогенеза первичных дискинезий лежат изменения нервной и гуморальной регуляции деятельности пищевода, а вторичные рассматривают в качестве симптомов заболеваний пищевода, других органов и систем.

Клиническая картина

Для гипермоторных дискинезий пищевода характерны загрудинные боли, ощущение комка в горле, чаще возникающее при неврозах и истерии вследствие спазма начальных отделов пищевода. Дисфагия (у 90% пациентов) непостоянная, парадоксальная (затруднение при прохождении жидкой пищи при нормальном проглатывании густой), с усилением симптомов от слишком горячей или холодной пищи, а также при психоэмоциональном стрессе. В раннем возрасте возможны приступы апноэ, брадикардии, периодическая регургитация.

В случае гипомоторных дискинезий пищевода возникают дисфагия, чувство тяжести в эпигастральной области после еды,

аспирация пищи с развитием хронического бронхита и пневмонии, эндоскопическая картина эзофагита, снижение давления в области НПС.

При нарушении деятельности верхнего сфинктера пищевода затруднено глотание вследствие ослабления сфинктера и пищеводно-глоточного рефлекса; при поражении нижнего — кардиоспазм с яркой психосоматической картиной, постоянным ощущением комка в горле, учащением дыхания и жалобами на нехватку воздуха, поперхиванием пищей, ощущением жжения и боли за грудиной, изжогой, отрыжкой воздухом и съеденной пищей.

Диагностика

Эндоскопически слизистая оболочка пищевода выглядит нормальной, при рентгеноскопии можно обнаружить спазмы. Диагноз устанавливают на основании данных, полученных при манометрии пищевода.

Дифференциальная диагностика

Дискинезии пищевода дифференцируют с аномалиями развития пищевода и магистральных сосудов, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Лечение

Лечение дискинезий пищевода включает устранение психотравмирующих ситуаций, диету с исключением острой, холодной и очень горячей пищи, а также медикаментозную спазмолитическую терапию (блокаторы медленных кальциевых каналов, нитраты). Опубликованы данные об эффективности антидепрессантов, психотерапии.

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Определение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся определенными пищеводными и внепищеводными клиническими проявлениями и разнообразными морфологическими изменениями слизистой оболочки пищевода вследствие ретроградного заброса в него желудочного или желудочно-кишечного содержимого (ГЭР).

Код по МКБ-10

- К 21.0. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Эпидемиология

Истинная частота ГЭРБ у детей неизвестна. Частота диагностики рефлюкс-эзофагита у детей с заболеваниями пищеварительной системы составляет, по данным разных авторов, 8,7–17%.

Классификация

Единой классификации ГЭРБ у детей не разработано. Ниже приведена рабочая классификация В.Ф. Приворотского и Н.Е. Лупповой (2006).

I. Степень выраженности ГЭР (по результатам эндоскопического исследования):
   — без эзофагита;
   — с эзофагитом (I–IV степени). Степень моторных нарушений в зоне пищеводно-желудочного перехода (A, B, C).
II. Степень выраженности ГЭР (по результатам рентгенологического исследования):
   — ГЭР I–IV степени, скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (СГПОД).
III. Степень выраженности клинических симптомов:
   — легкая; средняя; тяжелая.
IV. Внепищеводные признаки ГЭРБ:
   — бронхолегочные; оториноларингологические; кардиологические; стоматологические.
V. Осложнения ГЭРБ:
   — пищевод Барретта; стриктура пищевода; постгеморрагическая анемия.

Диагностика

По сочетанию клинической картины и эндоскопических признаков выделяют следующие формы ГЭРБ у детей.

Типичная форма

Диагноз может быть поставлен при наличии у больного пищеводных жалоб в сочетании с эндоскопически и гистологически подтвержденным эзофагитом. При этом наличие СГПОД и внепищеводных симптомов возможно, но не обязательно.

Эндоскопически негативная форма

В практике педиатра встречается относительно редко. Диагноз устанавливают при двух кардинальных признаках: пищеводных жалобах и внепищеводных симптомах. При эндоскопическом исследовании картина эзофагита отсутствует.

Бессимптомная форма

Отсутствие специфических пищеводных симптомов сочетается с эндоскопическими признаками эзофагита. Нередко эти призна-

ки — случайная находка при выполнении ФЭГДС по поводу болевого абдоминального синдрома. Суточная pH-метрия подтверждает патологический ГЭР.

Метапластическая форма

При данной форме гистологическое исследование обнаруживает желудочную метаплазию. Клинические симптомы эзофагита, часто СГПОД. Внепищеводные признаки заболевания возможны, но не обязательны. Метапластическую форму следует отличать от пищевода Барретта (ПБ), считающегося осложнением ГЭРБ. Кардинальный признак ПБ — обнаружение участков кишечной метаплазии с возможной дисплазией на фоне воспаления слизистой оболочки.

Этиология и патогенез

ГЭРБ — следствие патологического ГЭР: кислотного (pH <4,0), щелочного (pH >7,5) или смешанного.

Патологический ГЭР возникает в любое время суток, с частотой более 50 эпизодов в день и практически не зависит от приема пищи.

Основные факторы, способствующие развитию ГЭР:

— недостаточность нижнего пищеводного сфинктера (НПС);
— нарушение клиренса пищевода;
— нарушение гастродуоденальной моторики.

Перечисленные факторы могут быть обусловлены регуляторными нарушениями либо воспалительными изменениями желудка и 12-перстной кишки. СГПОД усугубляет течение ГЭРБ. Дополнительные факторы, провоцирующие развитие ГЭРБ:

— нарушение режима и качества питания;
— состояния, сопровождающиеся повышением внутрибрюшного давления (запор, неадекватная физическая нагрузка, длительное наклонное положение туловища, ожирение и т.д.);
— респираторная патология (бронхиальная астма, муковисцидоз, рецидивирующий бронхит и т.д.);
— лекарственные препараты (холинолитики, седативные и снотворные средства, β-адреноблокаторы, нитраты и др.);
— курение, употребление алкоголя.

Клиническая картина

В структуре клинических симптомов ГЭРБ у детей выделяют пищеводные и внепищеводные симптомы.

К **пищеводным** признакам относятся изжога, регургитация, отрыжка (воздухом, кислым, горьким), периодическая боль за грудиной, боль или неприятные ощущения при прохождении пищи по пищеводу (одинофагия), дисфагия.

Внепищеводные симптомы в основном связаны с вовлечением бронхолегочной, сердечно-сосудистой системы, ЛОР-органов, твердых тканей зубов и полости рта.

По данным разных авторов, частота ГЭР при бронхиальной астме у детей колеблется от 55 до 80%. Есть сведения о связи развития ГЭР с хронической пневмонией, рецидивирующим и хроническим бронхитом, муковисцидозом.

К оториноларингологическим симптомам относят постоянное покашливание, чувство першения в горле, охриплость голоса, боли в ухе, частые отиты.

ГЭР-ассоциированные кардиоваскулярные симптомы представлены аритмиями, возникающими вследствие инициации эзофагокардиального рефлекса, а также болями в области сердца. Установлена связь ГЭР с эрозиями эмали зубов и развитием кариеса.

В раннем возрасте ГЭРБ манифестирует срыгиваниями в сочетании со снижением массы тела, возможна рвота «фонтаном», с примесью крови или желчи, встречаются респираторные нарушения вплоть до апноэ и синдрома внезапной смерти. При наличии у ребенка СГПОД возможны необычные движения головой и шеей, связанные с эпизодами рефлюкса (синдром Сандифера).

Пример формулировки диагноза

Диагноз основной: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (рефлюкс-эзофагит IIB степени), среднетяжелая форма.

Осложнение: постгеморрагическая анемия.

Диагноз сопутствующий: бронхиальная астма, неатопическая, среднетяжелая форма, межприступный период.

Диагностика

Рентгеноскопия

Показано исследование пищевода и желудка с барием в прямой и боковой проекции, в положении Тренделенбурга с небольшой компрессией брюшной полости. Оценивают проходимость и диаметр пищевода, рельеф слизистой оболочки, характер перистальтики. Для ГЭР характерен обратный заброс контраста из желудка в пищевод.

Эндоскопия

ФЭГДС позволяет оценить состояние слизистой оболочки пищевода, а также степень выраженности моторных нарушений в области нижнего пищеводного сфинктера.

Эндоскопические критерии ГЭРБ у детей [по G. Tytgat (1990) в модификации В.Ф. Приворотского]

- Морфологические изменения:
  - 0 степень — слизистая оболочка пищевода не изменена;

  - I степень — умеренно выраженная очаговая эритема и/или рыхлость слизистой оболочки абдоминального отдела пищевода;
  - II степень — тотальная гиперемия абдоминального отдела пищевода с очаговым фибринозным налетом, одиночными поверхностными эрозиями преимущественно линейной формы на верхушках складок слизистой оболочки;
  - III степень — распространение воспаления на грудной отдел пищевода. Множественные (сливающиеся) эрозии, расположенные нециркулярно. Возможна повышенная контактная ранимость слизистой оболочки;
  - IV степень — язва пищевода, синдром Барретта, стеноз пищевода.
- Моторные нарушения:
  - умеренно выраженные моторные нарушения в области НПС (подъем Z-линии до 1 см), кратковременное провоцированное субтотальное (по одной из стенок) пролабирование на высоту 1–2 см, снижение тонуса НПС;
  - отчетливые эндоскопические признаки недостаточности кардии, тотальное или субтотальное провоцированное пролабирование на высоту более 3 см с возможной частичной фиксацией в пищеводе;
  - выраженное спонтанное или провоцированное пролабирование выше ножек диафрагмы с возможной частичной фиксацией (СГПОД).

Гистологическое исследование

Гистологическая картина рефлюкс-эзофагита характеризуется гиперплазией эпителия в виде утолщения слоя базальных клеток и удлинения сосочков, инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками, полнокровием сосудов подслизистого слоя. Реже определяют дистрофические и метапластические изменения.

Внутрипищеводная pH-метрия (суточное pH-мониторирование)

Метод незаменим для определения патологического ГЭР. Рефлюкс у взрослых и детей старше 12 лет следует считать патологическим, если время, за которое pH достигает значения 4,0 и ниже, составляет 4,2% всего времени записи, а общее число рефлюксов превышает 50. Характерно повышение индекса *De Meester*, в норме не превышающего 14,5. Для детей младшего возраста разработана специальная нормативная шкала.

Интраэзофагеальная импедансометрия

Методика основана на изменении интраэзофагеального сопротивления в результате ГЭР.

Манометрия пищевода

Методика позволяет исследовать границы НПС, оценить его состоятельность и способность к релаксации при глотании. Для ГЭРБ характерно снижение тонуса сфинктера.

Радиоизотопная сцинтиграфия

Радиоизотопная сцинтиграфия с ^{99m}Tc позволяет оценить пищеводный клиренс и эвакуацию из желудка; чувствительность метода колеблется от 10 до 80%.

Дифференциальная диагностика

У детей раннего возраста клиническая картина ГЭРБ требует исключения пороков развития ЖКТ (ахалазии кардии, врожденного короткого пищевода, диафрагмальных грыж, пилоростеноза и др.), миопатий, аллергических и инфекционно-воспалительных заболеваний ЖКТ. В старшем возрасте ГЭРБ следует дифференцировать с ахалазией, СГПОД, экзогенными эзофагитами. Среди эзофагитов различают несколько форм.

- Химический эзофагит, возникающий вследствие проглатывания жидкостей, содержащих кислоты или щелочи, которые вызывают химический ожог пищевода.
- Аллергический (эозинофильный) эзофагит — следствие специфического иммунного ответа на пищевые аллергены (белок коровьего молока, куриного яйца и т.д.).
- Инфекционный эзофагит — один из симптомов инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом, криптоспоридиями и грибами рода *Candida*.
- Травматический эзофагит — следствие механической травмы (при длительном зондовом питании, проглатывании острых предметов).
- Специфический эзофагит, возникающий при болезни Крона и некоторых системных заболеваниях.

Лечение

Лечебные мероприятия при ГЭРБ состоят из 3 компонентов: 1) нормализация образа жизни, режима дня и питания; 2) консервативная терапия; 3) хирургическая коррекция.

Лечение детей раннего возраста

Согласно рекомендациям ESPGHAN (2005), лечение ГЭР-ассоциированных срыгиваний состоит из нескольких последовательных этапов.

- Постуральная терапия (лечение положением): кормить ребенка следует в положении сидя, удерживая под углом 45–60°. После кормления положение следует сохранять не менее

20–30 мин, затем ребенка можно уложить на спину, приподняв головной конец на 30°.

- Диетическая коррекция: следует увеличить число кормлений, уменьшив разовый объем питания. При естественном вскармливании используют загустители грудного молока (например, смесь «Био-Рисовый отвар»). Детям на искусственном вскармливании показаны смеси с загустителями, содержащие камедь (Нутрилон АР», «Фрисовом», «Хумана АР», «Нутрилак АР»), рисовый крахмал («Энфамил АР», «Сэмпер-Лемолак») или картофельный крахмал (НАН АР).
- Прокинетические средства: домперидон, по 1–2 мг/кг в сутки в 3 приема, за 30 мин до еды в течение 2–3 нед.
- Антациды: фосфалюгель♠ $^1/_4$–$^1/_2$ пакетика 4–6 раз в день между кормлениями в течение 3–4 нед.
- Антисекреторные препараты (при эзофагите II–III степени): ингибиторы протонной помпы (ИПП) — омепразол, по 1 мг/кг в сутки 1 раз в день, в течение 3–4 нед. Данные зарубежных мультицентровых исследований доказывают безопасность ИПП при назначении детям раннего возраста; ESPGHAN позволяет рекомендовать омепразол детям с 6-месячного возраста. В России ИПП официально разрешены с 12 лет (по данным на начало 2011 г).

Лечение детей старшего возраста

Важную роль в лечении играет коррекция образа жизни ребенка.

- Поднятие головного конца кровати не менее чем на 15 см. Эта мера уменьшает количество ночных ГЭР на 50%.
- Введение диетических ограничений:
  - — снижение содержания животных жиров в рационе, поскольку жиры снижают тонус НПС;
  - — повышение содержания белка в рационе — белки повышают тонус НПС;
  - — уменьшение объема пищи;
  - — ограничение раздражающих продуктов (соки цитрусовых плодов, томаты, кофе, чай, шоколад, мята, лук, чеснок, алкоголь и др.) для предупреждения прямого повреждающего действия на слизистую оболочку пищевода и снижения тонуса НПС.
- Снижение массы тела (при ожирении) для устранения предполагаемой причины рефлюкса.
- Выработка привычки не есть перед сном, не лежать после еды.
- Устранение тесной одежды, тугих поясов во избежание повышения внутрибрюшного давления, усиливающего рефлюкс.
- Предупреждение глубоких наклонов, длительного пребывания в согнутом положении (поза «огородника»), поднятия тяжестей более 8–10 кг в обеих руках, физических упражнений, связанных с перенапряжением мышц брюшного пресса.

- Ограничение приема лекарственных средств, снижающих тонус НПС или замедляющих перистальтику пищевода (седативные, снотворные, транквилизаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, теофиллин, холинолитики).
- Исключение курения, значительно снижающего давление НПС.

Медикаментозное лечение

ГЭР без эзофагита, эндоскопически негативный вариант, а также ГЭР с рефлюкс-эзофагитом I степени:

— антацидные препараты преимущественно в виде геля или суспензии: алюминия фосфат (фосфалюгель♠), маалокс♠, алмагель♠ — 1 пакет 3–4 раза в день через 1 ч после еды и на ночь в течение 2–3 нед;

— средство для лечения рефлюкс-эзофагита (Гевискон♠ с 6 лет или Гевискон-форте с 12 лет) — по 5–10 мл после еды и перед сном курсом до 3 нед;

— прокинетические средства: домперидон (мотилиум♠, мотилак♠) по 10 мг 3 раза в день, метоклопрамид (церукал♠) по 10 мг 3 раза в день за 30 мин до еды в течение 2–3 нед;

— симптоматическое лечение (например, ассоциированной с ГЭР респираторной патологии).

ГЭР с рефлюкс-эзофагитом II степени:

— антисекреторные препараты группы ИПП: омепразол (лосек♠, омез♠, гастрозол♠, ультоп♠ и др.), рабепразол (париет♠), эзомепразол (нексиум♠) по 20–40 мг в день, за 30 мин до еды в течение 3–4 нед;

— средство для лечения рефлюкс-эзофагита (Гевискон♠ или Гевискон-форте) — по 5–10 мл после еды и перед сном курсом до 3 нед;

— прокинетические средства в течение 2–3 нед.

ГЭР с рефлюкс-эзофагитом III–IV степени:

— антисекреторные препараты группы ИПП на протяжении 4–6 нед;

— средство для лечения рефлюкс-эзофагита (Гевискон♠ или Гевискон-форте) — по 5–10 мл после еды и перед сном курсом до 3 нед;

— прокинетические средства в течение 3–4 нед.

Физиотерапия

Применяют электрофорез синусоидально-модулированными токами (СМТ) с церукалом♠ на эпигастральную область, дециметровые волны на воротниковую зону, СМТ-форез аппаратом «Электросон». В период ремиссии детям рекомендуют санаторно-курортное лечение.

Хирургическое лечение

Фундопликацию обычно проводят по методике Ниссена или Таля. Показания к фундопликации:

— выраженная клиническая картина ГЭРБ, существенно снижающая качество жизни больного несмотря на неоднократные курсы медикаментозного антирефлюксного лечения;
— длительно сохраняющиеся эндоскопические симптомы рефлюкс-эзофагита III–IV степени на фоне неоднократных курсов лечения;
— осложнения ГЭРБ (кровотечения, стриктуры, пищевод Барретта);
— сочетание ГЭРБ с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы.

Диспансерное наблюдение

Наблюдение за больным ребенком вплоть до перевода во взрослую поликлиническую сеть осуществляют участковый педиатр и районный гастроэнтеролог. Частота назначения осмотров зависит от клинико-эндоскопических данных и составляет не менее 2-х раз в год.

Частоту проведения ФЭГДС определяют индивидуально исходя из клинико-анамнестических данных, результатов предшествующих эндоскопических исследований и длительности ремиссии.

Противорецидивное лечение

Назначение антацидных и прокинетических средств, а также антисекреторных препаратов в период стойкой клинико-морфологической ремиссии не показано. В некоторых случаях допускается их назначение «по требованию».

При эзофагите III–IV степени показано пролонгированное назначение ИПП (1–3 мес) в поддерживающей (половинной) дозе. С противорецидивной целью показаны осенне-весенние курсы фито- и витаминотерапии, бальнеолечение.

Детям с ГЭРБ в стадии неполной клинико-эндоскопической ремиссии рекомендуют занятия физкультурой в основной группе без сдачи норм на время и без участия в соревнованиях; в стадии полной клинико-эндоскопической ремиссии разрешены занятия в основной группе.

Глава 21

Хронический гастрит и гастродуоденит у детей

Хронический гастрит (ХГ) — хроническое рецидивирующее очаговое или диффузное воспаление слизистой (подслизистой) оболочки желудка с нарушением физиологической регенерации, склонный к прогрессированию, развитию атрофии и секреторной недостаточности, лежащих в основе нарушения пищеварения и обмена веществ.

Хронический гастродуоденит (ХГД) — хроническое воспаление со структурной (очаговой или диффузной) перестройкой слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, а также формированием секреторных, моторных и эвакуаторных нарушений.

Код по МКБ-10

- K29. Гастрит и дуоденит.

Эпидемиология

ХГ и ХГД — наиболее распространенные гастроэнтерологические заболевания детского возраста, встречающиеся с частотой 300–400 на 1000 детского населения, причем изолированные поражения не превышают 10–15%.

В структуре заболеваний верхних отделов ЖКТ ХГД составляет 53,1%, ХГ — 29,7%, хронический дуоденит — 16,2%. Неязвенной гастродуоденальной патологией страдают дети всех возрастных групп, однако наиболее часто заболевание диагностируют в возрасте 10–15 лет. Частота ХГ, связанного с инфекцией *H. pylori*, варьирует в зависимости от возраста ребенка и составляет у детей 4–9 лет 20%, 10–14 лет — 40%, старше 15 лет и у взрослых — 52–70%.

Профилактика

Профилактика ХГ состоит из эпидемиологических мероприятий, направленных на предотвращение заражения *H. pylori* и кишечными инфекциями, глистно-паразитарных инвазий, организацию рационального вскармливания и адекватного питания, формирование здорового образа жизни. Помимо этого, ребенку,

страдающему ХГ и ХГД, необходима консультация гастроэнтеролога 2 раза в год (чаще в осенне-весенний период) и лечение «по требованию» при возникновении тех или иных симптомов заболевания.

Классификация

В педиатрической практике за основу была принята классификация ХГ, дуоденита и ХГД, предложенная в 1994 г. А.В. Мазуриным и соавт. В 1990 г. на IX Международном конгрессе по гастроэнтерологии была разработана современная классификация гастритов, называемая Сиднейской системой, дополненная в 1994 г. На ее основе пересмотрена и дополнена классификация, принятая в РФ на IV Съезде Союза педиатров РФ в 2002 г. (табл. 21.1).

Этиология и патогенез

На фоне сохранения актуальности алиментарного, кислотно-пептического, аллергического, аутоиммунного, наследственного факторов в развитии ХГ и ХГД инфекционный фактор считают решающим и определяющим. *H. pylori* — один из основных этиологических факторов развития ХГД, существенно повышающий риск развития язвенной болезни и рака желудка.

Длительное пребывание *H. pylori* в слизистой оболочке желудка приводит к нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрации со стимуляцией провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов, что формирует специфический Т- и В-клеточный ответ и провоцирует атрофический процесс, интерстициальную метаплазию и неоплазию.

У детей ассоциация гастродуоденальной патологии с инфекцией *H. pylori* при эрозивных поражениях слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки колеблется от 58 до 85%, а при гастритах или гастродуоденитах без деструктивных изменений — от 43 до 74%.

Основные пути передачи *H. pylori* — орально-оральный через предметы личной гигиены, а также фекально-оральный.

Агрессивная среда желудка непригодна для обитания микроорганизмов. Благодаря способности продуцировать уреазу *H. pylori* может превращать мочевину, проникающую в просвет желудка путем пропотевания через стенки капилляров, в аммиак и CO_2. Последние нейтрализуют соляную кислоту желудочного сока и создают локальное защелачивание вокруг каждой клетки *H. pylori*. В этих условиях бактерии активно мигрируют сквозь слой защитной слизи, прикрепляются к эпителиальным клеткам, проникают в крипты и железы слизистой оболочки. Антигены микроорганизмов стимулируют миграцию нейтрофилов и способствуют развитию острого воспаления.

Таблица 21.1. Классификация хронического гастрита, дуоденита, гастродуоденита у детей

По происхождению	Этиологические факторы	Топография	Формы поражения желудка и двенадцатиперстной кишки		Периоды заболевания	Характер кислотной продукции желудка
			Эндоскопическая	Морфологическая		
Первичный (экзогенный)	Инфекционный: – *H. pylori*; – другие бактерии, вирусы, грибы. Токсический реактивный (химический, радиационный, лекарственный, стрессовый, алиментарный)	Гастрит: – антральный; – фундальный; – пангастрит. Дуоденит: – бульбит; – постбульбарный; – пандуоденит. Гастродуоденит	Эритематозный/экссудативный. Нодулярный. Эрозивный (с плоскими или приподнятыми дефектами). Геморрагический. Атрофический. Смешанный	По глубине поражения: – поверхностный; – диффузный. По характеру поражения: – с оценкой степени воспаления, активности, атрофии, кишечной метаплазии; – без оценки степени (субатрофия, специфические, неспецифические)	Обострение. Неполная клиническая ремиссия. Полная клиническая ремиссия. Клинико-эндоскопическая ремиссия. Клинико-эндоскопически-морфологическая ремиссия	Повышенная. Неизмененная. Пониженная
Вторичный (эндогенный)	Аутоиммунный (при БК, гранулематозе, целиакии, системных заболеваниях, саркоидозе и др.)					

В основе данных состояний лежат регуляторные расстройства, затрагивающие корковые и подкорковые центры, вегетативную нервную систему, рецепторный аппарат желудка, систему нейротрансмиттеров и биологически активных веществ. В этом процессе сложную роль играют нейромедиаторы (катехоламины, серотонин, гистамин, брадикинин и др.), о чем свидетельствует открытие все большего количества этих веществ, общих для ткани мозга и желудка. Циркулируя в крови, они оказывают не только прямое воздействие на рецепторы органов и тканей, но и регулируют деятельность гипофиза, структур ретикулярной формации, формируют долговременное стрессовое состояние.

Помимо ХГ, ассоциированного с *H. pylori*, 5% детей страдают аутоиммунным гастритом, вызванным образованием антител к слизистой оболочке желудка (атрофический гастрит в Сиднейской системе классификации). Истинная частота аутоиммунного гастрита у детей неизвестна. Обнаружена взаимосвязь аутоиммунного ХГ с другими аутоиммунными заболеваниями (пернициозной анемией, аутоиммунным тиреоидитом, полиэндокринным аутоиммунным синдромом, сахарным диабетом I типа, хроническим аутоиммунным гепатитом, первичным билиарным циррозом, неспецифическим язвенным колитом, идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, гипогаммаглобулинемией, болезнью Аддисона, витилиго). Частота аутоиммунного ХГ при этих заболеваниях значительно превышает аналогичный показатель в популяции (12–20%). Основным антигеном париетальных клеток являются α- и β-субъединицы H^+K^+-АТФазы, внутренний фактор и гастринсвязывающие белки.

В настоящее время триггерную роль в иммунопатологических поражениях верхних отделов ЖКТ отводят вирусу герпеса IV типа, вирусу Эпштейна–Барр, цитомегаловирусу, а также сочетанию вышеперечисленных вирусов с *H. pylori*.

Особые формы гастрита, отнесенные к химическим, радиационным, лекарственным и другим поражениям, диагностируют у детей в 5% случаев.

Клиническая картина

Клиническая картина складывается из 2 основных синдромов: болевого и диспептического.

Боль в животе различна по интенсивности, может быть ранней (во время или через 10–20 мин после еды), поздней (спустя 1–1,5 ч после приема пищи). Локализация боли в эпигастральной и пилородуоденальной областях. Возможна иррадиация боли в левое подреберье, левую половину грудной клетки и руку.

Диспептические симптомы: отрыжка, тошнота, рвота, нарушение аппетита. Характерных клинических симптомов у инфекции *H. pylori* нет, возможно бессимптомное течение.

Клинический вариант аутоиммунного гастрита, сопровождающегося атрофией слизистой оболочки желудка, анацидностью, гипергастринемией и пернициозной анемией, у детей практически не встречается. В детском возрасте заболевание протекает бессимптомно, не имеет морфологических особенностей и диагностируется при обследовании больных другими аутоиммунными состояниями по содержанию антипариетальных аутоантител.

Диагностика

Для установления диагноза необходимо собрать анамнез, в том числе генетический и эпидемиологический, а также выяснить жалобы пациента. Особое внимание следует обратить на характер питания, наличие вредных привычек, сопутствующие заболевания и предшествующее медикаментозное лечение.

Физикальное обследование проводят по традиционной методике.

Обязательные лабораторные исследования — общий анализ крови и мочи, анализ кала на скрытую кровь, биохимический анализ крови (определение концентрации общего белка, альбумина, холестерина, глюкозы, амилазы, билирубина, железа, активности трансаминаз).

Диагностика инфекции *H. pylori* основана на инвазивных или неинвазивных методах исследования. Инвазивные методы требуют проведения фиброгастроскопии для получения биоптата. Высокочувствительные диагностические тесты применяют для скрининга и первичной диагностики инфекции, а высокоспецифичные — для контроля эрадикационного лечения.

Неинвазивные методы диагностики инфекции *H. pylori*:

- дыхательные тесты с регистрацией продуктов жизнедеятельности *H. pylori* (углекислый газ, аммиак);
- обнаружение специфических антихеликобактерных антител классов A и G путем иммуноферментного анализа, экспресс-тестов на основе реакции преципитации или иммуноцитохимических исследований с использованием капиллярной крови больного;
- ПЦР с пробами кала.

Инвазивные методы диагностики инфекции *H. pylori* включают:

- бактериологический метод (определение штамма *H. pylori*, установление его чувствительности к применяемым препаратам);
- ПЦР в биоптате слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки;
- уреазный тест.

Первичная диагностика (неинвазивные методы) включает дыхательный тест, иммуноферментный анализ, ПЦР в кале. Контроль эрадикации назначают через 6 нед после проведенного лечения при условии, что в этот период пациент не принимает

других лекарственных средств (антибиотики, ингибиторы протонной помпы, блокаторы H_2-рецепторов гистамина, антациды, адсорбенты и др.), как минимум 2 методами, чаще инвазивными. В настоящее время все шире применяют методы генотипирования *H. pylori*, в том числе для определения резистентности к кларитромицину.

Оценка эффективности эрадикации *H. pylori* проводится инвазивными методами (необходимо исследовать фрагмент слизистой оболочки антрального и фундального отделов желудка).

Диагностика аутоиммунного гастрита у детей осуществляется посредством определения специфических аутоантител к H^+K^+-АТФазе париетальных клеток желудка и фактору Кастла, содержания витамина B_{12} в сыворотке крови.

Диагноз ХГ и ХГД подтверждают после эндоскопического и гистологического исследований, обнаружения инфекции *H. pylori*, определения желудочной кислотности и вегетативного статуса, а также консультации невролога и психоневролога.

Эзофагогастродуоденоскопия — важнейший метод подтверждения диагноза, позволяющий оценить распространенность и характер поражения, получить биоптаты для морфологического исследования и определения инфекции *H. pylori*. Диагностируя ХГ, в первую очередь необходимо опираться на морфологическое строение слизистой оболочки желудка (рис. 21.1).

Для оценки желудочной секреции возможно использование зондовых и беззондовых методов. Чаще всего применяют следующие исследования:

- фракционное зондирование, позволяющее оценить секреторную, кислото- и ферментообразующую функции желудка;
- внутрижелудочную pH-метрию — точное исследование, дающее возможность непрерывно оценивать секреторные процессы одновременно в различных отделах желудка, в пищеводе или двенадцатиперстной кишке;
- проведение pH-метрии или введение в желудок индикаторной жидкости во время эндоскопического исследования.

Дифференциальная диагностика

ХГ и ХГД дифференцируют с функциональной диспепсией, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваниями пищевода, кишечника, поджелудочной железы, гепатобилиарной системы и почек.

Пример формулировки диагноза

Хеликобактерный ХГ, активный, преимущественно антральный, с повышенной кислотообразующей функцией желудка, в стадии обострения.

Первичный ХГД, НР (+), поверхностный гастрит тела желудка, нодулярный антральный гастрит, эрозивный бульбит, с повышен-

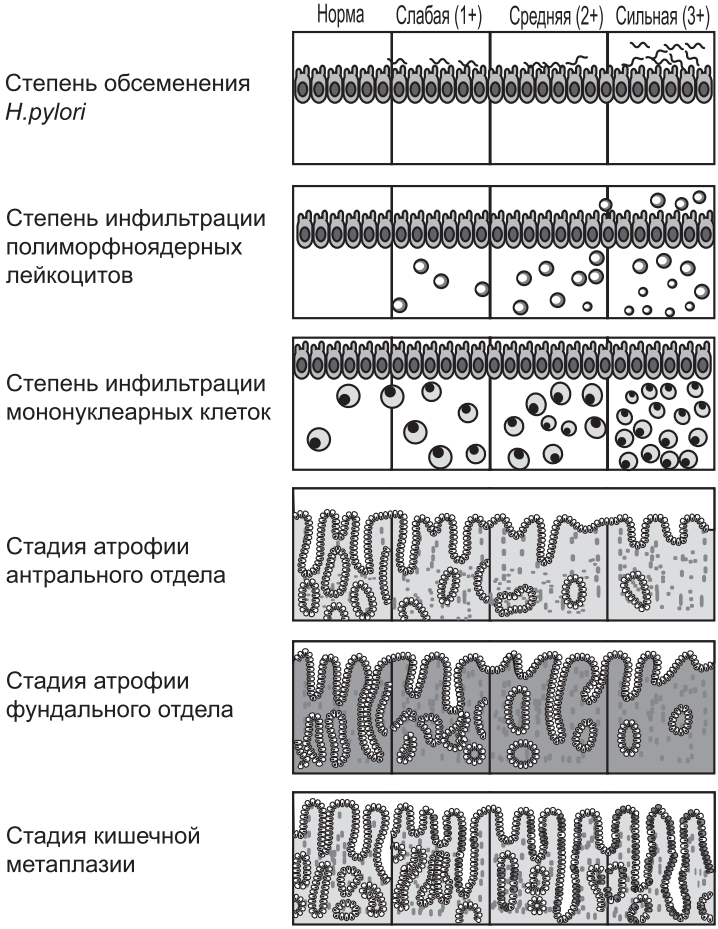


Рис. 21.1. Визуально-аналоговая шкала

ной кислотообразующей функцией желудка, дуоденогастральный рефлюкс, в стадии обострения.

Первичный ХГД, НР (–), поверхностный, распространенный с сохраненной кислотообразующей функцией желудка, в стадии ремиссии.

Показания к консультации других специалистов

Всем пациентам рекомендована консультация оториноларинголога и стоматолога, при сопутствующей анемии — гематолога, при выраженном болевом синдроме — хирурга. При обнаружении в сыворотке крови антител к вирусу Эпштейна–Барр или при на-

личии антигенов вируса в биоптатах показана консультация инфекциониста. При выраженных психосоматических расстройствах рекомендована консультация психолога и/или психотерапевта.

Лечение

Основная цель лечения — нормализация функционального и морфологического состояния клеток слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки для достижения длительной и стойкой ремиссии заболевания.

Первый этап — лечебные мероприятия направлены на уменьшение действия факторов агрессии (подавление кислотно-пептического фактора, эрадикация *H. pylori*, купирование гипермоторики и дисфункции центральной и вегетативной нервных систем).

Второй этап — лечение ориентировано на восстановление резистентности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Третий этап — восстановительное лечение (желательно немедикаментозное) для нормализации функционального и морфологического состояния клеток слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Показания к госпитализации

Лечить ХГ в стадии обострения можно амбулаторно или в стационаре дневного пребывания. Показание к госпитализации — выраженный болевой синдром, клиническая картина желудочного кровотечения при эрозивном гастродуодените, психотравмирующая ситуация или социально-неблагоприятные условия дома.

Немедикаментозное лечение

Обязательная составная часть лечения детей, страдающих ХГ и ХГД, — соблюдение лечебно-охранительного режима и диеты, выбор которых зависит от сопутствующей патологии, стадии заболевания, характера назначенных лекарственных средств. Так, при обострении заболевания диета должна быть щадящей (стол № 1 по Певзнеру), а если ребенок получает коллоидный висмута трикалия дицитрат, то показана безмолочная диета (стол № 4), как и в случае патологии кишечника.

Медикаментозное лечение

Выбор лекарственных средств зависит от выраженности клинических симптомов заболевания, вовлечения в патологический процесс других органов и систем, особенно ЖКТ, наличия инфекции *H. pylori*, анализа результатов предыдущего лечения, функционального состояния желудка и вегетативного статуса.

Из лекарственных препаратов, снижающих кислотность желудочного содержимого путем химического взаимодействия с соляной кислотой в полости желудка, применяют **антациды**. Эффективность

антацидов оценивают по кислотонейтрализующей способности, колеблющейся в пределах 20–105 мЭкв/15 мл суспензии. Суточная кислотонейтрализующая способность антацидов зависит от вида препарата, лекарственной формы и кратности приема. Предпочтение отдают невсасывающимся антацидам, действующим по механизму буферной емкости. Эти препараты медленнее нейтрализуют и адсорбируют соляную кислоту, зато не оказывают системных побочных эффектов.

Антациды безопасны, отнесены к безрецептурным лекарственным средствам, но обладают побочными эффектами и лекарственными взаимодействиями.

Наибольшим лечебным эффектом среди антацидов обладают алюминийсодержащие лекарственные средства (алюминия гидроксид♠, магния гидроксид, симетикон и алюминия фосфат), оказывающие быстрый симптоматический эффект, имеющие удобную форму выпуска (гели, жевательные таблетки) и хорошие органолептические характеристики. Большим спросом пользуются антациды, содержащие алюминия и магния гидроксид, наиболее известен алюминия фосфат. Данный антацид благодаря оптимальному соотношению алюминия и магния благоприятно влияет на моторную функцию кишечника.

Алюминия гидроксид♠, магния гидроксид назначают по одной дозировочной ложке 3 раза в сутки в течение 2–3 нед, симетикон — по одной дозировочной ложке 3 раза в сутки на протяжении 2–3 нед, алюминия фосфат — внутрь по 1 пакету 3 раза в сутки (для детей до 5 лет — 0,5 пакета 3 раза в сутки) в течение 2–3 нед.

Антацидные препараты назначают через 1 ч после еды, приурочивая к прекращению буферного действия пищи в период максимальной желудочной секреции, через 3 ч после еды для восполнения антацидного эквивалента, сниженного из-за эвакуации желудочного содержимого, на ночь и сразу же после сна до завтрака.

В различных клинических ситуациях необходим индивидуальный подбор адекватного антацидного препарата с учетом особенностей ритма продукции соляной кислоты по данным pH-метрии.

Антисекреторные препараты: **периферические М-холинолитики**, **блокаторы H_2-рецепторов**, **ингибиторы протонного насоса**.

В педиатрической практике чаще используют **селективные М-холинолитики**, антисекреторный эффект которых невелик, непродолжителен и часто сопровождается побочными реакциями (сухостью во рту, тахикардией, запорами и др.). Более мощное антисекреторное действие оказывают блокаторы H_2-рецепторов гистамина, предпочтительны препараты II и III поколений (ранитидин, фамотидин).

Детям ранитидин назначают внутрь по 300 мг/сут в 2 приема в течение 1,5–2 мес. Фамотидин детям старше 12 лет выписывают для приема внутрь по 20 мг 2 раза в сутки.

Лечение **блокаторами H_2-рецепторов гистамина** должно быть продолжительным (⩾3–4 нед) с постепенным снижением

дозы препарата (в течение такого же срока) для исключения синдрома отмены, характеризующегося резким повышением кислотовыделения и ранним рецидивом заболевания. Новые исследования показали, что блокаторы H_2-рецепторов гистамина поддерживают уровень pH выше 4,0 не более чем 65% времени наблюдения, к ним быстро развивается привыкание, что ограничивает их эффективность.

Ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол) оказывают высокоселективное тормозящее действие на кислотообразующую функцию желудка. Ингибиторы протонной помпы действуют не на рецепторный аппарат париетальной клетки, а на внутриклеточный фермент H^+, K^+-АТФазу, блокируя работу протонной помпы и продукцию соляной кислоты.

Ингибиторы протонной помпы назначают по 1 мг/кг массы тела. В возрасте до 5 лет используют растворимые формы (лосек МАПС▲) омепразола или эзомепразола. У более старших детей используют все лекарственные формы.

В РФ наиболее широко распространены препараты омепразола, назначаемые по 20 мг 2 раза в сутки или по 40 мг в вечерние часы. В клинической практике детям старше 12 лет выписывают новые ингибиторы протонной помпы, такие как рабепразол и эзомепразол.

Рабепразол быстрее других ингибиторов протонной помпы концентрируется в активную (сульфаниламидную) форму, оказывая ингибирующее действие уже через 5 мин после приема. Эзомепразол — *S*-изомер омепразола.

Основное показание к назначению блокаторов H_2-рецепторов гистамина и ингибиторов протонной помпы — высокая кислотообразующая функция желудка.

Препараты местного защитного действия — **цитопротекторы**, в том числе сукральфат и препараты коллоидного висмута.

Сукральфат (сульфатизированный дисахарид, скомбинированный с гидроокисью алюминия) взаимодействует с дефектом слизистой оболочки, образуя пленку, в течение 6 ч защищающую от действия кислотно-пептического фактора. Препарат связывает изолецитин, пепсин и желчные кислоты, повышает содержание простагландинов в стенке желудка и увеличивает выработку желудочной слизи. Назначают сукральфат в дозе 0,5–1 г 4 раза в сутки за 30 мин до еды и на ночь.

Препараты коллоидного висмута по механизму действия близки к сукральфату. Кроме перечисленного выше, препараты коллоидного висмута угнетают жизнедеятельность *H. pylori*, что позволяет применять эти средства в антихеликобактерном лечении.

Прокинетики — регуляторы моторно-эвакуаторной функции. При гастродуоденальной патологии часто возникают спазм, гастро- и дуоденостаз, дуоденогастральный и гастроэзофагеальный рефлюкс, что требует соответствующей медикаментозной

коррекции. В педиатрии применяют блокаторы дофаминовых рецепторов, к которым относят метоклопрамид и домперидон. Фармакологическое действие этих препаратов заключается в усилении антропилорической моторики, что приводит к ускорению эвакуации содержимого желудка и повышению тонуса НПС. При назначении метоклопрамида в дозе 0,1 мг на 1 кг массы тела ребенка 3–4 раза в сутки часто возникают экстрапирамидные реакции, что ограничивает применение препарата. Домперидон обладает выраженным антирефлюксным эффектом, практически не вызывает экстрапирамидных расстройств. Назначают в дозе от 0,25 мг/кг в виде суспензии или таблеток за 15–20 мин до еды и перед сном (3–4 раза в день). Препарат нельзя сочетать с антацидами, так как для его всасывания необходима кислая среда.

На IX съезде педиатров РФ «Детское здравоохранение России: стратегия развития» (2000, Москва) были приняты и утверждены схемы лечения хеликобактериоза у детей.

В рекомендуемых схемах все препараты принимают одномоментно в течение 7 дней 2 раза в сутки (фуразолидон назначают 4 раза в сутки).

Препараты для лечения инфекции *H. pylori* у детей:

- висмута трикалия дицитрат— 4 мг/кг;
- амоксициллин— 25–30 мг/кг (⩽1 г/сут);
- кларитромицин— 7,5 мг/кг (⩽500 мг/сут);
- рокситромин — 5–8 мг/кг (⩽300 мг/сут);
- азитромицин — 10 мг/кг (⩽1 г/сут);
- нифурател — 15 мг/кг;
- фуразолидон — 20 мг/кг;
- метронидазол — 40 мг/кг;
- омепразол — 0,5 мг/кг;
- ранитидин — 300 мг/сут.

Современные схемы лечения инфекции *H. pylori* у детей

Однонедельная тройная схема лечения с висмута трикалия дицитратом

Схема № 1:

- висмута трикалия дицитрат;
- амоксициллин/рокситромицин/кларитромицин/азитромицин;
- нифурател/фуразолидон/метронидазол.

Схема № 2:

- висмута трикалия дицитрат;
- рокситромицин/кларитромицин/азитромицин;
- амоксициллин.

Однонедельная тройная схема лечения с блокаторами H^+, K^+-АТФазы

Схема № 1:

- омепразол;
- рокситромицин/кларитромицин/азитромицин;
- нифурател/фуразолидон/метронидазол.

Схема № 2:
- омепразол;
- рокситромицин/кларитромицин/азитромицин;
- амоксициллин.

Однонедельная квадротерапия:
- висмута трикалия дицитрат;
- амоксициллин/рокситромицин/кларитромицин/азитромицин;
- нифурател/фуразолидон;
- омепразол.

Квадротерапию рекомендуют для лечения заболевания, вызванного штаммами, резистентными к антибиотикам, а также при неудачном предыдущем лечении и в том случае, когда определение чувствительности штамма затруднено.

Причины неэффективности эрадикационного лечения

Немодифицируемые факторы:
- первичная резистентность *H. pylori*;
- непереносимость используемых препаратов.

Модифицируемые факторы:
- неадекватное лечение:
  - — исключение антибиотиков;
  - — несоблюдение длительности приема антибиотиков;
  - — низкие дозы антибиотиков;
  - — неправильный выбор антибиотиков;
- использование малоэффективных схем лечения;
- нерациональное назначение антибиотиков для лечения других заболеваний;
- внутрисемейная циркуляция *H. pylori*.

Эффективность эрадикационного лечения ХГ и ХГД, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, во многом зависит от грамотного выбора схемы эрадикации, учитывающей как фармакокинетическое действие препаратов, так и социально-экономические аспекты проводимого лечения.

Хронические воспалительные заболевания верхних отделов ЖКТ, ассоциированные с *H. pylori*, в 85% случаев приводят к изменению качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки, усугубляемому назначаемыми препаратами. Кроме того, доказано, что симбиотические культуры лактобацилл обладают антагонистическими свойствами по отношению к *H. pylori*. В связи с этим в комплекс лечения с первого дня целесообразно включать лактосодержащие пробиотики (йогулакт℗ и др.), а по окончании антихеликобактерной терапии — поликомпонентные лактобифидосодержащие пробиотики (примадофилус℗ и др.). Продолжительность лечения ХГ и ХГД зависит от ряда причин (остроты течения заболевания, выраженности тех или иных клинических симптомов со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки, других органов ЖКТ, ассоциации с инфекцией *H. pylori*) и в среднем составляет 3–4 нед.

После 7-дневного курса по тройной схеме с использованием де-нола♠ возможна двойная тактика: продление курса де-нола♠ до 3–4 нед или замена препарата на антацидные средства в возрастных дозировках на тот же срок.

Использование в антихеликобактерной терапии ингибиторов протонной помпы или блокаторов H_2-рецепторов гистамина требует продления курса лечения этими препаратами до 3–4 нед. Отмена ингибиторов протонной помпы может быть одномоментной, в отличие от блокаторов H_2-рецепторов гистамина, синдрома рикошета не возникает. Блокаторы H_2-рецепторов гистамина требуют постепенной отмены, что удлиняет курс лечения.

Прогноз

Эффективно проведенное эрадикационное лечение гарантирует благоприятный прогноз. Повторное реинфицирование *H. pylori* наступает не более чем в 1–1,5% (при условии, что в окружении ребенка нет носителей микроорганизма, в этом случае реинфицирование наступает в 15–30%).

После эрадикации *H. pylori* воспалительная реакция слизистой оболочки желудка исчезает в течение 2–6 мес; без клинических симптомов заболевание не требует дополнительного лечения.

Глава 22

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у детей

Язвенная болезнь (ЯБ) желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) представляет собой хроническое, циклически протекающее заболевание, характеризующееся язвообразованием в желудке, двенадцатиперстной кишке, реже — в постбульбарных отделах.

Код по МКБ-10

- К25. Язва желудка.
- К26. Язва двенадцатиперстной кишки.
- К28. Гастроеюнальная язва.

Эпидемиология

Распространенность ЯБ у детей в РФ составляет 1,6±0,1 на 1000 детского населения. Язвенный процесс у детей в 99% случаев локализован в луковице двенадцатиперстной кишки, в 0,5–0,75% — в желудке, а в 0,25% случаев диагностируют сочетанную локализацию. Язвенный процесс в желудке у детей чаще носит острый характер различной этиологии (стресс, травма, инфекция, лекарственные поражения и т.д.). Зафиксированы случаи обнаружения ЯБДК у детей 1-го года жизни, в дошкольном возрасте заболеваемость составляет 0,4 на 1000, а у школьников — 2,7 на 1000 детского населения. При этом ЯБ у девочек чаще обнаруживают в возрасте 10–12 лет, а у мальчиков — в 12–15 лет. Половых различий до 4–8 лет не отмечают, однако с возрастом формируется тенденция к преобладанию числа мальчиков, страдающих ЯБДК, над девочками в соотношении 3:1, достигающем к 18 годам 5:1.

Профилактика

Первичная профилактика ЯБ включает контроль состояния верхних отделов ЖКТ (особенно у детей с отягощенной наследственностью по ЯБ), эпидемиологические мероприятия, направленные на предотвращение заражения *H. pylori*, контроль соблю-

дения адекватного возрасту режима и качества питания, пропаганду здорового образа жизни, а также своевременную эрадикацию *H. pylori*, коррекцию вегетативных дисфункций.

Классификация

В англоязычной литературе термины «ЯБ» и «пептическая язва» используют как синонимы, применяя как к эрозиям, так и к язвам желудка и двенадцатиперстной кишки. Эрозия — дефект слизистой оболочки, не проникающий до мышечной пластинки, в то время как язва представляет собой более глубокое повреждение, идущее внутрь подслизистой основы.

ЯБ подразделяют на первичную и вторичную. Различают первичные пептические язвы, ассоциированные с *H. pylori*, и хеликобактер-негативные (идиопатические), носящие хронический характер и имеющие тенденцию к рецидивированию.

Причины возникновения вторичных пептических язв разнообразны: физиологический стресс, ожоги, гипогликемия, черепно-мозговая травма, применение лекарственных средств, аутоиммунные заболевания, гиперсекреторные и иммунно-опосредованные состояния, сосудистая недостаточность, цирроз печени и др. Вторичные пептические язвы имеют как острое, так и хроническое течение.

В педиатрической практике наибольшее распространение получила классификация ЯБ по А.В. Мазурину. Патологический процесс может быть локализован в желудке, двенадцатиперстной кишке (луковице и постбульбарных отделах), также возможно сочетание поражения. Различают следующие фазы заболевания: обострение, неполная клиническая ремиссия и клиническая ремиссия. Выделяют неосложненную и осложненную формы ЯБ, последняя включает кровотечение, пенетрацию, перфорацию, стеноз привратника и перивисцерит. Подлежит оценке функциональное состояние гастродуоденальной зоны (кислотность желудочного содержимого, моторика могут быть повышены, понижены или в норме). Клинически и эндоскопически ЯБ классифицируют следующим образом:

- I стадия — свежая язва;
- II стадия — начало эпителизации язвенного дефекта;
- III стадия — заживление язвенного дефекта при выраженном гастродуодените;
- IV стадия — клинико-эндоскопическая ремиссия.

Этиология и патогенез

Предложено много теорий развития ЯБ (воспалительно-гастритическая, кортико-висцеральная, нервно-рефлекторная, психосоматическая, ацидопептическая, инфекционная, гормональная, сосудистая, иммунологическая, травматическая), но ни одна

из них не вмещает полностью изменения, реализующиеся в виде язвенного дефекта слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. В связи с этим ЯБ считают полиэтиологическим заболеванием с неоднородностью генетических предрасполагающих факторов.

Выделяют ряд наиболее важных этиологических факторов развития ЯБ:

- наследственно-генетические;
- нейропсихические (психотравмы, устойчивые стрессы, в том числе семейные конфликты);
- нейроэндокринные;
- алиментарные;
- инфекционные;
- иммунные.

Генетическая предрасположенность к ЯБ реализуется путем увеличения синтеза соляной кислоты в желудке (генетически детерминированное увеличение массы обкладочных клеток и гиперактивность секреторного аппарата), повышения содержания гастрина и пепсиногена (повышение концентрации сывороточного пепсиногена I, наследуемое по аутосомно-доминантному типу и обнаруживаемое у 50% больных ЯБ). У больных ЯБ диагностируют дефект образования муцина во внутренней оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, выражающийся дефицитом мукополисахаридов, в том числе фукогликопротеинов, синдрохондроитинсульфатов и глюкозаминогликанов.

Определенное влияние на формирование язвенного дефекта имеет нарушение моторики верхнего отдела ЖКТ в виде застоя кислого содержимого или ускорения эвакуации из желудка в двенадцатиперстную кишку без адекватного ощелачивания кислоты.

В ходе изучения генетического статуса больных ЯБ по 15 системам фенотипического полиморфизма было установлено, что ЯБДК чаще развивается у обладателей 0(I) группы крови, Rh-отрицательных и фенотипа Gml(–). Важный фактор генетического детерминирования ЯБ — нарушение кровоснабжения слизистой оболочки желудка (преимущественно малой кривизны) и луковицы двенадцатиперстной кишки.

Нейроэндокринные факторы реализуются через механизмы APUD-системы (гастрин, бомбезин, соматостатин, секретин, холецистокинин, мотилин, энкефалины, ацетилхолин). Гастрин представляет собой кишечный гормон, продуцируемый G-клетками желудка под действием ацетилхолина (характеризует действие блуждающего нерва), продуктов частичного гидролиза белков пищи, специфического гастрин-рилизинг-пептида (бомбезина) и растяжения желудка. Гастрин стимулирует желудочную секрецию (превосходит гистамин в 500–1500 раз), приводит к гиперплазии фундальных желез желудка, оказывает ульцеропротективное

действие. Гиперпродукция гастрина или гистамина могут быть признаком синдрома Золлингера–Эллисона, мастоцитоза.

Ацетилхолин — индуктор повышения продукции гистамина ECL-клетками (Entero-chromaffine-like cell), что приводит к гиперсекреции и гиперацидности желудочного сока и снижению резистентности слизистой оболочки желудка к ацидопептической агрессии.

Соматостатин тормозит желудочную секрецию, подавляя продукцию G-клетками гастрина, увеличивая объем продукции бикарбонатов поджелудочной железой в ответ на снижение pH в двенадцатиперстной кишке.

Происходит изучение роли мелатонина в развитии и течении язвенного процесса. Мелатонин — гормон эпифиза (шишковидного тела), синтезируемый также энтерохромаффинными клетками (EC-клетками) ЖКТ. Доказано участие мелатонина в регуляции биоритмов организма, антиоксидантные и иммуномодулирующие эффекты, влияние на моторику ЖКТ, микроциркуляцию и пролиферацию слизистой оболочки, способность угнетать кислотообразование. Мелатонин влияет на органы ЖКТ как непосредственно (взаимодействуя с собственными рецепторами), так и путем связывания и блокады рецепторов гастрина.

В патогенезе участвует не только увеличение секреции интестинальных гормонов, но и генетически обусловленная гиперчувствительность обкладочных клеток к гастрину, гистамину.

Алиментарные факторы реализуются при нарушении диеты.

Главным фактором хронического ульцерогенеза считают воспаление слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, вызываемое и поддерживаемое *H. pylori*. *H. pylori* контактирует с цитокинами, выделяемыми различными клетками эпителия слизистой оболочки, в первую очередь с интерлейкином 8, изменяющим показатели хемотаксиса, хемокинеза, агрегации и высвобождения лизосомальных ферментов из нейтрофилов. Возникновение или рецидив ЯБ могут быть вызваны продолжающимся воздействием измененных сигнальных систем, запущенных *H. pylori*, даже если возбудитель подвергся эрадикации.

Патогенез ЯБДК все еще недостаточно изучен. Актуальна концепция смещения равновесия между агрессивными и защитными факторами, что вызывает повреждение слизистой оболочки. К агрессивным относят кислотно-пептический фактор и пилорический хеликобактериоз, а к защитным — слизь желудка и двенадцатиперстной кишки (гликопротеиды, бикарбонаты, иммуноглобулины и др.), высокую репаративную активность слизистой оболочки при условии адекватного кровоснабжения.

Доказана значительная роль вегетативного дисбаланса в развитии ЯБ (провокация изменений гомеостаза, повышение интенсивности местных факторов агрессии и снижение защитных свойств слизистого барьера, гипергемокоагуляция, снижение им-

мунологической резистентности и активизация местной микрофлоры, нарушение моторики).

Резидуально-органический фон и/или психотравмирующие ситуации (депрессия) через повышение тонуса парасимпатической нервной системы приводят к желудочной гиперсекреции и формированию язвенного дефекта в двенадцатиперстной кишке. В свою очередь, длительное течение ЯБДК способствует формированию психоэмоциональных нарушений, в том числе депрессии, прогрессированию вегетативных нарушений в системе серотонина, усугубляющих течение патологического процесса. Язвообразованию способствуют как ваготония (путем стимуляции желудочной секреции), так и симпатикотония (нарушение микроциркуляции в стенке органа).

Врожденная гиперплазия продуцирующих гастрин G-клеток антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки способствует гипергастринемии и желудочной гиперсекреции с последующим формированием язвенного дефекта в двенадцатиперстной кишке.

Колонизация *H. pylori* антрального отдела желудка у пациента с повышенной чувствительностью приводит к развитию G-клеточной гиперплазии, желудочной гиперсекреции, желудочной метаплазии в двенадцатиперстной кишке и формированию язвенного дефекта. Возможность и последствия колонизации *H. pylori* слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки зависят от особенностей макроорганизма, в том числе от состояния иммунной системы, особенностей штамма *H. pylori* (факторы патогенности).

Влияние иммунных факторов на развитие ЯБ обусловлено как дефектами иммунной реактивности организма (наследственными или приобретенными), так и воздействием факторов патогенности *H. pylori*, нарушением биоценоза верхних отделов ЖКТ.

Исследования состояния иммунной системы у детей с ЯБДК, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, продемонстрировали нарушения иммунного статуса, обусловленные дисбалансом в системе цитокинов (интерлейкины 1, 4, 6, 8, 10 и 12, трансформирующий фактор роста-β, интерферон-γ), повышением содержания антител класса IgG к тканевым и бактериальным антигенам, усилением продукции нейтрофилами активных форм кислорода. Обнаруженную у детей с ЯБДК продукцию антител класса IgG к структурам тканей организма (эластину, коллагену, денатурированной ДНК) и антигенам тканей ЖКТ (желудок, тонкая и толстая кишка, поджелудочная железа) можно считать признаком аутоиммунного генеза обострения заболевания. Выработка аутоантител к тканям желудка при инфицировании *H. pylori* доказана и у взрослых. Усиление продукции активных форм кислорода нейтрофилами у детей с ЯБДК свидетельствует об участии секретируемых нейтрофилами токсичных веществ в деструктивном процессе.

Клиническая картина

Клинические симптомы ЯБДК многообразны, а типичная картина формируется не всегда, что значительно затрудняет диагностику.

Ведущая жалоба при ЯБДК — боль различной выраженности, зависящая от возраста, индивидуальных особенностей больного, состояния его нервной и эндокринной систем, анатомических особенностей язвенного дефекта, выраженности функциональных нарушений ЖКТ. Обычно боль локализована в эпигастральной или параумбиликальной области. В типичном случае боль интенсивная, возникает регулярно, принимает ночной и «голодный» характер, уменьшается при приеме пищи. Возникает так называемый мойнигановский ритм боли (голод — боль — прием пищи — светлый промежуток — голод — боль и т.д.).

Диспепсические расстройства у детей встречаются реже, чем у взрослых. С увеличением продолжительности заболевания частота диспепсических симптомов возрастает.

По мере прогрессирования ЯБДК усугубляется эмоциональная лабильность, из-за болевых ощущений нарушен сон, характерна повышенная утомляемость, может развиться астеническое состояние.

Установлено, что взаимосвязи клинических симптомов и стадии ЯБДК нет даже при типичной клинической картине заболевания у 50% больных, а у четверти пациентов течение бессимптомно. При этом эквивалентом обострения ЯБ бывает разнообразная нейровегетативная симптоматика.

Первые эпизоды болей в животе у 43% больных возникают в возрасте от 7 до 9 лет.

Рецидив ЯБДК имеет аналогичную клиническую картину, однако жалобы на боли в животе возникают реже, а пальпация живота болезненна примерно у 2/3 детей.

У некоторых детей при поздней диагностике заболевания или рецидивирующем течении заболевания происходит относительно быстрое формирование осложнений: деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, кровотечения, перфорации и пенетрации. У детей с осложнениями ЯБДК клинические симптомы могут быть стерты.

Желудочно-кишечным кровотечениям могут предшествовать боли в эпигастрии или другие симптомы, однако «бессимптомное» кровотечение может стать единственным симптомом (у 25% детей с первичными язвами двенадцатиперстной кишки). Скрытое кровотечение, не влияющее на тактику лечения и не фиксируемое, бывает почти при каждом рецидиве болезни.

Перфорация — тяжелое осложнение ЯБ, требующее экстренного хирургического лечения. Наиболее часто (около 80%) перфорация происходит в передней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки. Клинические симптомы перфорации — острая

(«кинжальная») боль в эпигастральной области, резкое напряжение мышц передней брюшной стенки («доскообразный живот»), признаки пневмоперитонеума и перитонита с быстрым ухудшением состояния больного. При рентгенологическом исследовании в 75–90% случаев обнаруживают свободный газ в брюшной полости.

Пенетрация — распространение язвы за пределы стенки желудка и двенадцатиперстной кишки в окружающие ткани и органы. В связи с отсутствием прямых эндоскопических признаков, указывающих на пенетрацию язвы, часто это осложнение у детей не распознают. На возможную пенетрацию указывает изменение клинической картины: возникновение опоясывающих болей или иррадиация в спину (пенетрация в поджелудочную железу), в правое подреберье (пенетрация в малый сальник), вверх и влево с имитацией болей в сердце (пенетрация язвы субкардиального и кардиального отделов желудка). При рентгенологическом обследовании на пенетрацию указывают дополнительная тень взвеси сульфата бария рядом с силуэтом органа, трехслойность язвенной «ниши», наличие перешейка и длительная задержка бария.

Деформация луковицы двенадцатиперстной кишки может привести к стенозу, наиболее часто отмечаемому в привратнике и постбульбарном отделе двенадцатиперстной кишки. Возникновение стеноза в период обострения язвенного процесса на фоне отека тканей и спастических сокращений гладкой мускулатуры считают функциональным стенозом, а наличие стойкого сужения просвета органа вследствие рубцовых деформаций характеризуют как органический стеноз. Установление у больного «шума плеска» при пальпации в эпигастрии натощак указывает на выраженный пилоробульбарный стеноз.

Диагностика

Клиническое обследование

При **сборе анамнеза** необходимо обратить внимание на отягощенную гастродуоденальной патологией наследственность, характер питания, вредные привычки и сопутствующие заболевания, спектр применяемых лекарственных препаратов.

Осмотр, **пальпацию**, **перкуссию**, **аускультацию** проводят по традиционной методике.

Лабораторная диагностика

Обязательные лабораторные исследования: клинический анализ крови, мочи и кала, исследование кала на скрытую кровь, биохимический анализ крови (концентрация общего белка, альбуминов, холестерина, глюкозы, амилазы, билирубина, железа, активности трансаминаз).

Алгоритм диагностики инфекции *H. pylori* у детей с ЯБДК соответствует таковому при гастродуоденальной патологии и описан в предыдущей главе.

Инструментальные методы

Учитывая многообразие клинических симптомов ЯБДК, основным методом в диагностике заболевания считают **эзофагогастродуоденоскопию**, позволяющую обнаружить язвенно-воспалительные изменения слизистой оболочки, проследить динамику язвенного процесса, диагностировать осложнения, определить характер моторно-эвакуаторных нарушений, выполнить прицельную **биопсию** слизистой оболочки для проведения морфологического исследования биоптата и диагностики обсемененности микрофлорой, в том числе и *H. pylori*. Морфологическое исследование позволяет уточнить особенности течения ЯБ, определить активность воспалительного процесса.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости при ЯБ показано для диагностики сопутствующей патологии гепатобилиарной системы и поджелудочной железы.

Рентгенологический метод применяют для поиска осложнений течения язвенного процесса (рубцовая деформация органов, стенозы, конвергенция складок, моторно-эвакуаторные нарушения гастродуоденальной зоны).

Для оценки состояния желудочной секреции применяют **зондовые** и **беззондовые методы**.

Фракционное зондирование позволяет достоверно оценить секреторную, кислото- и ферментообразующую функции желудка. Суточное мониторирование pH дает возможность исследовать кислотопродуцирующую функцию желудка в условиях, максимально приближенных к физиологическим, изучить влияние на кислотопродукцию различных эндогенных и экзогенных факторов, в том числе медикаментозных препаратов, а также точно фиксировать дуоденогастральные и гастроэзофагеальные рефлюксы. Данная методика позволяет не только определить ритм секреции желудка, но и осуществить индивидуальный подбор дозы антисекреторных препаратов под контролем уровня pH. Суточную pH-метрию предпочтительно проводить дважды: первый раз без назначения медикаментозных препаратов, а второй раз — на фоне лечения для оценки эффективности коррекции.

Дифференциальная диагностика

При первичном клиническом обследовании больного ребенка четкие критерии ЯБ отсутствуют, в связи с чем необходимо проводить дифференциальную диагностику болевого абдоминального и диспепсического синдромов с клинической картиной других заболеваний ЖКТ, легких, сердца:

- эзофагита, в том числе эрозивного;
- обострения ХГД;

• язвы желудка и двенадцатиперстной кишки;
• эрозивного гастродуоденита, дуоденита;
• острого холецистита и обострения хронического холецистита;
• острого панкреатита и обострения хронического панкреатита (ХП);
• заболеваний сердца (ревматизма, кардиалгии, КМП);
• пневмонии, плеврита.

Пример формулировки диагноза

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, I стадия («свежая» язва передней стенки луковицы двенадцатиперстной кишки), хеликобактер-положительная, рефлюкс-эзофагит, антральный гастрит с повышенной кислотообразующей функцией, дуоденит, деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

Показания к консультации других специалистов

Всем больным показана консультация стоматолога, оториноларинголога, гематолога — при признаках желудочно-кишечного кровотечения или анемии, хирурга — при выраженном болевом синдроме и возможности развития осложнений.

Лечение

Цель лечения

Купирование клинических симптомов заболевания и заживление язвенного дефекта, впоследствии — проведение реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление структурно-функциональных нарушений гастродуоденальной зоны и профилактику рецидивов язвенного процесса.

Показания к госпитализации

Госпитализации подлежат следующие больные:
• с впервые обнаруженной ЯБ в стадии обострения;
• при осложненном и часто рецидивирующем течении заболевания;
• при значительной выраженности или трудности купирования болевого синдрома в течение недели амбулаторного лечения;
• при невозможности организации лечения и контроля в поликлинических условиях.

Немедикаментозное лечение

Общие принципы лечения ЯБ включают соблюдение диеты и охранительного режима.

При обострении ЯБ, сопровождающемся выраженными болями в животе, целесообразно назначение постельного режима и диеты, основанной на механическом, термическом и химиче-

ском щажении слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Для ЯБ характерны нарушения процессов утилизации лактозы. В связи с этим показано назначение безмолочной диеты (стол № 4).

Медикаментозное лечение

Назначение медикаментозных препаратов для коррекции гастродуоденальной патологии, описанное в предыдущей главе, полностью соответствует таковому при ЯБ.

Исходя из представленных выше концепций патогенеза ЯБДК, выделяют следующие направления лечения:

- эрадикацию инфекции *H. pylori*;
- подавление желудочной секреции и/или нейтрализацию кислоты в просвете желудка;
- защиту слизистой оболочки от агрессивных влияний и стимуляцию репаративных процессов;
- коррекцию состояния нервной системы и психической сферы.

Целесообразность проведения антихеликобактерного лечения при ЯБ обусловлена следующими факторами:

- у 90–99% больных с дуоденальной язвой ускоряется рубцевание язвенного дефекта;
- эрадикация *H. pylori* приводит к снижению частоты рецидивов ЯБ с 60–100 до 8–10%;
- эрадикация позволяет снизить частоту рецидивов желудочно-кишечного кровотечения при осложненном течении ЯБ.

При первичном обнаружении инфекции *H. pylori* назначают тройную схему лечения на базе ингибиторов протонной помпы или висмута трикалия дицитрата (первая линия лечения). Показаниями к проведению квадротерапии у этой категории больных считают большие или множественные язвы, а также угрозу или наличие желудочно-кишечного кровотечения. Квадротерапия также показана больным ЯБ, если эрадикация в результате первой линии лечения не удалась.

Для профилактики обострений ЯБДК необходим клинико-эндоскопический контроль (на 1-м году после постановки диагноза — 1 раз в 3–4 мес, на 2-м и 3-м — 1 раз в 6 мес, далее каждый год).

При неэффективности эрадикационного лечения для заживления дефектов слизистой оболочки, предотвращения частых рецидивов заболевания (3–4 раза в год) и осложнений ЯБ и сопутствующих заболеваний, требующих применения нестероидных противовоспалительных препаратов, показано поддерживающее назначение антисекреторных препаратов в половинной дозе. Другой вариант — профилактическое лечение «по требованию», в случае возникновения клинических симптомов обострения предусматривающее прием одного из антисекреторных препаратов в полной суточной дозе на протяжении 1–2 нед, а затем в половинной дозе на такой же срок.

Современный подход к лечению ЯБДК у детей позволяет достичь полной репарации язвенного дефекта за 12–15 дней, существенно снижается частота рецидивов заболевания. Клинико-эндоскопическая ремиссия у 63% детей с ЯБДК, получавших адекватное антихеликобактерное лечение, продолжается в среднем 4,5 года. О трансформации течения ЯБ под влиянием современных методов лечения свидетельствует также частота осложнений заболевания, за последние 15 лет снизившаяся вдвое по деформации луковицы двенадцатиперстной кишки, с 8 до 1,8% — по желудочно-кишечным кровотечениям.

Прогноз

Своевременное обнаружение ЯБ у детей, адекватное терапевтическое лечение, регулярное диспансерное наблюдение и профилактика рецидивов позволяют добиться стойкой клинико-эндоскопической ремиссии заболевания в течение многих лет, что значительно повышает качество жизни больных.

Глава 23

Болезни поджелудочной железы

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гипоплазия (код по МКБ-10 Q45.0) и эктопия поджелудочной железы (код по МКБ-10 Q45.8) сопровождаются нарушением экзокринной функции в сочетании с дефектами эндокринной или без них. Характерно раннее присоединение симптомов дефицита жирорастворимых витаминов. Диагностика основана на УЗИ поджелудочной железы, определении активности эластазы в кале, данных копрологического исследования и липидограммы кала. Дополнительные исследования направлены на изучение эндокринной функции.

Синдром Швахмана–Даймонда

Синдром Швахмана–Даймонда — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся недостаточностью поджелудочной железы, нейтропенией, нарушением хемотаксиса нейтрофилов, тромбоцитопенией, метафизарным дизостозом, задержкой физического развития. Распространенность составляет 1:50 000. Выявлен SBDS-ген (*Shwachman–Bodian–Diamond syndrome-gene*), на 7-й хромосоме, в зоне *7q11*, мутации которого приводят к развитию этого заболевания.

Код по МКБ-10

- K86. Другие болезни поджелудочной железы.

Клиническая картина

Манифестация происходит в возрасте 3–5 мес после введения прикорма. Возникают диарея до 4–10 раз в сутки интермиттирующего характера, обильный зловонный жирный стул. Аппетит снижен, быстро развивается дистрофия, возникает задержка физического и нервно-психического развития. Часто обнаруживают деформации скелета, признаки остеопении, сопровождающиеся спонтанными переломами. В периферической крови отмечают нейтропению, нормохромную и нормосидеремическую анемию, тромбоцитопению, сочетающуюся с геморрагическим синдромом. Печень плотная, с острым краем. Дети с синдромом Швахмана–Даймонда подвержены бактериальным инфекциям

дыхательной системы и кожи (бронхитам, пневмонии, абсцессам, псевдофурункулезу, пиодермии).

Некоторые клинические симптомы (гипоплазия поджелудочной железы, стеаторея, патология легких и печени) требуют исключения муковисцидоза. При синдроме Швахмана–Даймонда потовая проба и другие тесты на муковисцидоз отрицательны.

Лечение

Показаны высококалорийная диета с ограничением жиров, богатая белками, с добавлением среднецепочечных триглицеридов, заместительное назначение препаратов поджелудочной железы, своевременное антибактериальное лечение инфекций.

Муковисцидоз

Муковисцидоз — моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена *MBTP* (муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости), характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов, обычно имеющее тяжелое течение и неблагоприятный прогноз.

Код по МКБ-10

• E84. Кистозный фиброз.

Эпидемиология

Муковисцидоз наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Если оба родителя гетерозиготны по аномальному гену *MBTP*, вероятность рождения больного ребенка равна 25% при каждой беременности. Частота случаев муковисцидоза в РФ составляет 1 на 10 000–12 000 новорожденных.

Ген *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)* расположен на длинном плече хромосомы 7 в области *q31*, имеет протяженность около 250 000 пар нуклеотидов и включает 27 экзонов. *CFTR* относят к суперсемейству АТФ-связывающих протеинов. Это трансмембранный белок, расположенный на поверхности большинства эпителиальных клеток, функционирующий как цАМФ-зависимый хлорный канал. *CFTR* участвует также в регуляции других ионных каналов и мембранном транспорте. В настоящее время известно около 1200 мутаций гена *MBTP*, наиболее частая для РФ мутация — Δ*F508*, вторая по частоте — *CFTR dele 2,3*.

Патогенез

Мутации гена *MBTP* в гомозиготном состоянии приводят к нарушению синтеза белка, формирующего хлорный канал в мембранах эпителиальных клеток, обеспечивающий пассивный транспорт ионов хлора. В результате данной патологии экзокринные железы выделяют вязкий секрет с высокой концентрацией электролитов и белка.

Основные по тяжести — поражения бронхолегочной системы и поджелудочной железы. Вовлечение дыхательных путей типично для муковисцидоза, но ранние легочные изменения обычно возникают после 5–7 нед жизни ребенка в виде гипертрофии бронхиальных слизистых желез и гиперплазии бокаловидных клеток. Нарушен механизм самоочищения бронхов, что способствует размножению патогенной микрофлоры и возникновению воспаления — бронхиолитов и бронхитов. Впоследствии развиваются отек слизистой оболочки, вторичный бронхоспазм и уменьшение просвета бронхов, увеличение продукции вязкого бронхиального секрета, прогрессивное ухудшение мукоцилиарного клиренса — возникает порочный круг бронхиальной обструкции.

В патогенезе расстройств ЖКТ главную роль играют секреторные нарушения, в основе содержащие уменьшение водно-электролитного компонента и сгущение панкреатического сока, затруднение оттока и застой, приводящий к расширению выводных протоков, атрофии железистой ткани и развитию фиброза. Развитие указанных изменений в поджелудочной железе происходит постепенно, достигая стадии полного рубцевания к 2–3 годам. Происходит нарушение экскреции ферментов поджелудочной железы (липазы, трипсина и амилазы) в полость кишки.

Наиболее ранний и грозный кишечный симптом — мекониальный илеус (обтурационная непроходимость терминального отдела подвздошной кишки вследствие скопления вязкого мекония), развивающийся из-за панкреатической недостаточности и дисфункций желез тонкой кишки. Мекониальный илеус, согласно опубликованным данным, возникает у 5–15% больных (в среднем у 6,5%), его принято считать признаком тяжелой формы муковисцидоза.

Изменения гепатобилиарной системы, обычно длительно протекающие бессимптомно, отмечают практически у всех больных в разном возрасте.

Классификация

Выделяют 3 формы муковисцидоза:

- смешанную (75–80%);
- преимущественно легочную (15–20%);
- преимущественно кишечную (5%).

Некоторые авторы выделяют также печеночную форму, характеризующуюся циррозом, портальной гипертензией и асцитом, изолированную электролитную (псевдосиндром Барттера), мекониальную непроходимость, атипичные и стертые формы муковисцидоза.

Клиническая картина

Первые симптомы заболевания проявляются на 1-м году жизни, до 6 мес заболевание манифестирует в 60% случаев. В неонатальном периоде муковисцидоз сопровождается признаками ин-

тестинальной обструкции (мекониальный илеус), в ряде случаев перитонитом, связанным с перфорацией кишечной стенки. До 70–80% детей с мекониальным илеусом больны муковисцидозом. Длительная неонатальная желтуха, обнаруживаемая у 50% больных мекониальным илеусом, также может быть первым клиническим признаком муковисцидоза.

У детей грудного возраста отмечают следующие типичные симптомы данного заболевания:

- рецидивирующие или хронические респираторные симптомы (кашель или одышку);
- рецидивирующую или хроническую пневмонию;
- отставание в физическом развитии;
- неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул;
- хроническую диарею;
- выпадение слизистой оболочки прямой кишки;
- затяжную неонатальную желтуху;
- «соленость» кожи;
- дегидратацию при жаркой погоде (вплоть до теплового удара);
- хроническую гипоэлектролитемию;
- данные семейного анамнеза о смерти детей на 1-м году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими симптомами;
- гипопротеинемию, отеки.

В старшем возрасте отмечают задержку физического развития, зловонный жирный стул, частые бактериальные инфекции дыхательных путей, признаки холестаза.

Диагностика

В настоящее время диагноз муковисцидоза основывают на следующих критериях, предложенных *di Sant'Agnese*:

- хронический бронхолегочный процесс;
- характерный кишечный синдром;
- повышенное содержание электролитов в поте;
- семейный анамнез (наличие братьев и сестер, больных муковисцидозом).

Достаточно сочетания любых 2 признаков. Разработаны и предложены для внедрения новые критерии диагностики муковисцидоза, включающие 2 блока:

- один из характерных клинических симптомов, либо случай муковисцидоза в семье, либо положительный результат неонатального скрининга по иммунореактивному трипсину;
- повышенную концентрацию хлоридов пота (>60 ммоль/л), или 2 идентифицированные мутации либо значение разности назальных потенциалов в пределах от –40 до –90 мВ.

Диагноз считают подтвержденным, если имеет место хотя бы один критерий из каждого блока.

Для диагностики муковисцидоза используют ряд методов, различающихся по информативности и трудоемкости. К ним относят определение концентрации натрия и хлора в поте, копрологиче-

ское исследование, диагностику ДНК, измерение разности назальных потенциалов, определение активности эластазы-1 в кале.

Потовая проба

Наиболее надежный и достоверный метод, «золотой стандарт» прижизненной диагностики муковисцидоза — потовая проба. У большинства здоровых детей концентрация натрия и хлора в секрете потовых желез не превышает 40 ммоль/л. Интервал 40–60 ммоль/л считают пограничным, в этом случае потовую пробу следует повторить. Диагностическими при классической методике потового теста по Гибсону и Куку считают значения, превышающие 60 ммоль/л.

Генетическое тестирование

Генетическое тестирование на все возможные мутации, связанные с муковисцидозом, технически невозможно. Если ни одну из 10 наиболее часто встречающихся в данном регионе мутаций обнаружить не удается ни в одной из хромосом пациента, вероятность диагноза муковисцидоза значительно снижается.

Тесты на недостаточность функции поджелудочной железы

Наиболее информативным и доступным следует считать тест на определение эластазы-1 в кале, объективно отражающий степень недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы и не зависящий от проводимого заместительного лечения панкреатическими ферментами. При копрологическом исследовании обнаруживают повышение экскреции нейтрального жира, в липидограмме кала повышена общая экскреция липидов, триглицеридов, в меньшей степени — диглицеридов и фосфолипидов.

Неонатальный скрининг

Концентрации иммунореактивного трипсина в крови новорожденных, страдающих муковисцидозом, в 5–10 раз превосходят содержание иммунореактивного трипсина у здоровых детей данного возраста. Для измерения его концентрации высушенные пятна крови новорожденных исследуют с помощью радиоиммунного или ферментосвязанного анализа (*ELISA* или ФСА) на 5-й и 21-й день жизни.

Лечение

Цели лечения

Лечение муковисцидоза направлено:

- на обеспечение адекватной эвакуации вязкой мокроты из дыхательных путей;
- борьбу с инфекцией дыхательных путей;
- компенсацию панкреатической недостаточности и обеспечение хорошего физического развития.

Немедикаментозное лечение

Показана высококалорийная диета, богатая белками, с умеренным ограничением жиров, добавлением среднецепочечных триглицеридов. В раннем возрасте предпочтительно грудное вскармливание. Детям часто необходим дополнительный прием хлорида натрия, особенно в жаркое время года или при потере жидкости (гипертермия, диарея, тахипноэ, повышенное потоотделение).

Медикаментозное лечение

Используют **муколитики**. Для коррекции ферментативной недостаточности поджелудочной железы назначают **микрокапсулированные панкреатические ферменты** (креон 10 000▲, креон 25 000▲, креон 40 000▲). По рекомендациям ВОЗ, начальная доза препаратов составляет 500–1000 ЕД липазы на 1 кг массы тела в каждое кормление. Детям грудного возраста показано назначение 2500–3300 ЕД на 120 мл молока или молочной смеси, что примерно соответствует 400–800 ЕД липазы на 1 г жира в питании детей старшего возраста. Адекватную дозу ферментных препаратов подбирают индивидуально.

Частое развитие дефицита жирорастворимых витаминов требует дополнительного введения в следующих дозах: витамин А — 5–10 000 МЕ, витамин D — 400–2000 МЕ, витамин Е — 25 мг/сут детям до 6 мес, витамин К — 2–5 мг/сут. Проводят коррекцию синдрома холестаза, антибактериальное лечение при первых признаках обострения бронхолегочного процесса с учетом вида и чувствительности выделяемой из бронхиального секрета микрофлоры.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ У ДЕТЕЙ

ХП — воспалительный процесс в поджелудочной железе с фазово-прогрессирующим течением, очаговыми или диффузными деструктивными и дегенеративными изменениями ацинарной ткани, протоковой системы, развитием функциональной недостаточности различной степени выраженности и последующим снижением внешней и внутренней секреторных функций.

Код по МКБ-10

- К86.1. Другие хронические панкреатиты.

Эпидемиология

У больных раннего возраста относительно чаще диагностируют пороки развития поджелудочной железы, у старших — острые и хронические панкреатиты. Данные о встречаемости ХП у детей в структуре заболеваний органов пищеварения по результа-

там специализированных педиатрических лечебных учреждений крайне разноречивы и составляют от 5 до 25% всех больных с гастроэнтерологической патологией.

Профилактика

Первичная профилактика ХП направлена на предотвращение панкреатита у детей из группы высокого риска (часто болеющие дети, дети из социально неблагополучных семей с несоблюдением принципов рационального питания; пациенты, перенесшие инфекционные заболевания; больные с гастроэнтерологической патологией и др.). **Вторичная профилактика** заключается в своевременном противорецидивном и восстановительном лечении.

Классификация

По этиологии:
• первичный;
• вторичный.
По клиническому варианту:
• рецидивирующий болевой;
• латентный.
По периоду заболевания:
• обострение;
• стихание обострения;
• ремиссия.
По тяжести течения:
• легкое;
• среднетяжелое;
• тяжелое.
По типу панкреатической секреции:
• гиперсекреторный;
• гипосекреторный;
• обструктивный.
По нарушению инкреторной функции:
• гиперинсулизм;
• гипофункция инсулярного аппарата.
По морфологическому варианту:
• интерстициальный (отечный);
• паренхиматозный;
• кистозный;
• кальцифицирующий.
Осложнения:
• псевдокисты;
• кальцификаты;
• левосторонний плеврит;
• асцит;
• абсцесс;

- свищи;
- кровотечение;
- холестаз;
- тромбофлебит селезеночной вены;
- сахарный диабет.

Этиология

ХП у детей имеет полиэтиологическую природу. Ведущей этиологической причиной считают болезни двенадцатиперстной кишки (41,8%), желчевыводящих путей (41,3%), реже — патологию кишечника, аномалии развития поджелудочной железы, травмы живота. Сопутствующие факторы: бактериально-вирусные инфекции и гельминтозы. Системные заболевания соединительной ткани, болезни дыхания, эндокринных органов (гиперлипидемии, чаще I и V типа; гиперпаратиреоидизм, гиперкальциемия, гипотиреоз), хроническая почечная недостаточность и другие состояния могут способствовать развитию панкреатита. Доказано токсическое действие некоторых лекарственных препаратов на ацинарную ткань, приводящее к развитию лекарственного панкреатита (ГК, сульфаниламиды, цитостатики, фуросемид, метронидазол, нестероидные противовоспалительные препараты и др.). Необратимые изменения поджелудочной железы могут наступить вследствие употребления алкогольсодержащих напитков и других токсических веществ.

Генетические и врожденные факторы также могут стать причиной развития выраженных морфологических изменений в поджелудочной железе при наследственном панкреатите, муковисцидозе, синдроме Швахмана–Даймонда, изолированном дефиците панкреатических ферментов.

Частота наследственного панкреатита среди других этиологических форм составляет от 3 до 5%, наследование происходит по аутосомно-доминантному типу. Развитие заболевания обусловлено генной мутацией панкреатических ферментов (трипсиногена и трипсина). Мутация гена катионического трипсиногена *R117H* приводит к потере контроля над активацией протеолитических ферментов в поджелудочной железе. Клиническая симптоматика наследственного панкреатита формируется в 3–5 лет, с развития выраженной панкреатической недостаточности. При УЗИ диагностируют кальцифицирующий панкреатит.

У большинства детей ХП развивается вторично (86%), как первичное заболевание встречается гораздо реже — у 14% больных.

Патогенез

Для понимания механизма развития патологического процесса в поджелудочной железе все факторы следует разделить на 2 группы:

- факторы, вызывающие затруднение оттока панкреатического сока и приводящие к протоковой гипертензии;
- факторы, способствующие непосредственному первичному поражению ацинарных клеток железы.

Выделение ведущего этиологического момента необходимо для обоснованного назначения лечебных мероприятий.

Основное звено механизма развития большинства форм ХП — активация панкреатических ферментов в протоках и паренхиме железы. В каскаде патологических реакций особое место принадлежит протеолитическим ферментам (трипсину, хемотрипсину и др.) и реже — липолитическим энзимам (фосфолипазе А). Процесс аутолиза приводит к отеку, деструкции ацинарных клеток, инфильтрации, при рецидивировании — к склерозированию и фиброзу железы с развитием секреторной недостаточности. Благодаря мощным ингибиторным системам патологический процесс в железе может ограничиться интерстициальным отеком без развития некроза, что чаще отмечают в детском возрасте. Нередко ХП у детей — исход ранее перенесенного острого панкреатита.

Переход в хронические формы может быть субклиническим, в дальнейшем приводящим к осложнениям (киста, изменения протоковой системы и др.).

В генезе ХП важную роль играют и медиаторы воспаления. К противовоспалительным цитокинам относят интерлейкины 1, 6, 8, фактор некроза опухоли, фактор агрегации тромбоцитов. При этом продукция цитокинов не зависит от причины панкреатита. Активация цитокиновых реакций оказывает повреждающее действие на ациноциты поджелудочной железы.

Клиническая картина

Клиническая картина ХП у детей вариабельна и зависит от давности заболевания, формы и стадии развития болезни, степени расстройства внешне- и внутрисекреторной функций железы, наличия сопутствующей патологии других органов. Несмотря на многообразие клинических симптомов панкреатита, ведущим синдромом считают болевой.

Характерны приступообразные боли в верхней половине живота, эпигастральной области (77%), правом и левом подреберьях (58%). У 10% детей боли ноющие, усиливаются после приема пищи и во второй половине дня, чаще обусловлены нарушением диеты (грубая, жирная, жареная, сладкая, холодная пища, газированные напитки), значительной физической нагрузкой и вирусными заболеваниями. Болевые кризы продолжаются от 1 до 2–3 ч, реже 4–5 ч или до нескольких суток. Отмечают иррадиацию болей в спину, левую и правую половину грудной клетки, иногда ощущения приобретают опоясывающий характер (56%).

Приступ, как правило, ослабевает в положении сидя при наклоне туловища вперед в коленно-локтевом положении.

Другая группа симптомов ХП — диспепсические расстройства. Наиболее типичны снижение аппетита (78%), рвота, возникающая на высоте болевого криза, тошнота, отрыжка, изжога, метеоризм. Нередко бывают запоры (38%) или разжижение стула (24%). В период манифестации болезни у 30% больных отмечают снижение массы тела от 5 до 10 кг.

Обычно заболевание сопровождается астеновегетативным синдромом: больные жалуются на утомляемость, головную боль, эмоциональную лабильность, раздражительность.

В период обострения панкреатита определяют отчетливую болезненность в области проекции головки, тела или хвоста поджелудочной железы. Для детей характерна разлитая болезненность одновременно в нескольких зонах: эпигастральной, правом и левом подреберье, в проекции двенадцатиперстной кишки. Регистрируют патологические симптомы Кача, Мейо–Робсона, обнаруживают пузырные симптомы, умеренное увеличение размеров печени. Особенности клинических симптомов обусловлены тяжестью ХП.

Диагностика

Клиническое обследование

Анамнез предусматривает анализ особенностей развития ребенка в разные периоды жизни, характер питания, наследственность, сроки возникновения ранних симптомов заболевания.

Следует оценить трофический статус больного, клинические симптомы болезни, характер стула.

Лабораторная диагностика

- Биохимический анализ крови:
  - активность амилазы, липазы, трипсина сыворотки крови;
  - содержание креатинина, мочевины, глюкозы и кальция;
  - активность трансаминаз, ЩФ, γ-глутамилтранспептидазы, концентрация белков острой фазы воспаления;
  - содержание инсулина, С-пептида, глюкагона.
- Клинический анализ крови.
- Клинический анализ мочи (активность амилазы, липазы, глюкозы).

Повышение концентрации амилазы, липазы, трипсина и его ингибиторов в сыворотке крови, а также амилазы, липазы в моче отражает активность воспалительного процесса в поджелудочной железе и свидетельствует о панкреатите. Амилаза входит в группу индикаторных ферментов. Определение активности амилазы в моче — информативный и удобный скрининг-тест. Длительно регистрируемое повышение активности амилазы в моче даже на

фоне нормальной концентрации фермента в крови может свидетельствовать об осложненном течении хронического панкреатита или формировании ложной кисты. При остром панкреатите содержание амилазы в крови и моче увеличивается в 10 раз и более. Частота обнаружения гиперферментемии зависит от фазы болезни и сроков поступления пациента в стационар. Информативно исследование изоферментов амилазы, особенно при нормальной общей амилазной активности.

Доказана высокая диагностическая информативность исследования активности эластазы в крови, повышающейся раньше и сохраняющейся дольше, чем изменения активности других панкреатических ферментов.

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы при микроскопическом исследовании фекального мазка характеризуется увеличением содержания нейтрального жира (стеаторея) и непереваренных мышечных волокон (креаторея). При легкой степени поражения поджелудочной железы копрограмма может быть не изменена.

В настоящее время широко распространено определение фекальной эластазы-1, включенное в группу стандартных методов исследования поджелудочной железы. Эластаза-1 не разрушается при пассаже через кишечник, на данный показатель не влияет прием панкреатических ферментов. Иммуноферментный метод диагностики эластазы-1 информативен, высокоспецифичен (93%) и позволяет оценить степень нарушения внешнесекреторной функции. Содержание эластазы-1 в норме составляет 200–550 мкг/г кала, при умеренной экзокринной недостаточности — 100–200 мкг/г, при тяжелой степени — менее 100 мкг/г.

Инструментальные методы

К инструментальным методам исследования поджелудочной железы относят трансабдоминальное УЗИ, эндоскопическую ультрасонографию, КТ и МРТ, эндоскопическую ретроградную панкреатохолангиографию. Не утратили своего значения обзорная рентгенография брюшной полости (диагностика кальцинатов в проекции поджелудочной железы) и рентгеноконтрастное исследование верхних отделов ЖКТ — один из этапов оценки анатомо-топографических взаимоотношений органов гастродуоденохоледохопанкреатического комплекса.

Основные показания к КТ и магнитно-резонансной холангиопанкреатографии: осложненное течение ХП, подозрение на объемный процесс в поджелудочной железе и смежных органах пищеварения.

Дифференциальная диагностика

Необходимый и сложный этап диагностики ХП у детей — исключение ряда заболеваний, протекающих со сходными симптомами: муковисцидоза, эрозивно-язвенных поражений желудка

и двенадцатиперстной кишки, болезней желчевыводящих путей (холелитиаз, холангиты, аномалии развития). Трудности возникают при дифференциальной диагностике с болезнями тонкой кишки, при выраженном синдроме мальабсорбции (целиакия, дисахаридазная недостаточность, хронический энтерит и др.).

Пример формулировки диагноза

Хронический панкреатит, первичный, болевая форма, обострение, тяжелое течение. Осложнения: псевдокисты, левосторонний плеврит. Сопутствующий диагноз: хронический гастродуоденит, обострение.

Показания к консультации других специалистов

При тяжелом состоянии больного ХП, упорном болевом абдоминальном синдроме, развитии осложнений показана консультация детского хирурга, эндокринолога. Наличие объемного процесса в железе требует консультации детского онколога. Для подтверждения наследственного характера панкреатита рекомендована консультация генетика.

При сопутствующих заболеваниях других органов и систем необходима консультация врачей соответствующих специальностей (пульмонолога, эндокринолога, нефролога, невролога и др.).

Лечение

Цель лечения

Создание функционального покоя для поджелудочной железы, купирование болевого синдрома, ингибирование панкреатической секреции, предотвращение развития осложнений.

Показания к госпитализации

Манифестацию и обострение ХП следует считать показаниями для госпитализации.

Немедикаментозное лечение

Основные принципы лечения ХП предусматривают обязательное назначение лечебного питания с пониженным содержанием жира и физиологической нормой белка для обеспечения функционального покоя поджелудочной железы.

Лечебное питание при ХП основано на механическом, термическом и химическом щажении поджелудочной железы, подавлении гиперферментемии, уменьшении застоя в протоках и двенадцатиперстной кишке, уменьшении рефлекторной возбудимости желчного пузыря.

К настоящему времени разработана концепция нутритивной поддержки при панкреатите, пересмотрено отношение к продол-

жительности «голодной» диеты, ПП и ЭП. Доказано, что голодание усиливает темпы липолиза, провоцирует гипо- и диспротеинемию, метаболический ацидоз, усугубляет дегенеративные изменения в поджелудочной железе.

Нутритивная поддержка предусматривает полноценное кормление с частичным или полным ПП и ЭП. Основная цель метода — обеспечение организма высокоэнергетическими веществами (углеводами, липидами), пластическим материалом (аминокислотами), а также коррекция метаболических расстройств и восстановление трофологического статуса больного. Ранние ПП и ЭП ускоряют репаративные процессы в ЖКТ. Алгоритм нутритивной поддержки корректируют с учетом состояния больного, показана диета № 5.

При тяжелом течении ХП назначают полное ПП — единственный способ белково-энергетической нутритивной поддержки в подобной ситуации. Современные препараты для ПП позволяют нормализовать азотистый, энергетический и водно-солевой обмен; в их состав входят донаторы пластического материала для синтеза белка (растворы аминокислот), растворы углеводов (мальтодекстроза) и жировые эмульсии, способствующие иммобилизации циркулирующей в крови панкреатической липазы и восполнению дефицита незаменимых ω-3 и ω-6 жирных кислот.

Растворы аминокислот (аминостерил КЕ♠, аминосол-Нео♠, полиамин♠) вводят в/в, у детей суточная потребность в белках составляет 2–4 г/кг. Назначают раствор аминосола-Нео♠ в дозе 600 ккал в/в капельно со скоростью 20–40 в минуту, 500–1000 мл/сут, новорожденным с массой тела до 5 кг — 100–200 мл/сут, детям с массой тела более 5 кг — 1000 мл/сут.

Жировые эмульсии интралипид♠ или липофундин МСТ/ЛСТ 10%♠ 10–20% должны составлять 5–10% калорийности питания. В/в назначают 10% раствор липофундина МСТ/ЛСТ 10%♠ капельно, вводят со скоростью 20–30 в минуту из расчета 1–2 г/кг в сутки (10–20 мл/кг в сутки), 20% раствор по 5–10 мл/кг в сутки, максимальная суточная доза составляет 4 г/кг.

Глюкоза обеспечивает основную калорийность смесей для ПП. У детей 1-го года жизни суточная потребность в глюкозе достигает 25–30 г/кг в сутки. В растворы для ПП также входят вода, электролиты, минеральные вещества и витамины. Эффективность ПП оценивают по стабилизации массы тела ребенка, повышению содержания сывороточного альбумина, уровня гемоглобина и восстановлению моторики ЖКТ.

При стихании болевого синдрома и диспепсических расстройств ребенка переводят на ЭП через назогастральный зонд (установленный в тощей кишке) или прием смесей через рот. При сохранении основных функций ЖКТ предпочтение отдают раннему ЭП, имеющему ряд преимуществ. Если при ПП ЖКТ выключен из пищеварения, что ведет к снижению содержания пищеварительных ферментов и прекращению их активной циркуляции в

системе «тонкая кишка–кровь–ткань», то при ЭП темпы поступления питательных веществ в клетку регулируют механизмы, поддерживающие гомеостаз.

При панкреатите детям назначают смеси «Нутриэн», «Нутризон», «Пентамен» и др. Жиры смесей представлены триглицеридами, содержащими жирные среднецепочечные кислоты, легко гидролизующиеся панкреатической липазой и всасывающиеся в кровеносных сосудах воротной вены, минуя лимфатическую систему. Жирные среднецепочечные кислоты в составе смеси для ЭП уменьшают осмолярность, увеличивают абсорбцию макронутриентов, уменьшают объем стула. Специализированные смеси можно применять в виде коктейлей или напитков (второй завтрак или полдник).

Медикаментозное лечение

Важнейшее значение в острый период панкреатита придают ликвидации болевого синдрома, для чего чаще всего используют сочетание **анальгетиков** и **спазмолитиков**. Метамизол натрия назначают внутрь детям 2–3 лет по 50–100 мг; 4–5 лет — 100–200 мг; 6–7 лет — 200 мг; 8–14 лет — 250–300 мг 2–3 раза в сутки, в/м или в/в 50% раствор по 0,1–0,2 мл/10 кг, но не более 2 г/сут. Парацетамол внутрь детям 6–12 мес назначают по 0,0025–0,05 г; 2–5 лет — 0,1–0,15 г; 6–12 лет — 0,15–0,25 г 2–3 раза в сутки; старше 12 лет — 0,5 г 2–3 раза в сутки. Папаверин назначают внутрь, п/к, в/м и в/в, детям от 6 мес до 1 года — по 10 мг; 1–2 лет — 20 мг; 3–4 года — 30 мг; 5–6 лет — 40 мг; 7–10 лет — 50 мг; 10–14 лет — 100–200 мг/сут. Дротаверин дают внутрь детям 1–6 лет по 0,001–0,02 г 1–2 раза в сутки, 6–12 лет — 0,02 г 1–2 раза в сутки. В/м или в/в вводят 2% раствор препарата детям 1–4 года по 0,5 мл; 5–6 лет — 0,75 мл; 7–9 лет — 1,0 мл; 10–14 лет — 1,5 мл 1–3 раза в сутки.

В целях уменьшения болевого синдрома применяют также **М-холиноблокаторы**. Платифиллин выписывают внутрь, п/к, в/м по 0,2–3 мг на прием в зависимости от возраста; высшая разовая доза составляет 0,01 г, суточная — 0,03 г. Гиосцина бутилбромид назначают внутрь детям младше 6 лет — по 10 мг 3–5 раз в сутки, старше 6 лет — 1–20 мг 3–5 раз в сутки п/к, в/м или в/в; детям младше 3 лет по 5 мг 3–4 раза в сутки; 3–6 лет — 10 мг 3–4 раза в сутки; старше 6 лет — 20 мг 3 раза в сутки.

Для создания функционального покоя поджелудочной железы и подавления желудочной секреции используют антисекреторные средства: **селективные блокаторы H_2-рецепторов гистамина**, **ингибиторы протонной помпы**. Эти препараты показаны 1–2 раза в сутки или однократно на ночь в течение 2–3 нед. Ранитидин детям назначают внутрь, внутримышечно или внутривенно по 2–8 мг/кг 2–3 раза в сутки (не более 300 мг/сут) в течение 14–21 дня. Фамотидин дают внутрь детям до 7 лет по 20 мг/сут; старше 7 лет — 20–40 мг/сут в течение 14–21 дня. Омепразол

назначают внутрь или внутривенно по 20 мг/сут, в течение 7–10 дней.

Коррекции моторной функции желудка, двенадцатиперстной кишки, желчевыводящих путей достигают посредством назначения лекарственных **средств, нормализующих эвакуаторную деятельность**. Домперидон внутрь детям старше 5 лет назначают по 5 мг 2 раза в сутки, старше 10 лет — 10 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней. Цизаприд® внутрь детям до 1 года назначают по 1–2 мг 2 раза в сутки; 1–5 лет — 2,5 мг; 6–12 лет — 5 мг; старше 12 лет — 5–10 мг 3 раза в сутки в течение 7–14 дней.

Основной **препарат, применяемый для ингибирования панкреатической гиперферментемии** в период обострения панкреатита, — октреотид, аналог эндогенного соматостатина. Введение октреотида быстро купирует болевой синдром, значительно тормозит секрецию поджелудочной железы, желудка, печени, тонкой кишки, ингибирует моторику ЖКТ, снижает внутрипротоковую гипертензию, подавляет секрецию биологически активных веществ (секретина, холецистокинина, панкреозимина, соляной кислоты, пепсина). Противовоспалительное действие октреотида связано со стабилизацией клеточных мембран, с блокадой цитокиногенеза, продукции простагландинов. Длительность действия препарата составляет 10–12 ч, вводят п/к и в/в, детям до 7 лет назначают 25–50 мкг, старше 7 лет — 50–100 мкг 2–3 раза в сутки в течение 5–10 дней.

Для купирования интенсивного болевого синдрома широко используют **панкреатические ферменты**, обезболивающее действие которых обусловлено тем, что при поступлении протеолитических ферментов (трипсина) в двенадцатиперстную кишку происходит торможение секреции секретина и холецистокинина, ингибирование панкреатической секреции, снижение давления в протоках и паренхиме железы, уменьшение интенсивности боли.

Заместительная ферментная терапия ХП направлена на устранение нарушений переваривания жиров, белков и углеводов. В педиатрической практике предпочтение отдают ферментным препаратам, устойчивым к действию соляной кислоты за счет кислотоустойчивой оболочки, обладающим активностью липазы не менее 25 000 ЕД на прием, имеющим оптимум действия в диапазоне pH 5,0–7,0, равномерно и быстро перемешивающимся с пищей, включающим микрокапсулы не более 2 мм в диаметре, быстро высвобождающим ферменты в двенадцатиперстной кишке. Наиболее эффективны микрогранулированные ферменты креон 10 000♠ и панцитрат♠.

Ферментные препараты, допущенные к применению у детей разного возраста, — креон 10 000♠ и креон 25 000♠. Дозу ферментов подбирают индивидуально до получения терапевтического эффекта с учетом динамики клинико-лабораторных показателей. По достижении ремиссии больного переводят на поддерживающее лечение панкреатическими ферментами. Креон

10 000♠ (2500–3333 ЕД липазы) назначают внутрь детям до 1 года на каждые 120 мл грудного молока или молочной смеси — 1/4–1/3 капсулы, максимальная доза не должна превышать 10 000 ЕД на 1 кг массы тела в сутки, детям старше 1 года и взрослым — 1–2 капсулы на прием пищи, 1/2–1 капсула при легкой закуске, максимальная доза не более 15 000–20 000 ЕД на 1 кг массы тела в сутки. Панкреатин внутрь детям младше 1 года назначают по 0,1–0,15 г; 1–2 года — 0,2 г; 3–4 года — 0,25 г; 5–6 лет — 0,3 г; 7–9 лет — 0,4 г; 10–14 лет — 0,5 г 3–6 раз в сутки.

Доказано, что при введении любого экзогенного фермента в двенадцатиперстную кишку по механизму обратной связи происходят блокирование выработки собственных панкреатических ферментов, уменьшение секреции поджелудочной железы, снижение внутрипротокового давления и стихание болевого синдрома. Критериями адекватной дозы пищеварительных ферментов считают увеличение массы тела ребенка, уменьшение метеоризма, нормализацию стула и показателей копрограммы.

Для достижения максимального терапевтического эффекта заместительного лечения показано назначение **антацидных препаратов**, подавляющих действие соляной кислоты желудочного сока. Целесообразно использовать невсасывающиеся антациды, содержащие соединения алюминия и магния (алмагель♠, маалокс♠, фосфалюгель♠). Применение кальция карбоната и магния оксида считают нецелесообразным, данные препараты могут усугублять стеаторею. Алюминия фосфат внутрь детям до 6 мес назначают по 4 г (1/4 пакетика или 1 чайная ложка) до 6 раз в сутки, после 6 мес — 8 г (1/2 пакетика или 2 чайные ложки) до 4 раз в сутки, детям старше 6 лет — 16–32 г (1–2 пакетика) 2–3 раза в сутки, через 1 ч после еды в течение 14–21 дня. Алюминия гидроксид♠ внутрь детям младше 7 лет назначают по 5 мл 3 раза в сутки, старше 7 лет — 10–15 мл 3 раза в сутки (через 1 ч после еды и на ночь).

При выраженном обострении ХП больному вводят реополиглюкин♠, глюкозо-солевые растворы, 10–20% раствор альбумина, свежезамороженную плазму. Альбумин применяют в виде 10% раствора, вводят в/в капельно по 100 мл/сут, всего 3–5 введений. Свежезамороженную плазму применяют в/в капельно по 100–200 мл/сут, всего 3–5 введений. Антибактериальное лечение показано для предупреждения вторичного инфицирования, при угрозе формирования кист, свищей, перитонита и развития других осложнений. Амоксициллин/клавулановая кислота детям младше 1 года назначают внутрь по 0,187–0,234 г; 1–7 лет — 0,375–0,468 г; 7–14 лет — 0,750–0,936 г за 3 приема, в/в в возрасте от 1 мес до 12 лет вводят по 90 мг/кг массы тела в сутки, старше 12 лет — 3,6–4,8 г/сут на введение. Цефотаксим применяют в/м и в/в по 50–100 мг/кг в сутки за 2–4 введения.

При внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы патогенетически обоснована коррекция содержания жи-

рорастворимых витаминов (A, D, E, K), а также витамина C и группы B. Эффективность лечения ХП оценивают по динамике болевого и диспепсического синдромов, нормализации активности ферментов в крови и моче, показателей копрограммы, содержания фекальной эластазы и увеличению массы тела ребенка.

Хирургическое лечение

При аномалиях развития органов гастродуоденохоледохопанкреатической зоны, деструктивном панкреатите и различных осложнениях ХП показано хирургическое лечение.

Дальнейшее ведение

Состояние больных с ХП необходимо длительно мониторировать, продолжительность наблюдения зависит от формы панкреатита, течения и степени нарушения внешне- и внутрисекреторной функции. Важный фактор комплексного лечения ХП — санаторно-курортное лечение, в том числе на бальнеологических курортах.

Прогноз

У детей комплексное лечение панкреатита позволяет добиться стабилизации процесса и компенсации нарушенных функций ЖКТ. У части больных при тяжелом течении болезни на фоне аномалий двенадцатиперстной кишки, желчных путей, структуры поджелудочной железы, наследственном характере патологии, развитии осложнений прогноз менее благоприятен. Добиться успешных результатов лечения можно при правильной организации реабилитации больных, что предупреждает прогрессирование ХП, улучшает качество жизни и медико-социальную адаптацию ребенка.

Глава 24

Воспалительные заболевания кишечника

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — группа заболеваний, характеризующихся неспецифическим иммунным воспалением стенки кишки, поверхностным или трансмуральным.

В настоящее время в группу ВЗК входят:

- язвенный колит (ЯК);
- БК;
- недифференцируемый колит.

ЯК — хроническое заболевание, при котором диффузное воспаление, локализованное в пределах слизистой оболочки (реже проникающее в подслизистый слой), поражает только толстую кишку на разном протяжении.

БК (гранулематоз кишечника, терминальный илеит) — хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся трансмуральным гранулематозным воспалением с сегментарным поражением разных отделов ЖКТ.

Эпидемиология, этиопатогенез, клиническая картина этих заболеваний имеют много общих черт, в связи с чем на ранних стадиях бывает трудно верифицировать диагноз. В таких случаях правомочна формулировка «недифференцируемый колит», подразумевающая хроническое заболевание кишечника, имеющее черты, характерные как для язвенного колита, так и для БК.

Коды по МКБ-10

В классе XI «Болезни органов пищеварения» выделен блок К50–К52 «Неинфекционный энтерит и колит», куда включены различные варианты ВЗК.

- К50. Болезнь Крона (регионарный энтерит).
- К51. Язвенный колит.
- К52.9. Неинфекционный гастроэнтерит и колит неуточненный.

Эпидемиология

Распространенность ЯК составляет 30–240, БК — 10–150 на 100 000 населения, эти заболевания постоянно «молодеют». В Германии ВЗК страдают около 200 000 человек, из них 60 000

приходится на детей и подростков; ежегодно регистрируют около 800 новых случаев ВЗК в педиатрической практике [Беренс Р., Будерус С., 2005].

Распространенность ВЗК по РФ в целом неизвестна. Первые эпидемиологические данные, собранные в Московской области, свидетельствуют, что распространенность заболевания в европейской части РФ соответствует средним показателям, полученным в Центральной Европе (Белоусова Е.А., 2002). Распространенность ЯК составляет 22,3, а БК — 3,5 случая на 100 000 населения. Показатели, регистрируемые в РФ, отличаются от других стран крайне негативными тенденциями, в том числе преобладанием тяжелых форм ВЗК с высокой летальностью (в 3 раза выше, чем в большинстве стран), поздней диагностикой заболеваний (диагноз ЯК лишь в 25% случаев устанавливают в течение первого года болезни), большим числом осложненных форм ВЗК. При поздней диагностике опасные для жизни осложнения развиваются в 29% случаев. При установлении диагноза БК в течение 3 лет от манифестации частота осложнений составляет 55%, при более поздней диагностике — 100% случаев имеют осложненное течение.

Профилактика

Причины развития ВЗК до сих пор неизвестны, в связи с чем специфические профилактические меры не разработаны. Профилактические мероприятия направлены на пропаганду здорового образа жизни, борьбу с вредными привычками, профилактику стрессов и внедрение рационального питания с употреблением достаточного количества пищевых волокон и эссенциальных веществ.

Скрининг

Скрининг ВЗК заключается в регулярных осмотрах лиц, имеющих отягощенный наследственный анамнез по ВЗК, и проведение у них генетических исследований.

Классификация

На Всемирном конгрессе гастроэнтерологов (Монреаль, 2005) были приняты международная классификация БК (табл. 24.1), заменившая Венскую классификацию, и международная классификация ЯК (табл. 24.2).

Этиология и патогенез

Этиология ВЗК окончательно не изучена. По современным представлениям, ВЗК — многофакторные заболевания, в патогенезе возможно влияние генетической предрасположенности,

Таблица 24.1. Международная классификация болезни Крона (Монреальский Всемирный конгресс гастроэнтерологов, 2005)

Критерий	Индекс	Пояснение
Возраст манифестации (*age at diagnosis*)	A1	Младше 16 лет
	A2	От 17 до 40 лет
	A3	Старше 40 лет
Локализация (*location*)	L1	Илеит
	L2	Колит
	L3	Илеоколит
	L4	Изолированное поражение верхних отделов ЖКТ*
Течение (*behaviour*)	B1	Нестенозирующее, непенетрирующее (воспалительное)
	B2	Стенозирующее
	B3	Пенетрирующее
	p	Перианальное поражение**

*L4 может быть самостоятельным либо сочетанным с L1–L3 (поражение верхних и нижних отделов ЖКТ).
**Индекс «p», дополнительный по отношению к B1–B3, вводят при поражении перианальной зоны.

Таблица 24.2. Международная классификация язвенного колита (Монреальский Всемирный конгресс гастроэнтерологов, 2005)

Критерий	Индекс	Расшифровка	Пояснение
Распространенность (*extent*)	E1	Язвенный проктит	Поражение дистальнее ректосигмоидного перехода
	E2	Левосторонний (дистальный) язвенный колит	Поражение дистальнее селезеночного угла
	E3	Распространенный язвенный колит (панколит)	Поражена вся толстая кишка (воспаление проксимальнее селезеночного угла)
Тяжесть (*severity*)	S0	Клиническая ремиссия	Симптомы отсутствуют
	S1	Легкий	Стул 4 раза в сутки и реже (с примесью крови или без нее); отсутствуют какие-либо системные симптомы; нормальная концентрация белков острой фазы
	S2	Среднетяжелый	Стул более 4 раз в сутки и минимальные симптомы системной интоксикации
	S3	Тяжелый	Частота стула — 6 раз в сутки и более с примесью крови; частота пульса — 90 в минуту и более; температура тела — 37,5 °C и более; гемоглобин — 105 г/л и менее; СОЭ — 30 мм/ч и более

нарушений иммунорегуляции и аутоиммунного компонента. В основе патологии лежат повреждения иммунных механизмов, но антигены, провоцирующие эти изменения, не идентифицированы. На роль таких агентов могут претендовать бактериальные антигены и их токсины, аутоантигены. Вторичные эффекторные механизмы приводят к извращению иммунного ответа организма на антигенную стимуляцию и развитию неспецифического иммунного воспаления в стенке или слизистой оболочке кишки. Существенную роль играет генетически обусловленная повышенная проницаемость кишечной стенки, приводящая к снижению функции кишечного барьера для бактерий и токсинов.

Нарушение иммунного ответа выражено в селективной активации различных субпопуляций Т-лимфоцитов и изменении функций макрофагов, что приводит к выбросу медиаторов воспаления (эйкозаноидов, факторов активации тромбоцитов, гистамина, кининов, цитокинов, активных форм кислорода) и деструкции ткани.

Клиническая картина

Клинические симптомы ВЗК могут быть сгруппированы в несколько основных синдромов:

- кишечный синдром;
- синдром внекишечных изменений;
- синдром эндотоксемии;

Кишечный синдром

Примесь крови в стуле отмечают у 95–100% больных ЯК. При БК видимая кровь в каловых массах необязательна, особенно при высоком расположении очага в правых отделах толстой и тонкой кишки. Количество крови может быть различным — от прожилок до профузных кишечных кровотечений.

Диарею отмечают у 60–65% больных ВЗК; частота стула колеблется от 2–4 до 8 раз в сутки и более. Диарея характерна для распространенных форм ЯК, интенсивность зависит от протяженности поражения. Наиболее выражен диарейный синдром при поражении правых отделов толстой кишки (тотальный или субтотальный колит). При левосторонних формах диарея выражена умеренно. При БК диарея встречается у большинства больных с поражением толстой и/или тонкой кишки.

Тенезмы — ложные позывы на дефекацию с выделением крови, слизи и гноя («ректальный плевок») практически без каловых масс, характерны для ЯК и свидетельствуют о высокой активности воспаления в прямой кишке.

Жидкий стул и/или тенезмы возникают при ВЗК преимущественно в ночное время, что характерно для органических, но не функциональных поражений толстой кишки.

Запор (обычно в сочетании с тенезмами) характерен для ограниченных дистальных форм ЯК и обусловлен спазмом кишечного сегмента, лежащего выше зоны поражения.

Боль в животе — типичный симптом БК, для ЯК нетипичный. При ЯК эпизодически могут возникать спастические боли, связанные с дефекацией.

Синдром внекишечных изменений

Внекишечные системные нарушения характерны как для ЯК, так и для БК, встречаются в 5–20% случаев и обычно сопровождаются тяжелыми формами заболеваний. Все внекишечные симптомы условно можно разделить на 2 группы:

- иммунного (аутоиммунного) происхождения;
- обусловленные другими причинами (синдром мальабсорбции и его последствия, длительный воспалительный процесс, нарушение гемокоагуляции; табл. 24.3).

Таблица 24.3. Системные признаки воспалительных заболеваний кишечника (Белоусова Е.А., 2002)

Симптомы	Часто встречающиеся (5–20%)	Редко встречающиеся (<5%)
Связанные с активностью	Афтозный стоматит. Узловатая эритема. Артриты. Поражение глаз. Тромбозы и тромбоэмболии	Гангренозная пиодермия
Не связанные с активностью	Сакроилеит. Псориаз	Ревматоидный артрит. Анкилозирующий спондилоартрит. Склерозирующий холангит. Холангиогенная карцинома
Последствия мальабсорбции, воспаления и др.	Стеатогепатит. Остеопороз. Анемия. Желчнокаменная болезнь	Амилоидоз

Синдром эндотоксемии

Эндотоксемия обусловлена высокой активностью воспалительного процесса и нарушением барьерной функции кишечника. Основные симптомы: общая интоксикация, фебрильная лихорадка, тахикардия, анемия, увеличение СОЭ, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы до незрелых форм, токсическая зернистость нейтрофилов, повышение уровня белков острой фазы (С-реактивный белок, серомукоид, фибриноген).

Диагностика

Диагностика ВЗК у детей построена на клинических, лабораторных, рентгено-эндоскопических и гистологических призна-

ках. Изучаемые **лабораторные показатели** необходимы как для оценки тяжести основного процесса, так и для дифференциальной диагностики. В анализах крови могут быть обнаружены анемия, обусловленная дефицитом железа и фолиевой кислоты, тромбоцитоз, повышение СОЭ и содержания белков острой фазы. При длительно текущем заболевании потери белка и мальабсорбция приводят к гипоальбуминемии, дефициту витаминов, электролитов и микроэлементов. Ведутся исследования специфических маркеров воспалительных заболеваний толстой кишки: антинейтрофильные цитоплазматические антитела (*pANCA*) чаще обнаруживают при ЯК, антитела к грибам *Saccharomyces cerevisiae* (*ASCA*) более характерны для БК.

Рентгенологические методы малоинвазивны, позволяют оценить структуру и функцию кишки, ригидность стенки, обнаружить подслизистый отек, псевдодивертикулы, свищи, стенозы, язвенные и эрозивные дефекты.

Эндоскопия имеет большое вспомогательное значение, показана при необходимости взятия материала для биопсии из толстой и терминального отдела подвздошной кишки. Эндоскопическая картина имеет особенности при различных вариантах ВЗК, но не всегда позволяет верифицировать диагноз. У детей часто обнаруживают лимфоидную гиперплазию терминального отдела подвздошной кишки — это вариант нормы.

Хотя **биопсия слизистой оболочки** имеет поверхностный характер, исследование позволяет установить некоторые гистологические признаки различных вариантов ВЗК у детей. Для БК характерны очаговость, прерывистость поражения, скопление гистиоцитов и лимфоцитов (так называемые микрогранулемы), истинные гранулемы в подслизистой основе и собственной пластинке. Для ЯК более характерны непрерывность и поверхностность поражения, атрофия слизистой оболочки и значительное снижение числа бокаловидных клеток.

С увеличением числа биоптатов заметно возрастает информативность **гистологического метода** диагностики.

Лечение

Лечение ВЗК у детей аналогично таковому у взрослых, должно соответствовать современным принципам доказательной медицины. Тактика лечения ВЗК отличается от таковой у взрослых лишь в отношении индивидуальных доз и некоторых других ограничений (табл. 24.4, 24.5).

Цели лечения

Достижение ремиссии, приведение физического и нервно-психического развития в соответствие с возрастной нормой, предупреждение нежелательных побочных эффектов и осложнений.

Таблица 24.4. Возрастные дозировки основных лекарственных средств при язвенном колите у детей

Препарат	Доза
Преднизолон	1–2 мг/кг в сутки внутрь или в/в (≤40–60 мг)
Сульфасалазин	25–75 мг/кг в сутки (≤4 г/сут)
Месалазин	30–60 мг/кг в сутки (≤4,8 г/сут)
Азатиоприн	1–2 мг/кг в сутки при условии контроля содержания метаболитов меркаптопурина в сыворотке крови
Меркаптопурин	1–1,5 мг/кг в сутки при условии контроля содержания метаболитов меркаптопурина в сыворотке крови
Циклоспорин	4–8 мг/кг в сутки внутрь или в/в (сывороточное содержание 200–250 мкг/мл)
Такролимус	0,15 мг/кг в сутки внутрь (сывороточное содержание 10–15 мкг/мл)
Инфликсимаб	5 мг/кг в/в

Таблица 24.5. Возрастные дозировки основных лекарственных средств при болезни Крона у детей

Препарат	Доза
Преднизолон, гидрокортизон	1–2 мг/кг в сутки внутрь или в/в (≤40–60 мг)
Будесонид	9 мг — стартовая доза, 6 мг — поддерживающая
Сульфасалазин	25–75 мг/кг в сутки (≤4 г/сут)
Месалазин	30–60 мг/кг в сутки (≤4,8 г/сут)
Метронидазол	10–20 мг/кг в сутки
Азатиоприн	1–2 мг/кг в сутки при условии контроля содержания метаболитов меркаптопурина в сыворотке крови
Меркаптопурин	1–1,5 мг/кг в сутки при условии контроля содержания метаболитов меркаптопурина в сыворотке крови
Метотрексат	15 мг/м^2 (≤25 мг/сут)
Талидомид℞	1–2 мг/кг (однократная доза на ночь)
Инфликсимаб	5 мг/кг в/в

Медикаментозное лечение

Лекарственные препараты могут быть применены как в виде монотерапии, так и в различных комбинациях соответственно индивидуальной необходимости.

С учетом достоверно меньшей частоты побочных реакций препаратов 5-АСК (месалазин) их назначение предпочтительно. Доза 5-АСК должна составлять 50–60 мг/кг массы тела в сутки, максимальная — 4,5 г/сут.

ГК показаны больным, у которых применение 5-АСК не дает необходимого эффекта, а также пациентам с поражением верхних отделов ЖКТ (от пищевода до тощей кишки), внекишечными симптомами. С учетом тяжелых побочных действий системных

ГК они применяются только для индукции ремиссии, не более 3 мес. Существуют препараты топического ГК будесонида (буденофальк♠). Около 90% препарата метаболизируется при первом прохождении через печень, в связи с чем частота побочных эффектов существенно ниже (приблизительно в 2,4 раза). Будесонид показан больным с легкими и среднетяжелыми формами заболевания в фазе обострения. Оптимальная доза будесонида составляет 9 мг/сут.

У больных с хроническим непрерывным течением ВЗК дополнительное применение азатиоприна или его активного метаболита меркаптопурина может помочь снизить дозу ГК в среднем на 60%. Рекомендуемая доза азатиоприна составляет 2,5 мг/кг, меркаптопурина — 1–1,5 мг/кг в сутки. Побочные эффекты возникают достаточно часто, включают лихорадку, панкреатит, диспептические расстройства, повышенную частоту инфекционных заболеваний. Панкреатит — противопоказание к назначению азатиоприна. Эффект от лечения отмечают уже в первые 2–4 мес, в некоторых случаях через 6 мес.

Циклоспорин не считают препаратом, подходящим для длительного лечения, его назначают при обострении на период накопления концентрации азатиоприна.

Метотрексат считают препаратом выбора при БК при неэффективности ГК или тяжелых побочных реакциях на лечение. Назначают п/к в дозе 15 мг/кг 1 раз в неделю.

Для лечения ВЗК, рефрактерных к стандартной схеме лечения, используется инфликсимаб — химерические антитела к фактору некроза опухоли-α. Эффективность этого препарата доказана только у взрослых пациентов, опыт применения у детей ограничен. В детской практике препарат разрешен только для лечения БК.

У больных с поражением дистальных отделов толстой кишки местное лечение предпочтительнее, чем системная терапия, поскольку позволяет избежать или снизить выраженность побочных реакций.

Осложнения и недостаточный ответ на проводимое медикаментозное лечение являются показанием для хирургического лечения.

Прогноз

Прогноз при большинстве форм ВЗК неблагоприятный, особенно в случае присоединения осложнений.

Глава 25

Синдром раздраженного кишечника

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — функциональное кишечное расстройство, при котором абдоминальная боль или дискомфорт ассоциированы с дефекацией, изменением привычного ритма функционирования кишечника или расстройством дефекации.

Коды по МКБ-10

- K58. Синдром раздраженного кишечника.
- K59. Другие функциональные кишечные нарушения.

Эпидемиология

15–20% населения земного шара страдают СРК, соотношение женщин и мужчин варьирует от 1:1 до 2:1. Средний возраст пациентов составляет 24–41 год, распространенность СРК среди детей и подростков 14–24%.

Классификация

СРК — устойчивая совокупность функциональных расстройств продолжительностью не менее 12 нед на протяжении последних 12 мес, сопровождающаяся болью (дискомфортом) в животе, отвечающей следующим характеристикам: проходит после дефекации; сопровождается изменением частоты и консистенции стула; на протяжении 25% продолжительности заболевания сочетается с 2 (или более) стойкими симптомами нарушения функции кишечника. В основе формирования СРК лежит изменение висцеральной чувствительности и двигательной активности кишечника.

Согласно Римским критериям III (2006), диагноз СРК устанавливают при наличии рецидивирующей абдоминальной боли или ощущения дискомфорта в области живота в течение 3 дней каждого месяца за последние 3 мес в сочетании с любыми 2 (или более) из следующих признаков: улучшение состояния после дефекации; начало связано с изменением частоты стула; начало связано с изменением формы кала.

Оценивать консистенцию испражнений и определять вариант СРК помогает Бристольская шкала кала.

Клиническая картина

Римские критерии III (2006) выделяют 3 основные формы СРК: с болью и метеоризмом, с диареей либо запором. Такое деление в значительной степени условно, поскольку у половины больных имеет место сочетание различных симптомов (смена запоров поносами и наоборот).

Для СРК характерно возникновение абдоминальной боли сразу после еды, вздутие живота, усиление перистальтики, урчание, диарея или урежение стула, усиление симптомов под действием стресса.

Боли стихают после дефекации и отхождения газов, как правило, не беспокоят по ночам. Характерен изменчивый и рецидивирующий характер жалоб, без потери массы тела, лихорадки, анемии, увеличения скорости оседания эритроцитов.

К вспомогательным симптомам, помогающим идентифицировать вариант СРК, относят нарушение транзита и акта дефекации. Патологической считают частоту стула более 3 раз в день (диарея) и менее 3 раз в неделю (запоры). Для СРК характерна утренняя диарея, возникающая после завтрака в первую половину дня, а также отсутствие диареи по ночам; примесь слизи в кале наблюдается в 50%.

Среди жалоб доминируют симптомы вегетативных расстройств, сопутствующих функциональных заболеваний органов пищеварения, психопатологических расстройств.

Диагностика

СРК — диагноз исключения. Симптомами, исключающими диагноз СРК, считают немотивированное уменьшение массы тела, сохранение симптомов ночью (во время сна), постоянную интенсивную боль в животе, прогрессирование состояния, лихорадку, ректальные кровотечения, безболезненные поносы, стеаторею, непереносимость лактозы, фруктозы и глютена, изменение лабораторных показателей (Римские критерии III, 2006).

Исключают органические заболевания кишечника — полипоз, дивертикулез, БК и неспецифический язвенный колит, кишечные и паразитарные инфекции, синдром короткой тонкой кишки, долихосигму, туберкулез, нейроэндокринные опухоли ЖКТ, тиреотоксикоз и сахарный диабет.

Пищевые продукты могут вызывать раздражение кишечника: жирная пища, кофе, газообразующие продукты и напитки, обильная еда, изменения привычного питания, алкогольсодержащие напитки; среди лекарственных препаратов раздражающим действием на кишечник обладают антибиотики, слабительные средства, препараты сенны, железа и желчных кислот.

Предменструальный период, длительное психоэмоциональное и интеллектуальное напряжение, испуг, волнение могут привести

к развитию признаков СРК, быстро исчезающих после отдыха и разрешения стрессовой ситуации. В качестве формы СРК можно рассматривать «медвежью болезнь».

Алгоритм диагностики

Диагностический алгоритм состоит из 5 этапов.

- Постановка предварительного диагноза.
- Выделение доминирующего симптома и его клинической формы.
- Исключение клинических симптомов по Римским критериям III (2006), не соответствующих диагнозу СРК, проведение дифференциальной диагностики.
- Исключение органического заболевания (клинический и биохимический анализ крови, копрологическое исследование, анализ кала на яйца глистов, эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, сигмо- или колоноскопия, ирригоскопия).
- Назначение первичного курса лечения на срок от 6 нед, контроль адекватности диагноза с учетом результатов лечения.

При эффективности лечения ставят окончательный диагноз СРК, при неэффективности необходимо дополнительное обследование.

Лечение

Немедикаментозное лечение

Диету подбирают индивидуально в зависимости от ведущих клинических симптомов. Исключают острые приправы, продукты, богатые эфирными маслами, сырые овощи, фрукты, ограничивают молоко. Набор продуктов корректируют с учетом переносимости, характера моторных расстройств, преобладания протеолитической (гнилостной) или сахаролитической (бродильной) микрофлоры. Питание дробное, 5–6 раз в день.

При СРК с преобладанием диареи рекомендуют механически и химически щадящие диеты № 4б и 4в (в зависимости от клинической картины). Показаны продукты, содержащие мало соединительной ткани.

При СРК с преобладанием запоров диетическое лечение этапное. На первые 2 нед рекомендуют диеты № 4б и 4в, обогащенные продуктами и блюдами с мягким послабляющим эффектом. Затем ребенка переводят на диету № 3 с добавлением пшеничных отрубей и обязательным соблюдением достаточного питьевого режима.

Медикаментозное лечение

При СРК с преобладанием запоров, болями в животе назначают **спазмолитики** и **препараты, разжижающие кишечное содержимое**.

Дротаверин — детям 1–6 лет внутрь назначают по 40–120 мг/сут (2–3 раза по 1/2–1 таблетке), старше 6 лет — 80–200 мг/сут (2–5 раз по 1 таблетке).

Дротаверин форте♠ для детей старше 6 лет, суточная доза составляет 80–200 мг (1–2,5 таблетки), разовая — 40 мг (1/2 таблетки).

Дицикловерин — детям в возрасте от 6 мес до 2 лет назначают по 5 мг 3–4 раза в сутки, старше 2 лет — 10 мг 3–4 раза в сутки.

Основные недостатки дротаверина и дицикловерина:

- неселективность влияния на мышечную оболочку толстой кишки;
- наличие нежелательных эффектов, обусловленных воздействием на гладкую мускулатуру других органов ЖКТ;
- системные антихолинергические эффекты.

Мебеверин — детям старше 12 лет капсулу следует проглатывать целиком, запивая водой. Назначают по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в сутки за 20 мин до еды (утром и вечером).

Тримебутин — детям с 3 лет в дозировке 6 мг/кг в сутки 2–3 раза в сутки. Режим дозирования индивидуальный.

Гиосцина бутилбромид — детям старше 6 лет назначают по 10–20 мг 3 раза в сутки внутрь с небольшим количеством воды. Детям в возрасте от 1 года до 6 лет — по 5–10 мг внутрь или ректально — по 7,5 мг 3–5 раз в сутки; детям младше 1 года — внутрь по 5 мг 2–3 раза в сутки или ректально — по 7,5 мг до 5 раз в сутки.

Для детей старше 12 лет разрешены отилония бромид® и пинаверия бромид.

Препараты лактулозы широко используют в повседневной педиатрической практике. Длительность приема не ограничена, так как привыкания не происходит.

Макрогол (транзипег♠) — в возрасте от 1 года до 6 лет назначают 1–2 саше в сутки (предпочтительно утром). Максимальная суточная доза 5,9 г (2 саше по 2,95 г). Содержимое саше следует растворить в 50 мл воды. Детям 6–12 лет назначают 1–2 саше в сутки (предпочтительно утром). Максимальная суточная доза составляет 8,85 г (3 саше по 2,95 г).

При СРК с преобладанием поносов, вызванных гиперкинетической дискинезией кишечника, применяют препараты, восстанавливающие слизистый барьер кишечника и обеспечивающие усиление факторов защиты.

Сукральфат детям старше 4 лет назначают по 0,5–1 г 4 раза в сутки (за 1 ч до основных приемов пищи и перед сном) из расчета 40–80 мг/кг массы тела за 4 приема.

Де-нол♠ принимают за 30 мин до еды; детям 4–8 лет необходимо 8 мг/кг в сутки, эту дозу разделяют на 2 приема; в 8–12 лет дают по 1 таблетке (120 мг) 2 раза в сутки. Детям старше 12 лет назначают по 1 таблетке 4 раза в сутки за 30 мин до завтрака, обеда и ужина, последний раз — перед сном, либо по 2 таблетки 2 раза

в сутки. Таблетку запивают несколькими глотками воды (не молока).

Смектит диоктаэдрический детям младше 1 года назначают по 1 пакетику в сутки; от 1 года до 2 лет — 2 пакетика в сутки; старше 2 лет — 2–3 пакетика в сутки. Содержимое пакетика растворяют в 50 мл воды и распределяют на несколько приемов в течение дня.

Лоперамид применяют в качестве симптоматического средства. Детям старше 5 лет назначают по 1 капсуле (0,002 г) 1–5 раз в день. Детям 1–5 лет препарат дают в виде раствора, содержащего 0,2 мг/мл по 1 чайной ложке (5 мл) на 10 кг массы тела 2–3 раза в день. Детям младше 1 года препарат не назначают.

Для нормализации состава микрофлоры кишечника используют **пробиотики** и **пребиотики**, многие больные нуждаются в антибактериальном лечении. Показания к назначению антибактериальных препаратов:

- избыточный бактериальный рост в кишечнике (тонкой кишке);
- неэффективность предшествующего лечения без применения антибактериальных средств.

При наличии показаний к антибактериальному лечению целесообразно назначить антисептические средства внутрь. Нифуроксазид назначают детям старше 1 мес по 200–600 мг/сут в 2–3 приема. Интетрикс♠ можно давать с рождения из расчета 10 мг/кг в сутки 1–3 раза в день. Проводят 1–2 курса лечения продолжительностью 5–7 дней со сменой препарата перед очередным курсом.

После антибактериального лечения можно применять пробиотики (по показаниям) — препараты, содержащие нормальную кишечную микрофлору.

Лечение психоэмоциональных нарушений включает прием **психотропных средств**, **психотерапию**, **аутогенные тренировки**, **лечебную физкультуру** под контролем психотерапевта.

Прогноз

Прогноз заболевания благоприятный, хотя качество жизни пациентов снижено. Течение болезни хроническое, рецидивирующее, но не прогрессирующее. Риск развития воспалительных заболеваний кишки, колоректального рака у больных СРК такой же, как в общей популяции, что определяет тактику наблюдения пациентов, поэтому нет необходимости в проведении частых колоноскопических исследований.

Глава 26

Лихорадочные состояния

Температуру тела относят к одному из основных показателей функционального состояния организма, его гомеостаза. При увеличении температуры тела происходит как угнетение жизнедеятельности патогенных микроорганизмов, так и усиление процессов фагоцитоза, хемотаксиса, синтеза иммуноглобулинов, выброса γ-интерферона и фактора некроза опухоли α (ФНО-α), стимуляции формирования клеток памяти.

Классификация

Важной характеристикой любого заболевания служит тип лихорадки. Лихорадки различают по длительности течения процесса:

- острая — продолжительность до 2 нед;
- подострая — до 6 нед;
- хроническая, длительность которой может быть свыше 6 нед.

По степени повышения температуры тела лихорадка может быть:

- субфебрильная, когда температура повышается до 38 °С;
- умеренная — при повышении до 39 °С;
- высокая, фебрильная — до 41 °С;
- гиперпиретическая — повышение свыше 41 °С.

По характеру колебаний температуры выделяют следующие типы лихорадок:

- постоянная;
- интермиттирующая;
- ремиттирующая;
- гектическая;
- атипичная.

Клиническая картина

Лихорадка протекает в три стадии:

- стадия I — повышение температуры;
- стадия II — температура сохраняется в течение некоторого времени на повышенном уровне;
- стадия III —снижение температуры до нормальных значений.

Постоянная лихорадка характеризуется повышением температуры до 39–40 °С, которая сохраняется на одном уровне на про-

тяжении нескольких суток или недель, суточные колебания не превышают 1 °С.

Интермиттирующая лихорадка отличается колебаниями температуры не менее 1 °С, при этом температура может достигать нормальных пределов.

При ремиттирующей лихорадке суточные колебания температуры тела составляют не менее 1 °С, но, в отличие от интермиттирующей, температура не опускается до нормальных значений.

Гектическая лихорадка характеризуется подъемом температуры свыше 40 °С и быстрым снижением до субфебрильных цифр.

При атипичной лихорадке температура тела скачет от высоких до умеренно высоких значений с отсутствием определенной закономерности.

Температура тела ребенка отличается в зависимости от места ее измерения. Сразу после рождения ребенка температура в прямой кишке колеблется в пределах 36,6–38,1 °С, в 1-е сутки — 36,5–37,4 °С, во 2-е сутки — 36,9–37,4 °С. В дальнейшем этот температурный диапазон сохраняется более или менее постоянно, с небольшими отклонениями в сторону снижения или повышения. В подмышечной впадине по сравнению с прямой кишкой температура меньше на 0,3–0,6 °С, а во рту — на 0,2–0,3 °С.

У новорожденных терморегуляция сформирована недостаточно, особенно недоразвиты механизмы теплоотдачи. Вследствие этого они легко перегреваются или переохлаждаются. У детей первых 3–4 мес жизни пневмония часто протекает при нормальной или субфебрильной температуре. Только при очень тяжелых септических формах болезни температура может повыситься на 1–2 °С, что служит прогностическим крайне неблагоприятным симптомом. Быстрое развитие лихорадки у детей связано с высокой интенсивностью обменных процессов в детском организме.

Каждое повышение температуры целесообразно рассматривать с прогностических позиций. В тех случаях, когда теплопродукция соответствует теплоотдаче, у ребенка возникает благоприятная, так называемая **розовая лихорадка**. Она получила свое название из-за окраски кожного покрова больного. Кожа в этом случае умеренно гиперемирована, теплая, влажная на ощупь. Поведение ребенка на фоне данного типа лихорадки практически не меняется. Если на фоне гипертермии больной ощущает холод, озноб, кожный покров бледный с цианотичным оттенком ногтевых лож и губ, конечности холодные, а повышение температуры тела прогрессирует, то это **«бледная» лихорадка**. При «бледной» лихорадке отмечают тахикардию, одышку, возможны судороги.

Лечение

У большинства детей умеренная лихорадка не вызывает серьезного дискомфорта. Если ребенок, несмотря на лихорадку, остается активным, то назначение жаропонижающих будет пре-

ждевременным — в этом случае необходимо дальнейшее наблюдение за развитием заболевания. В соответствии с рекомендациями ВОЗ назначение жаропонижающих препаратов показано при повышении ректальной температуры выше 39 °С при отсутствии факторов риска и благоприятном течении лихорадки («розовая лихорадка»). В данной ситуации рекомендуют обильное питье и физические методы охлаждения, к которым относят раздевание ребенка и обтирание водой комнатной температуры. Обтирание холодной водой или водкой не показано, так как это может привести к спазму периферических сосудов и, вследствие этого, уменьшению теплоотдачи. Ухудшение общего самочувствия даже у ребенка с благоприятным преморбидным фоном служит показанием для назначения антипиретиков при любой температуре.

Неблагоприятное течение лихорадки с выраженной интоксикацией, нарушением периферического кровообращения («бледный тип») требует назначения жаропонижающих препаратов при температуре, превышающей 38 °С. Факторы риска:

- наличие тяжелых легочных и сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут декомпенсироваться при лихорадке;
- возраст до 3 мес;
- фебрильные судороги в анамнезе;
- заболевания ЦНС и наследственные метаболические болезни.

Важно помнить о недопустимости курсового применения антипиретиков без поиска этиологии лихорадки. Такая тактика опасна диагностическими ошибками, при которых истинную причину лихорадки можно пропустить. Неблагоприятное течение лихорадки требует несколько иной тактики лечения. Необходимо сочетать прием жаропонижающих препаратов с антигистаминными и сосудорасширяющими средствами. Разовые дозы антипиретиков — стандартные. При этом гипертермическая лихорадка, наличие выраженного токсикоза требует назначение антипиретика в парентеральной форме, и препарат выбора в такой ситуации — метамизол натрия (анальгин♠).

Выделяют две группы препаратов:

- нестероидные противовоспалительные средства — ацетилсалициловая кислота, метамизол натрия (анальгин♠), ибупрофен;
- парацетамол.

Механизм действия всех жаропонижающих средств заключается в блокировании синтеза простагландинов в гипоталамусе. Противовоспалительный эффект нестероидных противовоспалительных средств связан с периферическим действием этих препаратов в очаге воспаления и подавлением синтеза простагландинов местно. Парацетамол, в отличие от этих препаратов, действует только центрально на уровне гипоталамуса.

Ацетилсалициловая кислота (аспирин♠) известна как эффективный анальгетик и антипиретик, однако ее использование у детей в возрасте до 15 лет противопоказано в связи с опасностью

такого грозного осложнения, как синдром Рея. Он характеризуется неукротимой рвотой с развитием токсической энцефалопатии и жировой дегенерацией внутренних органов, преимущественно печени и головного мозга. По данным FDA, летальность составляет более 50%. Помимо синдрома Рея, для ацетилсалициловой кислоты (аспирина♠) характерны и другие побочные эффекты, связанные с блокадой синтеза протективных простагландинов Е. К ним относят желудочно-кишечные кровотечения, аспириновую астму и гипогликемию. Применение ацетилсалициловой кислоты (аспирина♠) у новорожденных может приводить к билирубиновой энцефалопатии.

Использование метамизола натрия (анальгина♠) строго ограничивают в связи с высоким относительным риском развития агранулоцитоза. Его применяют при:

- ургентных ситуациях (злокачественная гипертермия, терапия сильной острой боли в послеоперационном периоде у детей в возрасте до 6 мес), когда применение наркотических анальгетиков противопоказано;
- острой почечной и желчных коликах;
- других острых клинических ситуациях при необходимости использования парентеральной формы препарата.

Препаратами выбора у детей считают ибупрофен и парацетамол. Доза парацетамола у детей в возрасте от 3 мес до 15 лет составляет 10–15 мг/кг каждые 6 ч. За счет центрального механизма действия парацетамол, в отличие от нестероидных противовоспалительных средств, не раздражает слизистую оболочку желудка, могут назначать детям с бронхиальной обструкцией. К противопоказаниям к применению парацетамола относят:

- возраст до 1 мес;
- выраженные нарушения функции печени и почек;
- дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы;
- заболевания крови.

Ибупрофен применяют в дозе от 5 до 20 мг/кг в сутки. Ибупрофен, в отличие от парацетамола, обладает не только центральным, но и периферическим действием, с чем связан его противовоспалительный эффект. В связи с этим ибупрофен используют при инфекционных заболеваниях, которые сопровождаются воспалением, гипертермией и болью. К возможным побочным эффектам относят тошноту, анорексию, гастроинтестинальные расстройства, нарушения функций печени, аллергические реакции, анемию и тромбоцитопению, головокружение, нарушение сна.

Глава 27

Острая сердечно-сосудистая недостаточность

ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОСН) — клинический синдром, который характеризуется внезапным нарушением системного кровотока в результате снижения насосной функции сердца. ОСН может быть осложнением инфекционно-токсических и аллергических заболеваний, острых экзогенных отравлений, миокардитов, нарушений сердечного ритма, а также признаком обострения (острой декомпенсации) хронической сердечной недостаточности (ХСН) чаще всего у детей с врожденными и приобретенными пороками сердца, кардиомиопатиями, АГ.

Этиология и патогенез

Основные причины, приводящие к развитию сердечной недостаточности:

- повреждения сердца;
- перегрузка объемом и/или давлением;
- нарушения сердечного ритма.

Ведущую роль в обеспечении адаптационно-компенсаторных реакций сердца играют симпатико-адреналовая система, механизм Франка–Старлинга, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Классификация

При оценке ОСН целесообразно выделять:

- клинические варианты — левожелудочковая, правожелудочковая и тотальная недостаточность;
- гемодинамические варианты — систолическая, диастолическая и смешанная недостаточность;
- степени недостаточности — I, IIА, IIБ, III.

Клиническая картина

Основные клинические признаки сердечной недостаточности:

- одышка;
- тахикардия;

- расширение границ сердца за счет дилатации его камер или гипертрофии миокарда;
- увеличение печени, особенно левой доли;
- пастозность тканей, отеки;
- увеличение центрального венозного давления;
- по данным эхокардиограммы — уменьшение фракции выброса;
- по данным рентгенографии органов грудной полости — признаки застоя в легких.

Острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН) клинически характеризуется симптомами *сердечной астмы* (интерстициальная стадия) и *отека легких* (альвеолярная стадия). Приступ сердечной астмы начинается внезапно, чаще в предутренние часы. Во время приступа ребенок беспокоен, жалуется на «нехватку» воздуха, стеснение в груди, страх смерти. Кашель частый, мучительный со скудной светлой мокротой. Одышка по смешанному типу. Ортопноэ. При аускультации выслушивают жесткое дыхание с удлиненным выдохом, сухие хрипы, иногда мелкопузырчатые в нижних отделах. Отек легких характеризуется выраженной одышкой инспираторного или смешанного типа. Дыхание шумное, клокочущее. Кашель влажный с выделением пенистой мокроты, как правило, окрашенной кровью. Симптомы острой гипоксии, возбуждение, страх смерти, частое нарушение сознания.

Для *правожелудочковой недостаточности* (ПЖН) характерны одышка без ортопноэ, набухание шейных вен, болезненность и увеличение печени. Надавливание на печень вызывает усиление набухания шейных вен (симптом Плеша). При ПЖН часто отмечают отеки, нарушение функций почек, печени, ЖКТ, повышение центрального венозного давления. Границы сердца слегка расширены вправо, сердечный толчок усилен, пульсация в эпигастрии, тахикардия, снижение АД.

Тотальную сердечную недостаточность наблюдают в основном у детей раннего возраста. Для нее характерны одышка, тахикардия, приглушение тонов сердца, признаки застоя в большом и малом круге кровообращения, увеличение печени, набухание шейных вен, мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы в легких, периферические отеки, снижение системного АД.

Кардиогенный шок у детей возникает при быстром нарастании левожелудочковой недостаточности на фоне:

- жизнеугрожающих сердечных аритмий;
- деструкции клапанов;
- тампонады сердца;
- тромбоэмболии легочной артерии;
- острых миокардита и дистрофии миокарда;
- инфаркта миокарда.

При этом у детей отмечают признаки резкого уменьшения сердечного выброса и ОЦК, артериальную гипотензию с одновременным снижением пульсового давления, холодные кисти

и стопы, «мраморный» рисунок кожного покрова, медленное исчезновение «белого пятна» при надавливании на ногтевое ложе или центр ладони. Кроме того, как правило, возникают олигурия, нарушение сознания, снижение центрального венозного давления.

Лечение

Неотложная помощь при ОЛЖН

- При существовании признаков сердечной астмы и отека легких — возвышенное положение ребенка с опущенными ногами, обеспечение проходимости дыхательных путей. Чередуют 15-минутные ингаляции кислорода, увлажненного и пропущенного через 30–70% этанол (этиловый спирт♠), в течение 15–20 мин.
- У подростков — наложение жгутов на одну из трех конечностей, чередуя их через 20–30 мин.
- Фуросемид в дозе 1–3 мг/кг внутривенно или внутримышечно 3–4 раза/сут.
- Внутривенно вено-, вазодилататоры — нитроглицерин в дозе 0,1–0,7 мкг/кг в минуту, нанипрус♠ в дозе 2–5 мкг/кг в минуту, нитропруссид натрия в дозе 0,5–1 мкг/кг в минуту.
- ГК (гидрокортизон в дозе из расчета 5–10 мг/кг в сутки, преднизолон в дозе 3–5 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно), кардиотрофики.
- У детей в возрасте старше 2 лет — 1% раствор морфина (по 0,05–0,1 мг/кг) или 1% раствор тримеперидина (промедола♠) в дозе из расчета 0,1 мл/год жизни подкожно. С целью повышения толерантности к гипоксии — 20% раствор натрия оксибутирата по 50–70 мг/кг внутривенно.
- При наличии бронхоспазма и брадикадии — внутривенно 2,4% раствор аминофиллина (эуфиллина♠) в дозе 3–7 мг/кг в 20% растворе глюкозы♠ в дозе 10–15 мл (противопоказан при коронарной недостаточности и электрической нестабильности сердца).
- При гипокинетическом варианте (миокардиальной недостаточности) — добутамин (по 2–5 мкг/кг в минуту) и допамин (по 3–10 мкг/кг в минуту). Если нет «синдрома дефекта диастолы» применяют сердечные гликозиды (строфантин К в дозе 0,01 мг/кг или дигоксин по 0,025 мг/кг внутривенно медленно или капельно). Оправдано у детей с тахисистолической формой мерцания или трепетания предсердий.
- При гиперкинетическом варианте на фоне нормального или повышенного АД следует назначать ганглиоблокаторы — азаметония бромид (пентамин♠) в дозе 2–3 мг/кг массы, гексаметония бензосульфонат (бензогексоний♠) в дозе 1–2 мг/кг

внутривенно капельно под контролем АД, которое должно снижаться не более чем на 20–25%.

Кроме того, показано назначение 0,25% раствора дроперидола в дозе 0,1–0,25 мг/кг, а также нитроглицерина, нитропруссида натрия (нанипрус♠).

Аналогичные мероприятия неотложной медицинской помощи проводят при острой ПЖН и тотальной недостаточности. При наличии отечного синдрома назначают диуретики — фуросемид, спиронолактон (верошпирон♠). В комплексную терапию указанных вариантов сердечной недостаточности также должны включать кардиотрофические препараты.

Неотложная помощь при кардиогенном шоке

- Ребенок с кардиогенным шоком должен находиться в горизонтальном положении с приподнятыми ногами под углом 15–20°.
- Инфузионная терапия — белковые препараты (плазма крови человека, альбумин человека), декстран (реополиглюкин♠), 10% раствор глюкозы♠.
- При сохранении низкого АД применяют ГК и симпатомиметики (при выраженной артериальной гипотензии — допамин, при умеренной — добутамин). При нарастании артериальной гипотензии допамин лучше использовать в комбинации с норэпинефрином (норадреналином гидротартратом♠).
- У детей с синдромом «дефекта диастолы», развиваемого на фоне резко выраженной тахикардии, — препараты магния [калия и магния аспарагинат (панангин♠) в дозе 0,2–0,4 мл/кг внутривенно].
- С целью уменьшения потребности в кислороде и обеспечения седативного эффекта — внутривенно дроперидол в дозе 0,25 мг/кг.

ОСТРАЯ СОСУДИСТАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Под сосудистой недостаточностью следует понимать клинический синдром, характеризуемый диспропорцией между ОЦК и сосудистым руслом. В связи с этим сосудистая недостаточность может возникать в результате уменьшения ОЦК (*гиповолемический*, или *циркуляторный,* тип), увеличения объема сосудистого русла (*васкулярный* тип), а также сочетания указанных факторов (*комбинированный* тип).

Обморок

Обморок (*syncope* — синкопе) — внезапная кратковременная потеря сознания, обусловленная преходящей ишемией мозга.

Классификация

Обмороки бывают следующими.

- Неврогенные — вазодепрессорный (простой, вазовагальный), психогенный, синокаротидный, ортостатический, никтурический, кашлевой, гипервентиляционный, рефлекторный.
- Соматогенные (симптоматические) — кардиогенный, гипогликемический, гиповолемический, анемический, респираторный.
- Лекарственные.

Клиническая картина

В развитии обморока можно выделить три периода: предобморочное состояние, период утраты сознания и постобморочное состояние (восстановительный период).

Период утраты сознания может продолжаться от нескольких секунд (при легком обмороке) до нескольких минут (при глубоком обмороке). В этот период отмечают резкую бледность кожи, выраженную мышечную гипотонию, слабый, редкий пульс, поверхностное дыхание, артериальную гипотензию, расширение зрачков со сниженной реакцией на свет. Возможны клонические и тонические судороги, непроизвольное мочеиспускание. В восстановительном периоде дети быстро приходят в сознание. После обморока какое-то время сохраняются тревожность, чувство страха, адинамия, слабость.

Лечение

Неотложная помощь

- Уложить ребенка горизонтально, приподняв ноги на 40–50°, расстегнуть воротник, ослабить пояс, обеспечить доступ свежего воздуха. Можно обрызгать лицо ребенка холодной водой, дать вдохнуть пары аммиака.
- При затянувшемся обмороке применяют 10% раствор кофеина (кофеина-бензоата натрия♠) по 0,1 мл/год жизни или никетамида (кордиамина♠) по 0,1 мл/год жизни подкожно. Если сохраняется выраженная артериальная гипотензия — 1% раствор фенилэфрина (мезатона♠) по 0,1 мл/год жизни внутривенно струйно.
- При выраженной ваготонии (снижение диастолического АД до 20–30 мм рт.ст., урежение пульса больше чем на 30% его возрастной нормы) — 0,1% раствор атропина в дозе из расчета 0,05–0,1 мл/год жизни.
- Если обморок обусловлен гипогликемическим состоянием, применяют 20% раствор глюкозы♠ в дозе 20–40 мл (по 2 мл/кг) внутривенно, при гиповолемии проводят инфузионную терапию.
- При кардиогенных обмороках осуществляют мероприятия, направленные на увеличение сердечного выброса, устранение жизнеугрожающих сердечных аритмий.

Коллапс

Коллапс (лат. *collapsus* — ослабевший, упавший) — одна из форм острой сосудистой недостаточности, обусловленная резким снижением сосудистого тонуса и уменьшением ОЦК. У детей коллапс наиболее часто наблюдают при острых инфекционных заболеваниях и экзогенных отравлениях, тяжелых гипоксических состояниях, острой надпочечниковой недостаточности. В педиатрии принято различать симпатико-, ваготонический и паралитический коллапс.

Симпатикотонический коллапс возникает при гиповолемии, связанной, как правило, с эксикозом или кровопотерей. При этом отмечают компенсаторное повышение активности симпатико-адреналовой системы, спазм артериол и централизацию кровообращения (гиповолемический тип сосудистой недостаточности). Для симпатикотонического коллапса характерны признаки эксикоза. У детей снижается систолическое и резко уменьшается пульсовое АД.

Ваготонический коллапс наиболее часто наблюдается при отеке-набухании мозга инфекционно-токсического или другого генеза, при котором повышается внутричерепное давление и стимулируется активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Клинически при ваготоническом коллапсе отмечают мраморность кожного покрова с серовато-цианотичным оттенком, акроцианоз, красный разлитой дермографизм, брадикардию. АД резко снижено, особенно диастолическое.

Паралитический коллапс возникает в результате развития метаболического ацидоза, накопления токсических метаболитов, биогенных аминов и бактериальных токсинов, вызывающих повреждение сосудистых рецепторов.

Лечение

Неотложная помощь

- Горизонтальное положение с приподнятыми ногами. Согревание ребенка с помощью теплых грелок и горячего чая.
- Трансфузионно-инфузионная терапия. При кровотечениях проводят переливание крови или эритроцитарной массы, при дегидратации — вливания кристаллоидов (0,9% раствор натрия хлорида, раствор Рингера♠, дисоль♠, ацесоль♠, 5% и 10% раствор глюкозы♠ и др.), коллоидных плазмозаменителей (чаще всего производных декстранов). Кроме того, используют переливание плазмы крови человека, 5% и 10% растворы альбумина человека.
- При симпатикотоническом коллапсе используют препараты, снимающие спазм прекапиллярных артериол, — ганглиоблокаторы, папаверин, бендазол (дибазол♠), дротаверин (но-шпа♠), внутримышечно.

- При ваготоническом и паралитическом варианте коллапса основное внимание уделяют восстановлению ОЦК. При тяжелом коллапсе скорость введения плазмозамещающих жидкостей может быть увеличена более 10 мл/кг в час. В этом случае целесообразно введение начальной ударной дозы кристаллоидов из расчета 10 мл/кг в течение 10 мин, как при шоке, или по 1 мл/кг в минуту до стабилизации функций жизненно важных органов и систем. Одновременно внутривенно вводят преднизолон в дозе до 5 мг/кг, гидрокортизон в дозе до 10–20 мг/кг, особенно при инфекционном токсикозе, поскольку гидрокортизон, возможно, оказывает прямой антитоксический эффект, связывая токсины, или дексаметазон (дексазон♠).
- При сохранении артериальной гипотензии на фоне проведения инфузионной терапии применяют 1% раствор фенилэфрина (мезатона♠) в дозе из расчета 0,5–1 мкг/кг в минуту внутривенно микроструйно, 0,2% раствор норэпинефрина (норадреналина гидротартрата♠) в дозе 0,5–1 мкг/кг в минуту в центральные вены под контролем АД. В менее тяжелых случаях фенилэфрин (мезатон♠) можно применять подкожно. В связи с выраженной вазоконстрикцией использование норэпинефрина (норадреналина гидротартрата♠) существенно ограничено (побочными эффектами лечения могут быть гангрена конечности, некроз и изъязвление больших участков тканей при попадании в подкожно-жировую клетчатку). При введении малых доз (менее 2 мкг/мин) норэпинефрин (норадреналина гидротартрат♠) оказывает кардиостимулирующее действие (активация β_1-адренорецепторов). Добавление низких доз допамина (по 1 мкг/кг в минуту) способствует снижению вазоконстрикции. При лечении коллапса может быть использован допамин в кардиостимулирующей (8–10 мкг/кг в минуту) или сосудосуживающей (12–15 мкг/кг в минуту) дозе.

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

Пароксизмальная тахикардия

Пароксизмальная тахикардия — сердечная аритмия, характеризуемая внезапно возникающими и внезапно прекращающимися приступами сердцебиений (более 150–160 ударов/мин у старших детей и более 200 — у младших), которые длятся от нескольких минут до нескольких часов и имеют специфические ЭКГ-признаки.

Этиология

Суправентрикулярные пароксизмальные тахикардии у детей в большинстве случаев функциональные. Они возникают в резуль-

тате изменения вегетативной регуляции сердечной деятельности. Желудочковые пароксизмальные тахикардии встречают редко, их относят к жизнеугрожающим состояниям. Они обусловлены, как правило, органическими заболеваниями сердца.

Лечение

- Купирование приступа следует начинать с назначения препаратов, нормализующих корково-подкорковые взаимоотношения: аминофенилмасляная кислота (фенибут♠), карбамазепин (финлепсин♠) по 10–15 мг/кг в сутки, настойка валерианы♠ (по 1–2 капли/год жизни), пиона экстракт♠ (по 1–2 капли/год жизни), боярышника плоды (по 1–2 капли/год жизни), а также препараты калия (панангин♠ и др).
- Рефлекторное воздействие на блуждающий нерв — массаж каротидных синусов поочередно по 10–15 с, начиная с левого, проба Вальсальвы (натуживание на максимальном вдохе при задержке дыхания в течение 30–40 с), провокация рвотного рефлекса. У детей помладше эти процедуры заменяют сильным надавливанием на живот, которое часто ведет к получению рефлекса натуживания или «ныряльщика». Последний вызывают погружением лица в ледяную (0 °С) воду. Надо быть готовым к лечению значительной брадикардии и даже асистолии.
- При отсутствии эффекта через 30–60 мин назначают антиаритмические препараты, которые применяют последовательно (при отсутствии реакции на предыдущий) с интервалом 10–20 мин. В начале купирования приступа пароксизма рекомендуют применять 1% раствор аденозинтрифосфорной кислоты без разведения в дозе 0,5 мг/кг внутривенно струйно за 2–3 с, повторив, при необходимости, в двойной дозе через 5–10 мин.

Если данных ЭКГ нет, то показано введение 5% раствора амиодарона (кордарона♠) на 5% растворе глюкозы♠ в дозе 5 мг/кг внутривенно медленно. При отсутствии эффекта внутривенно вводят 10% раствор прокаинамида (новокаинамида♠) на изотоническом растворе натрия хлорида из расчета 0,15–0,2 мл/кг совместно с введением 1% раствора фенилэфрина (мезатона♠) в дозе 0,1 мл/год жизни внутримышечно.

Если на ЭКГ комплекс *QRS* узкий, а применение аденозинтрифосфорной кислоты не имело эффекта, рекомендуют использовать 0,25% раствор верапамила (изоптина♠) в возрастной дозе 0,1–0,15 мг/кг внутривенно на изотоническом растворе натрия хлорида. Противопоказаниями для назначения верапамила (изоптина♠) служат атриовентрикулярная блокада, артериальная гипотензия, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, выраженная дисфункция миокарда у пациентов, получающих β-адреноблокаторы. При необходимости, после верапамила (изоптина♠) при суправентрикулярной пароксизмальной тахи-

кардии вводят 0,025% раствор дигоксина в дозе 0,1–0,3 мл внутривенно медленно.

Прекращение суправентрикулярных тахиаритмий может быть достигнуто с помощью β-адреноблокаторов: пропранолола (обзидана♠) по 0,01–0,02 мг/кг с увеличением максимальной суммарной дозы до 0,1 мг/кг, эсмолола по 0,5 мг/кг и др. У детей их используют редко.

Если на ЭКГ комплекс *QRS* широкий (деформированный), то купирование приступа тахикардии после использования аденозинтрифосфорной кислоты проводят амиодароном (кордароном♠) или прокаинамидом (новокаинамидом♠) совместно с фенилэфрином (мезатоном♠). Только при отсутствии эффекта подключают 1% раствор лидокаина по 0,5–1 мг/кг внутривенно струйно медленно на 5% растворе глюкозы♠.

- При неэффективности лечения, сохранении приступа в течение 24 ч, а также нарастании признаков сердечной недостаточности — электроимпульсная терапия.

Мерцание предсердий

Клиническая картина

Различают бради- и тахисистолическую форму мерцания предсердий. Брадисистолическая форма мерцательной аритмии имеет более благоприятное течение. Клиническая картина тахисистолической формы включает признаки право- и левожелудочковой недостаточности, дефицит пульса, аритмию. На ЭКГ определяют неодинаковые интервалы *R–R*, отсутствие зубцов *P*, фибрилляцию предсердий.

Лечение

- Препаратом выбора при тахисистолической форме служит дигоксин. Сердечные гликозиды не применяют при атриовентрикулярной блокаде, гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), выраженной гипокалиемии и/или гипомагниемии, синдроме слабости синусового узла, синдроме WPW. Сердечные гликозиды не эффективны в случае многофокусной предсердной тахикардии.
- Когда применение препаратов дигиталиса невозможно, используют 0,25% раствор верапамила (изоптина♠) в дозе 0,1–0,15 мг/кг внутривенно медленно в течение 5–10 мин.
- У подростков возможно применение 2,5% раствора аймалина в дозе из расчета 1 мг/кг, 10% раствора прокаинамида (новокаинамида♠) в дозе из расчета 0,15–0,2 мл/кг, нитроглицерина под язык.
- В условиях стационара может быть использован хинидин в дозе до 18 мкг/кг в сутки.

Синдром Морганьи-Адамса-Стокса

Синдром Морганьи–Адамса–Стокса — синкопальное состояние, которое возникает на фоне асистолии, с последующим развитием острой ишемии мозга. Чаще его наблюдают у детей с атриовентрикулярной блокадой II–III степени и синдромом слабости синусового узла при частоте сокращения желудочков менее 70–60 в минуту у детей раннего возраста и 45–50 в минуту — у детей постарше.

Клиническая картина

Ребенок внезапно бледнеет, теряет сознание. При этом отмечают редкое судорожное дыхание или его остановку с нарастающим цианозом. Пульс и АД не определяют, частота сердечных сокращений 30–40 в минуту. Возможно развитие судорог, непроизвольного мочеиспускания и дефекации. Приступы длятся от нескольких секунд до нескольких минут, чаще купируются самостоятельно или после соответствующих лечебных мероприятий. Однако они могут привести к летальному исходу.

Лечение

- Атропин по 10–20 мг/кг внутривенно. При отравлении (яды некоторых мухоморов, фосфорорганические вещества, β-адреноблокаторы, опиаты, барбитураты, антагонисты кальциевых каналов) дозу атропина увеличивают в 5–10 раз и вводят изопреналин (изадрин♠).
- Неотложную помощь при брадиаритмии с рецидивами приступов асистолической формы синдрома Морганьи–Адамса–Стокса начинают с прекардиального удара (у детей раннего возраста его применение не рекомендуют). Затем внутривенно вводят 0,1% раствор атропина по 0,5–1 мл или 0,5% раствор изопреналина (изадрина♠) микроструйно в дозе от 0,1–1 мкг/кг в минуту до 3–4 мкг/кг в минуту, а в старшем возрасте — в дозе от 2 до 10 мкг/кг в минуту. Введение атропина можно повторять каждые 3–5 мин (в зависимости от эффекта) до достижении общей дозы 40 мкг/кг (0,04 мг/кг). При недостаточной эффективности медикаментозной терапии проводят чрезпищеводную, наружную чрескожную или интравенозную электростимуляцию сердца под контролем ЭКГ.
- При симптоматической брадикардии, не чувствительной к атропину и чрезкожной кардиостимуляции, вводят эпинефрин (адреналин♠) внутривенно капельно в дозе из расчета 0,05–0,5–1 мкг/кг в минуту.
- При выраженной гиперкалиемии применяют 10% раствор кальция хлорида в дозе 15–20 мг/кг внутривенно. При неэффективности его введение повторяют через 5 мин. После применения кальция нельзя использовать натрия гидрокарбонат (увеличивает содержание неионизированного кальция).

С целью повышения скорости вхождения калия в клетки вводят 20% раствор глюкозы♠ (по 4 мл/кг) с инсулином растворимым (по 1 ЕД на 5–10 г глюкозы♠). Для удаления калия также применяют препараты катионообменных смол по 0,5 г/кг в 20% растворе сорбитола по 30–50 мл внутрь или по 1,0 г/кг в 20% растворе глюкозы♠ в дозе 100–200 мл *per rectum*. Наиболее эффективным средством снижения уровня калия в сыворотке считают гемодиализ.

- В случае интоксикации сердечными гликозидами применяют 25% раствор магния сульфата в дозе 0,2 мл/кг, 5% раствор димеркаптопропансульфоната натрия (унитиола♠) в дозе 5 мг/кг, фуросемид (лазикс♠) в дозе 1–3 мг/кг в сутки.

Глава 28

Шок

Шок — патологический процесс, который сопровождается прогрессирующим несоответствием доставки и потребления кислорода. Приводит к нарушению аэробного гликолиза и снижению образования АТФ, при дефиците которого нарушаются функции клеток. Клинически шок характеризуется генерализованными нарушениями кровообращения, при этом чаще всего характерна прогрессирующая недостаточность тканевого кровообращения. Однако существуют виды шоков, при которых тканевое кровообращение сохранено, например септический в стадии компенсации.

У детей шок проявляется менее отчетливо, чем у взрослых, так как у них эффективно работают компенсаторные механизмы, и АД часто снижается только на поздней стадии, когда шок уже не поддается лечению.

Классификация

Несмотря на множественные классификации шока, по ведущему пусковому фактору можно выделить следующие типы:

- гиповолемический;
- кардиогенный;
- обструктивный;
- распределительный (септический, анафилактический, нейрогенный).

У любого конкретного пациента с шоком могут присутствовать патогенетические признаки нескольких его видов. Например, ребенок с политравмой может изначально страдать от гиповолемического шока, вызванного кровотечением, а впоследствии возможно развитие эндотоксемии. Септический, анафилактический, нейрогенный и другие распределительные шоки сопровождаются гиповолемией, которая, правда, относительна, в результате артериальной и венозной вазодилатации, повышенной проницаемости капилляров и перемещения альбуминов в интерстиций.

Принято выделять три стадии шока:

- стадия I — компенсированная;
- стадия II — гипотензивная (декомпенсированная);
- стадия III — необратимая.

Патогенез

С патофизиологических позиций шоковые состояния, независимо от этиологического фактора, целесообразно разделить на две категории:

- со сниженным сердечным выбросом и нарушенным общим периферическим тканевым кровоснабжением;
- с нормальным или повышенным сердечным выбросом и нарушенным распределением периферического кровотока.

Клиническая картина

Различить эти группы можно лишь в том случае, когда устранена гиповолемия и достигнута адекватная преднагрузка. При всех вариантах шоковых состояний нарушается нормальная деятельность практически всех органов, развивается полиорганная недостаточность. Снижение сердечного индекса менее 2 л/мин в 1 $м^2$ клинически проявляется симптомом «бледного пятна» — удлинением времени капиллярного заполнения более 2 с после надавливания на кожу, похолоданием кожи дистальных отделов конечностей.

Гиповолемический шок связан с потерей жидкости из организма (кровотечение, травма, ожог, кишечная непроходимость, перитонит, рвота и диарея при кишечной инфекции, осмотический диурез при диабетическом кетоацидозе) или вследствие недостаточного поступления жидкости в организм. При гиповолемическом шоке наблюдают абсолютный дефицит ОЦК, но чаще всего наряду с дефицитом интраваскулярного объема быстро развивается и дефицит эктраваскулярной жидкости. При гиповолемическом шоке гипоксически-ишемическое повреждение возникает на раннем этапе. Вдобавок, реперфузионные изменения, которые развиваются после ишемии, играют критическую роль в тканевом повреждении.

Кардиогенный шок развивается из-за значительного снижения контрактильности миокарда при врожденных пороках сердца, миокардите, КМП, аритмии, сепсисе, отравлениях, инфаркте миокарда, травме миокарда.

Возникновение препятствия для нормального кровотока в сердце или крупных сосудах с последующим снижением сердечного выброса ведет к развитию **обструктивного шока**. Наиболее частыми причинами его развития служат тампонада сердца, напряженный пневмоторакс, массивная легочная эмболия, закрытие фетальных коммуникаций (овального окна и артериального протока) при дуктусзависимых врожденных пороках сердца. Обструктивный шок манифестирует симптомами гиповолемического, быстро ведет к развитию сердечной недостаточности и остановке сердца.

При **распределительных шоках** отмечают неадекватное перераспределение ОЦК с недостаточным органным и тканевым кровообращением.

Септический шок развивается на фоне системной воспалительной реакции, возникающей в ответ на внедрение микроорганизмов во внутреннюю среду макроорганизма. Эндотоксемия и неконтролируемый выброс медиаторов воспаления (цитокинов) приводит к вазодилатации, повышенной проницаемости сосудов, ДВС-синдрому, полиорганной недостаточности.

Анафилактический шок — тяжелая аллергическая реакция на различные антигены пищи, вакцин, лекарств, токсины и др., при которой развивается венодилатация, системная вазодилатация, повышенная проницаемость сосудистого русла и легочная вазоконстрикция. При анафилактическом шоке кожные, респираторные и кардиоваскулярные симптомы сочетаются. Наиболее частым кожным симптомом служит уртикарная сыпь, респираторными — обструкция верхних и/или нижних дыхательных путей, сердечно-сосудистыми — тахикардия, артериальная гипотензия.

При нейрогенном шоке из-за повреждения головного или спинного мозга выше уровня позвонка Th_{VI} сердце и сосуды теряют симпатическую иннервацию, что приводит к неконтролируемой вазодилатации. При нейрогенном шоке артериальная гипотензия не сопровождается компенсаторной тахикардией и периферической вазоконстрикцией. Клинически нейрогенный шок характеризуется артериальной гипотензией с большой пульсовой разницей, брадикардией или нормальной частотой сердечных сокращений.

Лечение

Лечение шоковых состояний у детей преследует цель восстановить доставку кислорода к тканям и оптимизировать баланс между кровоснабжением тканей и их метаболическими потребностями. Для этого необходимо улучшить оксигенацию крови, увеличить сердечный выброс и его распределение, снизить потребление кислорода тканями и проводить коррекцию метаболических нарушений. Программа интенсивного лечения больного в шоке предусматривает следующие врачебные действия: восполнение дефицита ОЦК и обеспечение оптимальной пред- и постнагрузки, поддержание сократительной функции миокарда, респираторную поддержку, аналгоседацию, применение стероидных гормонов, антибиотикотерапию, предупреждение реперфузионных повреждений, коррекцию нарушений гемостаза (гипо- и гипергликемии, гипокальциемии, гиперкалиемии и метаболического ацидоза).

Восполнение дефицита ОЦК и обеспечение оптимального уровня пред- и постнагрузки необходимо проводить всегда. Абсолютный или относительный дефицит ОЦК устраняется инфузионной терапией под контролем центрального венозного давления и почасового диуреза, который в норме должен быть не менее 1 мл/кг в час. Центральное венозное давление должно

равняться 10–15 мм рт.ст., при котором достигается адекватная преднагрузка и гиповолемия не служит причиной циркуляторной недостаточности. Ограничением интенсивности инфузионной терапии и необходимости применения инотропных средств может послужить возникновение таких симптомов, как увеличение размеров печени, влажные хрипы в легких и кашель, нарастающее тахипноэ. Восполнение ОЦК приводит к увеличению венозного возврата с последующим увеличением АД, сердечного выброса, что, в свою очередь, увеличивает кровоснабжение и оксигенацию тканей. Объем и темп инфузии зависит от предполагаемой величины гиповолемии. Инфузионную терапию рекомендуют начинать с применения болюсного введения изотонического раствора натрия хлорида. Первый болюс — 20 мл/кг — вводят за 5–10 мин с последующей клинической оценкой его гемодинамического эффекта. При гиповолемическом, распределительном и обструктивном шоке за первый час объем вливания может быть до 60 мл/кг, а при септическом шоке — даже до 200 мл/кг. При кардиогенном шоке и отравлениях (β-блокаторами и блокаторами кальциевых каналов) объем первого болюса должен быть не более 5–10 мл/кг, вводимого за 10–20 мин. После введения изотонических кристаллоидов в дозе 20–60 мл/кг и сохраняющейся необходимости введения жидкости могут быть применены коллоидные растворы, особенно у детей с пониженным онкотическим давлением.

При геморрагическом шоке для возмещения кровопотери используют эритроциты (по 10 мл/кг) или цельную кровь (по 20 мл/кг). После гемотрансфузии повышается уровень гемоглобина и, как следствие, уменьшается тахикардия и тахипноэ. Абсолютным показанием для переливания эритроцитной массы служит количество гемоглобина ниже 70 г/л, а оптимальный уровень его поддержания должен быть как минимум 100 г/л.

Трудности в установке венозного доступа у детей общеизвестны. Даже в случаях успешной установки венозного катетера не всегда может быть достигнута адекватная скорость введения. Именно поэтому может возникнуть необходимость установки второго венозного катетера или внутрикостного введения жидкости, компонентов крови и медикаментов. Положительная динамика от проведения инфузионной терапии сопровождается снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС), увеличением АД и уменьшением шокового индекса (ЧСС/АД). Если при подобной скорости к концу первого часа не получен эффект, то необходимо продолжить инфузию и назначить допамин.

Несмотря на то, что введение жидкости — это первый шаг в лечении шока, иногда возникает необходимость в удалении жидкости при перегрузке ею организма или развитии полиорганной недостаточности. Диуретики, перитонеальный диализ, гемофильтрация показаны пациентам, получившим адекватную инфузионную терапию, но у которых баланс жидкости нарушен из-за снижения диуреза.

Поддержание сократительной функции миокарда

Поддержание сократительной функции миокарда — одна из важнейших проблем лечения шоковых состояний. Сердечный индекс должен быть не менее 2 л/мин в 1 м^2 при кардиогенном и от 3,3 до 6 л/мин в 1 м^2 — при септическом шоке. В настоящее время с этой целью используют средства, оказывающие влияние на инотропную функцию сердца, например допамин в дозе 5–10 мкг/кг в минуту или эпинефрин (адреналин♠) в дозе 0,05–0,3 мкг/кг в минуту.

Использование препаратов кальция (кальция хлорид, кальция глюконат) для стимуляции сердечной деятельности в настоящее время сомнительно. Только при гипокальциемии препараты кальция дают отчетливый инотропный эффект. При нормокальциемии внутривенное болюсное их введение вызывает лишь возрастание периферического сопротивления, способствует усилению неврологических расстройств на фоне ишемии мозга.

При стадии децентрализации кровообращения при шоке высокое системное сосудистое сопротивление, плохое периферическое кровообращение и сниженный сердечный выброс может быть компенсировано уменьшением постнагрузки. Подобное сочетание влияния на постнагрузку с инотропным эффектом может обеспечить оптимальные условия работы для поврежденного миокарда. Нитропруссид натрия, нитроглицерин вызывают вазодилятацию, снижают постнагрузку. Доза нитропруссида натрия у детей составляет 0,5–10 мкг/кг в минуту, нитроглицерина — 1–20 мкг/кг в минуту.

Перспективным в лечении рефрактерного септического шока считают препарат класса ингибиторов фосфодиэстеразы III типа — левосимендан, обладающий одновременно кардиотоническим и вазодилатирующим эффектом. При его назначении в рекомендуемом диапазоне доз (0,05–0,2 мкг/кг в минуту) возможно некоторое снижение АД, незначительное увеличение ЧСС.

Коррекция метаболического ацидоза позволяет улучшить функцию миокарда и других клеток, снизить системное и легочное сосудистое сопротивление, уменьшить необходимость в респираторной компенсации метаболического ацидоза. Натрия гидрокарбонат в дозе 1–2 ммоль/кг вводят внутривенно медленно. Для коррекции метаболического ацидоза также показано использование трометамола (трисамина♠), который служит эффективным буфером, устраняя вне- и внутриклеточный ацидоз. Его используют в дозе 10 мл/кг в час с добавлением в раствор натрия хлорида, калия хлорида и глюкозы♠, так как трометамол (трисамин♠) увеличивает выведение натрия и калия из организма. Трометамол (трисамин♠) не показан при анурии и центральных расстройствах дыхания.

Лечение стероидными гормонами

Анафилактический шок служит абсолютным показанием к лечению глюкокортикоидами после введения эпинефрина (адре-

налина♠) и антигистаминных препаратов. При септическом шоке применяют гидрокортизон в дозе от 2 до 50 мг/кг в сутки путем длительного или дробного введения при абсолютной адреналовой недостаточности:

- когда в образце крови, взятом на анализ до введения гидрокортизона, базальный уровень кортизола составлял менее 18 мкг/дл (<496 нмоль/л) и возрастал после стимуляции кортикотропином через 30–60 мин не более чем на 9 мкг/дл (248 нмоль/л);
- при наличии катехоламинрезистентного шока.

С целью детоксикации применяют поликлональную свежезамороженную плазму с высоким титром антиэндотоксических антител, препараты иммуноглобулина человека нормального (пентаглобин♠, интраглобин♠, иммуновенин♠, октагам♠). Пентаглобин вводят внутривенно новорожденным и грудным детям в дозе 1,7 мл/кг в час с применением перфузора. Детям старшего возраста — в дозе 0,4 мл/кг в час непрерывно до достижения дозы 15 мл/кг в течение 72 ч.

Рекомбинантный аналог интерлейкина-2 человека, в частности отечественный препарат ронколейкин♠, зарекомендовал себя эффективным средством иммунотерапии при тяжелой гнойно-септической патологии. У детей ронколейкин♠ применяют внутривенно капельно. Схемы его применения у детей и взрослых одинаковые. Препарат разводят в изотоническом растворе натрия хлорида для инъекций. Разовая доза препарата у детей зависит от возраста: от 0,1 мг у новорожденных до 0,5 мг — у детей старше 14 лет.

Шоковые состояния у детей сопровождаются угнетением ретикулоэндотелиальной системы, поэтому в комплекс лечения необходимо включать антибиотики. Однако следует помнить, что их назначение не служит жизненно необходимым в первые часы проведения неотложных мероприятий по сравнению с направленной иммунотерапией. Лечение начинают с препаратов цефалоспоринового ряда III поколения (цефотаксим в дозе 100–200 мг/кг в сутки, цефтриаксон в дозе 50–100 мг/кг в сутки, цефоперазон и сульбактам в дозе 40–80 мкг/кг в минуту) в сочетании с аминогликозидами (амикацин в дозе 15–20 мг/кг в сутки). Особый интерес представляет поражение кишечника при шоке, так как синдром общего реактивного воспаления, ведущий к полиорганной недостаточности, связан с кишечником. Используют метод селективной деконтаминации кишечника и энтеросорбцию как вариант антибактериальной терапии. Селективная деконтаминация при применении энтеральной смеси из полимиксина, тобрамицина, амфотерицина В избирательно позволяет подавить нозокомиальную инфекцию. Энтеросорбция при использовании таких препаратов, как смектит диоктаэдрический (смекта♠) и кремния диоксид коллоидный (полисорб♠), позволяет снизить не только активность азотистых шлаков, но и степень эндотоксемии.

Болеутоление и седация

Возможно применение ингаляционных и неингаляционных анестетиков. Из неингаляционных наркотических препаратов применяют натрия оксибутират и кетамин, которые обладают антигипоксическим эффектом и не угнетают кровообращение. Натрия оксибутират вводят на фоне постоянной оскигенотерапии в дозе 75–100 мг/кг, кетамин — в дозе 2–3 мг/кг (в дальнейшем по 0,25 мг/кг в час). Кроме того, кетамин оказывает инотропное действие на миокард, освобождая эндогенный норэпинефрин, а также уменьшает выраженность системной воспалительной реакции, блокируя продукцию интерлейкина-6. Используют в качестве препаратов первого ряда при болевом синдроме комбинации фентанила с дроперидолом и метамизол натрия (баралгин М♠). Опиоидные анальгетики — омнопон♠ и тримеперидин (промедол♠) — как метод обезболивания при шоке у детей имеют значительно больше ограничений, чем показаний из-за способности повышать внутричерепное давление, угнетать дыхательный центр и кашлевой рефлекс. Следует избегать включения в анальгетические смеси папаверина (может вызывать нарушение сердечного ритма и усиление артериальной гипотензии).

Одна из главных целей в лечении шока — гарантировать оптимальную доставку кислорода. Сатурация смешанной венозной крови (из легочной артерии) служит идеальным методом оценки потребления кислорода. Сатурация венозной крови из верхней полой вены более 70% эквивалентна 62% сатурации смешанной венозной крови. Сатурация крови из верхней полой вены может быть использована как суррогатный маркер доставки кислорода. Ее величина более 70% при уровне гемоглобина выше 100 г/л, нормальном АД и времени заполнения капилляров менее 2 с может свидетельствовать об адекватной доставке и потреблении кислорода. Общая схема лечения состоит из восстановления проходимости дыхательных путей с помощью улучшения реологических свойств мокроты и трахеобронхиального лаважа. Обеспечение газообменной функции легких — методом оксигенации в сочетании с постоянным положительным давлением на выдохе. Показанием к искусственной вентиляции легких считают неэффективность других методов лечения дыхательной недостаточности. Если пострадавшему в течение первого часа не удается ликвидировать артериальную гипотензию, то это также служит показанием для перевода его на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с FiO_2=0,6. При этом нужно избегать высоких концентраций кислорода в газовой смеси. Важно отметить, что проведение неадекватной дыхательной терапии также представляет потенциальную угрозу развития тяжелых неврологических нарушений. Аналгоседация и ИВЛ, кроме того, уменьшают потребление кислорода.

Профилактика и лечение расстройств тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза

Поврежденные эндотелиоциты секретируют тканевый тромбопластин, активирующий коагуляционный каскад с образованием тромбина и отложением в сосудистом русле фибрин-мономеров и микротромбов. Установлено, что ключевой эндогенной субстанцией, ограничивающей прогрессирование данного патологического процесса, служит активированный протеин С (АПС), который регулирует реакции воспаления, коагуляции и фибринолиза. У взрослых введение АПС [дротрекогин альфа активированный (зигрис♠)] в дозе 24 мкг/кг в час в течении 96 ч снижает риск летального исхода на 19,4% при тяжелом сепсисе и септичесом шоке. Обязательным условием назначения АПС считают надежное устранение очага инфекции, как можно более раннее начало его введения и отсутствие риска кровотечений. У детей АПС не рекомендован к использованию из-за отсутствия эффекта и влияния на выживаемость.

Особенности лечения

Необходимо отметить особенности лечения таких типов шока, как обструктивный, анафилактический и нейрогенный. Распознавание и устранение причин обструктивного шока — главная задача лечения, наряду с инфузионным. Восстановление ударного объема и тканевого кровоснабжения происходит после перикардиоцентеза и дренирования полости перикарда при тампонаде сердца, пункции и дренирования плевральной полости при напряженном пневмотораксе, проведения тромболитической терапии (урокиназой или стрептокиназой) при тромбоэмболии легочных артерий. Немедленное непрерывное круглосуточное введение простагландина E_1 или E_2 у новорожденных с дуктусзависимыми пороками сердца предотвращает закрытие артериального протока, что сохраняет им жизнь. При функционирующем артериальном протоке и подозрении на дуктусзависимый порок введение динопростона (простина E_2♠) начинается с низких доз 0,005–0,015 мкг/кг в минуту. В случае, когда есть признаки закрытия открытого аортального протока или он достоверно закрыт, введение начинают с максимальной дозы — 0,05–0,1 мкг/кг в минуту. В последующем после открытия аортального протока дозу снижают до 0,005–0,015 мкг/кг в минуту. При анафилактическом шоке в первую очередь внутримышечно вводят эпинефрин (адреналин♠) в дозе 10 мкг/кг, антигистаминные препараты (более эффективна комбинация H_1- и H_2-блокаторов гистаминовых рецепторов) и ГК. Для купирования бронхоспазма через небулайзер ингалируют сальбутамол. Для устранения артериальной гипотензии требуется инфузионная терапия и применение инотропных средств. Специфическими моментами лечения нейрогенного шока считают укладку пациента в положение Тренделенбурга,

использование вазопрессоров при рефрактерном к инфузионной терапии шоке, согревание или охлаждение по необходимости.

Ближайшими целями при лечении шока считают:

- достижение нормализации АД, частоты и качества периферического пульса;
- потепление кожи дистальных отделов конечностей;
- нормализацию времени заполнения капилляров;
- нормализацию ментального статуса, сатурации венозной крови более 70%;
- возникновение диуреза более 1 мл/кг в час;
- снижение сывороточного лактата и метаболического ацидоза.

Глава 29

Острая дыхательная недостаточность

НАРУШЕНИЯ ЛЕГОЧНОГО ГАЗООБМЕНА

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) — состояние, при котором легкие не в состоянии обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови, т.е. нарушение доставки достаточного количества кислорода в артериальную кровь и выведения соответствующего количества углекислого газа из венозной крови в альвеолы. Нарушение легочного газообмена приводит к уменьшению PaO_2 (гипоксемия) и увеличению $PaCO_2$ (гиперкапния). Диагностическим критерием ОДН служит снижение PaO_2 ниже 50 мм рт.ст. и/или увеличение $PaCO_2$ более 50 мм рт.ст. при отсутствии внутрисердечного шунтирования.

Классификация

- **Гипоксемическая ОДН** (шунто-диффузионная) характеризуется недостаточной оксигенацией крови при относительно адекватной вентиляции: низкий PaO_2 в сочетании с нормальным или слегка сниженным $PaCO_2$.
- **Гиперкапническая ОДН** (вентиляционная) отличается снижением PaO_2 при увеличении $PaCO_2$ в результате первичной гипервентиляции с последующим резким снижением объема вентиляции с выраженной гиперкапнией.
- **Смешанная ОДН** характеризуется гипервентиляцией, увеличением альвеолярно-капиллярной разницы. Гипоксемия при этом менее выражена, чем при гипоксемической ОДН.

Патогенез

Патофизиологические механизмы ОДН: недостаточная вентиляция, нарушение вентилляционно-перфузионных отношений, внутрилегочное право-левое шунтирование, нарушение альвеолярно-капиллярной диффузии. В педиатрической практике наиболее часто встречают нарушение вентиляционно-перфузионных отношений, наиболее редко — нарушение альвеолярно-капиллярной диффузии.

Диагностика

Клинические проявления ОДН разнообразны и зависят от причины и влияния нарушений газового состава крови на органы-мишени (легкие, сердце, нервная система). Не существует специфических симптомов ОДН. Газовый состав крови служит «золотым стандартом» интенсивного лечения. Под газовым составом крови понимают измерение PaO_2, SaO_2, $PaCO_2$ и pH. Дополнительно может быть включено измерение карбоксигемоглобина (COHb) и метгемоглобина (metHb). **Гипоксемию** определяют как снижение PaO_2 <60 мм рт.ст. и SaO_2 <90% в крови. **Гиперкапния** — $PaCO_2$ >60 мм рт.ст.

Цианоз считают важным, но поздним показателем ОДН. Различают два вида цианоза: центральный и периферический. Центральный возникает при патологии дыхательной системы или некоторых врожденных пороках сердца. Он проявляется при гипоксемической гипоксии. Периферический цианоз служит следствием гемодинамических проблем (ишемическая гипоксия). Цианоз может отсутствовать у больных, страдающих анемией до возникновения тяжелой гипоксемии. Критерии диагностики ОДН представлены в табл. 29.1.

Таблица 29.1. Основные критерии диагностики острой дыхательной недостаточности у детей

Критерии	Показатели
Клинические	Тахипноэ, брадипноэ, апноэ
	Парадоксальный пульс
	Уменьшение или отсутствие дыхательных шумов
	Стридор, свистящее дыхание, хрюканье
	Выраженное втяжение уступчивых мест грудной клетки с использованием вспомогательной дыхательной мускулатуры
	Цианоз при введении 40% кислорода (исключить врожденный порок сердца)
	Нарушения сознания различной степени
Лабораторные	PaO_2 <60 мм рт.ст. при введении 60% кислорода (исключить врожденный порок сердца)
	$PaCO_2$ >60 мм рт.ст.
	pH <7,3
	Жизненная емкость легких <15 мл/кг
	Максимальное инспираторное давление <25 см вод.ст.

Клиническая картина

Обструкция дыхательных путей

Выделяют обструкцию верхних и нижних дыхательных путей. Причинами могут быть различные повреждения и врожденные и

приобретенные заболевания (инфекции, травмы, ожоги, опухоли и др.).

Общие **принципы лечения** острой обструкции дыхательных путей у детей в зависимости от конкретного патологического состояния сводятся:

- к восстановлению проходимости верхних дыхательных путей;
- ликвидации бронхиальной обструкции;
- коррекции метаболических нарушений;
- антибактериальной терапии;
- при необходимости — интубации трахеи и искусственной вентиляции легких.

Эпиглоттит

Острый эпиглоттит чаще всего вызывает гемофильная палочка типа *b*. Острый эпиглоттит — опасное заболевание гортани, ведущее к острой дыхательной недостаточности. Болезнь нередко начинается с респираторной инфекции, незначительной боли в горле, дисфонии, дисфагии, повышения температуры тела. Симптомы могут быстро прогрессировать до полной непроходимости, развивающейся в течение 4–6 ч после их возникновения. Ребенок находится в сидячем положении с выдвинутым вперед подбородком, язык выступает из ротовой полости; обильное слюнотечение. Тяжелый стридор, ретракция в области над грудиной и под ней с признаками цианоза указывают на угрозу полной непроходимости дыхательных путей. При ларингоскопии определяют отечные черпаловидные хрящи, воспаленные надсвязочные структуры окружающих тканей. Это исследование может вызвать у ребенка ларингоспазм, требующий немедленного вмешательства. Именно поэтому к нему надо быть готовым, прежде чем начинать ларингоскопию. Рентгенографию должны выполнять только в случае сомнительного диагноза и при условии, что ребенка будет сопровождать врач, владеющий методом интубации.

Дети с эпиглоттитом нуждаются в экстренной госпитализации. Транспортировку осуществляют только в положении сидя. При необходимости выполняют интубацию трахеи. Парентерально вводят амоксициллин + клавулановая кислота в дозе 40 мг/кг в сутки, цефтриаксон в дозе 100–200 мг/кг в сутки. В качестве крайней меры может быть выполнена трахеостомия.

Стенозирующий ларинготрахеит (обструктивный ларингит, синдром крупа)

Причинами стенозирующего ларинготрахеита чаще всего служат вирусы гриппа А, парагриппа I и II типа, респираторно-синцитиальная и аденовирусная инфекция, дифтерия и другие бактериальные инфекции, химический ожог при отравлениях. Стенозирующий ларинготрахеит наблюдают, главным образом, у

детей в возрасте 1–6 лет. Он возникает на 1–2-е сутки респираторной инфекции.

Стенозирующий ларинготрахеит развивается в результате отека гортани ниже голосовой щели, это выражается в инспираторном стридоре. Отек голосовых связок выражается в дисфонии (охриплости голоса). Возникает лающий кашель, вдох затруднен, дыхание становится шумным с участием вспомогательной мускулатуры.

Лечение — оксигенотерапия увлажненным 40% кислородом, дексаметазон в дозе 0,3 мг/кг внутримышечно, ингаляционные ГК (будесонид по 1–2 мг) с помощью небулайзера. При выраженном стенозе лечение начинают с ингаляции 0,1% раствора эпинефрина (адреналина♠) в дозе 0,01 мг/кг. При нарастании гипоксии — сердечно-легочная реанимация, интубация трахеи, искусственная вентиляция легких. Коникотомия при подскладочном стенотическом ларинготрахеите, как правило, не эффективна, поскольку стеноз распространяется ниже. Если интубация трахеи невыполнима, производят трахеотомию.

Дифтерия

Для дифтерии зева характерны прогрессирующий стеноз гортани, пленчатые беловато-желтоватые или сероватые налеты, которые возникают сначала в пределах преддверия гортани, затем в зоне голосовой щели, что и служит основной причиной стеноза. При дифтерии гортани — всегда экстренная госпитализация в инфекционное отделение.

Лечение ОДН проводят в зависимости от степени стеноза. Независимо от стадии заболевания немедленно вводят антитоксин дифтерийный (сыворотку противодифтерийную лошадиную очищенную концентрированную жидкую♠). Дозу сыворотки определяют распространенностью процесса и стадией заболевания, она составляет от 15 000 до 40 000 АЕ.

Синдром острой бронхиальной обструкции

В основе бронхиальной обструкции лежат патогенетические механизмы:

- спазм гладкой мускулатуры бронхов;
- отек слизистой оболочки бронхиального дерева с возможной транссудацией отечной жидкости в просвет бронхов;
- гиперсекреция слизи;
- гнойные корки с механической обструкцией ими просвета бронхов;
- коллапс бронхиол из-за давления на них извне раздутыми альвеолами;
- дискинезия бронхов.

У детей первых 3 лет жизни преобладает гиперкриния, у детей старшего возраста — бронхоспастический компонент.

Развитие бронхиальной обструкции на уровне бронхиол характеризуется:

- экспираторной одышкой;
- наличием свистящих хрипов высокого тембра на фоне локального ослабления дыхания;
- выраженным нарушением газового состава крови.

Обструктивный бронхит и бронхиолит

Для большинства случаев обструктивного бронхита и бронхиолита доказана вирусная этиология в сочетании с аллергическим фоном. Выделяют респираторный синцитиальный вирус, парагрипп, риновирусы. В последнее время возросла роль хламидийной и микоплазменной инфекций. В отличие от обструктивного бронхита, при бронхиолите поражаются мелкие бронхи и бронхиолы. Последние при этом инфильтрированы, проходимость их резко нарушена, как при приступе бронхиальной астмы. Обструктивный бронхит характерен для детей раннего возраста, а бронхиолит развивается преимущественно у детей первых месяцев жизни.

Заболевание начинается внезапно: гипертермия, одышка, беспокойство выражено. В легких коробочный перкуторный звук, на выдохе прослушивают свистящие хрипы, активизируется работа дыхательных мышц.

С помощью шкалы Флетчера определяют степень тяжести дыхательной недостаточности при бронхиолите по критериям:

- частота дыхательных движений в 1 мин;
- затрудненное дыхание;
- отношение времени вдоха и выдоха;
- участие вспомогательных дыхательных мышц.

Лечение: ингаляция сальбутамола (в возрасте 2–6 лет в дозе 100–200 мкг, 6–12 лет — по 200 мкг, старше 12 лет — по 200–400 мкг) или ипратропия бромида + сальбутамол (в возрасте 2–6 лет в дозе 20 мкг, 6–12 лет — по 40 мкг, старше 12 лет — по 80 мкг) с помощью дозирующего аэрозольного ингалятора или небулайзера. Возможно применение комбинированного бронхоспазмолитика — ипратропия бромида + фенотерол (беродуал♠) в возрасте до 6 лет по 10 капель, 6–12 лет — по 20 капель, старше 12 лет — по 20–40 капель. Для ингаляции у детей раннего возраста используют спейсер, аэрочамбер. При нарастающей ОДН назначают преднизолон в дозе 2–5 мг/кг внутримышечно, внутривенно и повторные ингаляции бронхоспазмолитика (беродуал♠, ипратропия бромид). При невозможности проведения ингаляций используют 2,4% раствор аминофиллина (эуфиллин♠) по 4 мг/кг внутривенно струйно, медленно в течение 10–15 мин на изотоническом растворе натрия хлорида. Оксигенотерапия 40–60%, инфузионная терапия. При выраженной ОДН и неэффективности дыхания — интубация трахеи, вспомогательная искусственная вентиляция легких с 100% кислородом.

ОСТРЫЙ ПРИСТУП БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Клиническая картина

Клинически проявляется одышкой, спастическим кашлем, затрудненным или свистящим дыханием. Для обострения бронхиальной астмы характерно снижение скорости выдоха, что выражается снижением объема форсированного выдоха за первую секунду и пиковой скорости выдоха.

Лечение

Объем проводимого лечения при приступе бронхиальной астмы зависит от степени тяжести обострения.

- При легком приступе:
  - ингаляции бронходилатирующими препаратами с помощью дозирующего аэрозольного ингалятора или небулайзера;
  - β_2-адреномиметик короткого действия — сальбутамол, разовая доза через дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ) — 100–200 мкг, через небулайзер — 1,25–2,5 мг (1/2–1 небулы);
  - М-холинолитик — ипратропия бромид, доза через ДАИ составляет 20–40 мкг (1–2 дозы), через небулайзер — 0,4–1 мл;
  - комбинированный препарат ипратропия бромид + фенотерол, доза через небулайзер составляет 0,5–1 мл, с помощью ДАИ — 1–2 дозы (фенотерол по 50 мкг + ипратропия бромид по 20 мкг).

Оценка через 20 мин, при неудовлетворительном эффекте назначают повторную дозу бронхолитического препарата. Критерии эффективности: уменьшение одышки, количество сухих хрипов в легких и увеличение пиковой скорости выдоха. При отсутствии эффекта проводят переоценку степени тяжести приступа и корригируют лечение.

- При приступе средней степени тяжести ингаляция (1–2) бронхолитических препаратов через ДАИ или небулайзер.
  - Сальбутамол в дозе 2,5 мг (2,5 мл) либо ипратропия бромид + фенотерол в дозе 0,5 мл (10 капель) у детей в возрасте до 6 лет и в дозе 1 мл (20 капель) у детей в возрасте старше 6 лет в течение 5–10 мин.
  - Через небулайзер ингаляционные ГК (ИГК) — будесонид в небулах по 0,5–1 мг, а также парентерально преднизолон в дозе 1–2 мг/кг.

Оценка через 20 мин, при неудовлетворительном эффекте — повторная доза бронхолитического препарата, ИГК. Только при

отсутствии дозирующего аэрозольного ингалятора или небулайзера применяют аминофиллин (эуфиллин♠) в дозе 4–5 мг/кг внутривенно струйно медленно в течение 10–15 мин на изотоническом растворе натрия хлорида. После ликвидации приступа продолжить бронходилатационную терапию β_2-агонистами каждые 4–6 ч в течение 1–2 сут. При среднетяжелом приступе возможен перевод на пролонгированные бронхолитики (β_2-агонисты, метилксантины). Проводить коррекцию базисной противовоспалительной терапии.

- При тяжелом приступе предпочтение отдают небулайзерной терапии.
  - β_2-агонисты с интервалом 20 мин в течение часа, затем каждые 1–4 ч или проводят длительную небулизацию. Применяют сальбутамол в дозе 2,5 мг или ипратропия бромид + фенотерол в дозе 0,5–1 мл.
  - Будесонид через небулайзер в течение 0,5–1 мг.
  - Системные ГК — преднизолон внутривенно в дозе 60–120 мг или внутрь в дозе 2 мг/кг.

Если больной не может создать пик потока на выдохе, вводят эпинефрин (адреналин♠) подкожно в дозе 0,01 мг/кг, максимальная доза — 0,3 мг. При отсутствии ингаляционной техники или недостаточном эффекте лечения назначают 2,4% раствор аминофиллина (эуфиллина♠) внутривенно струйно, медленно, в течение 20–30 мин, затем, при необходимости, внутривенно капельно в течение 6–8 ч. Проводят оценку эффективности лечения. При улучшении состояния продолжают небулайзерную терапию каждые 4–6 ч в течение 1–2 сут, дают системные ГК повторно в дозе 1–2 мг/кг каждые 6 ч. При неудовлетворительном эффекте необходимо повторное введение внутривенно системных ГК в дозе 2 мг/кг или внутримышечно (суммарно до 10 мг/кг в сутки). Детям в возрасте до 1 года внутрь —по 1–2 мг/кг в сутки, от 1 до 5 лет — по 20 мг/сут, старше 5 лет — по 20–60 мг/сут; внутривенно — аминофиллин (эуфиллин♠) непрерывно или дробно каждые 4–5 ч под контролем концентрации теофиллина в крови.

После ликвидации приступа применяют бронхолитики каждые 4 ч — β_2-агонисты короткого действия в течение 3–5 сут. Возможен перевод на пролонгированные бронхолитики (β_2-агонисты, метилксантины). Системные ГК в дозе 1–2 мг/кг в сутки внутривенно, внутримышечно или внутрь в течение 3–5 сут до купирования бронхиальной обструкции. Проводят коррекцию базисной терапии ИГК.

- При астматическом статусе.
  - Оксигенотерапия 100% кислородом.
  - Мониторирование АД, частоты дыхательных движений и сердечных сокращений, пульсоксиметрия.
  - Преднизолон в дозе 2–5 мг/кг или дексаметазон в дозе 0,3–0,5 мг/кг внутривенно.

— Эпинефрин (адреналин▲) в дозе 0,01 мг/кг подкожно.
— При отсутствии эффекта — введение 2,4% раствора аминофиллина (эуфиллина▲) в дозе 4–6 мг/кг внутривенно в течение 20–30 мин с последующим продолжением в дозе 0,6–0,8 мг/кг в час.
— При необходимости — проведение интубации и искусственной вентиляции легких.
— Продолжение инфузионной терапии.

ИНОРОДНЫЕ ТЕЛА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И АСПИРАЦИОННЫЙ СИНДРОМ

Клиническая картина

Инородное тело может частично или полностью вызывать обструкцию дыхательных путей. Клинические признаки обструкции — неэффективный кашель с инспираторной одышкой, стридором или свистящими хрипами на выдохе, участие вспомогательной мускулатуры и раздувание крыльев носа, цианоз кожи и слизистых оболочек.

Состояние больных при инородных телах, фиксированных в трахее, бывает очень тяжелым. Возникает внезапный кашель. Дыхание учащено и затруднено, наблюдают втяжение уступчивых мест грудной клетки, выражен акроцианоз. Ребенок старается занять положение, в котором ему легче дышать. Голос обычно чистый. Большую опасность представляют инородные тела, фиксированные в области бифуркации трахеи. При дыхании они могут смещаться в ту или иную сторону и закрывать вход в основной бронх, вызывая его полную обтурацию с развитием ателектаза всего легкого. Состояние больного в таком случае ухудшается, одышка и цианоз нарастают.

Лечение

У детей в возрасте до 1 года необходимо нанести 5–8 ударов по спине (держат ребенка животом вниз, голова его должна находиться ниже туловища), перевернуть ребенка и произвести несколько толчков в грудную клетку (на уровне нижней трети грудины на один палец ниже сосков). У детей в возрасте старше года выполняют прием Геймлиха (до 5 раз). В случае потери сознания проводят инструментальное удаление инородного тела и сердечно-легочную реанимацию. При невозможности провести интубацию — немедленная коникотомия, пункция крикотиреоидной связки, установка катетера большого. Оксигенотерапия 100%. Госпитализация обязательна, даже если удалили инородное тело. Транспортировка всегда в сидячем положении.

ОТЕК ЛЕГКИХ

Отек легких — патологическое увеличение объема внесосудистой жидкости в легких.

Патогенез

Отек легких развивается вследствие:
- повышения гидростатического давления в легочных сосудах;
- снижения онкотического давления плазмы;
- повышения проницаемости сосудистой стенки;
- повышения внутригрудного давления и перераспределения крови из большого в малый круг кровообращения.

Клиническая картина

Различают кардиогенный и некардиогенный отек легких. У детей, в отличие от взрослых, чаще встречают некардиогенный отек легких. В клинической картине отмечают одышку, кашель с кровянистой мокротой. При аускультации выслушивают влажные хрипы, иногда клокочущее дыхание.

Лечение

- Положение больного с приподнятым головным концом.
- Осигенотерапия 40–60% кислородом, пропущенным через 33% раствор этанола.
- Фуросемид (лазикс♠) в дозе 1–2 мг/кг внутривенно, при отсутствии эффекта повторяют введение через 15–20 мин.
- Преднизолон в дозе 5–10 мг/кг.
- Самостоятельное дыхание в режиме положительного давления в конце выдоха.
- При неэффективности — перевод на искусственную вентиляцию легких в режиме положительного давления в конце выдоха. Госпитализацию осуществляют в реанимационное отделение.

СИНДРОМ ОСТРОГО ВНУТРИПЛЕВРАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ

Чаще всего острое напряжение в плевральной полости развивается в результате спонтанного или травматического напряженного пневмоторакса, а также при медицинских манипуляциях. Спонтанный пневмоторакс может возникнуть у внешне здорового ребенка, при бронхиальной астме, пневмонии, муковисцидозе, бронхоэктазии.

Клиническая картина

Пневмоторакс характеризуется внезапной, быстро нарастающей одышкой и цианозом, болью в грудной клетке, выраженной тахикардией с парадоксальным пульсом, артериальной гипотензией, смещением средостения в здоровую сторону. Смерть наступает в течение нескольких минут от острой гипоксии, электромеханической диссоциации.

Лечение

Неотложная помощь:

- оксигенотерапия 100%;
- пункция плевральной полости в положении тела «полулежа» после обработки кожи антисептиками и проведения анестезии [0,5% раствор прокаина (новокаина*) в дозе 1–2 мл] во втором межреберье по передней или средней аксиллярной линии по верхнему краю нижележащего ребра.

При удалении жидкости (кровь, гной) пункцию выполняют в пятом межреберье по средней аксиллярной линии. Если пациент без сознания, то анестезию не проводят. При клапанном пневмотораксе — пассивный дренаж по Бюлау.

Глава 30

Болевой синдром

Боли — важнейший и наиболее частый симптом, с которым сталкивается врач, определяют как «неприятные сенсорные или эмоциональные ощущения, ассоциируемые с острым или потенциально возможным разрушением тканей и описываемые в терминах такого разрушения». Для болей не важна причина, их вызвавшая. Выделяют боли поверхностные и глубокие. Поверхностные чаще локализованы, острые, связаны с изменениями кожи или близко расположенных структур. Глубокие боли тупые, локальность их выражена меньше, они иррадиируют в соседние регионы или по зонам Захарьина–Геда. С ними необходимо дифференцировать фантомные боли.

Оценку болей у детей проводят с учетом их возраста. Используют такие критерии, как поза, специфический дистресс, выражение лица, вокализация и характер плача, рефлексы, сердцебиение, АД, дыхание, показатель pO_2 (чрескожное измерение), потовый тест. Применимы такие лабораторные показатели, как уровень катехоламинов, гормонов роста, ГК, глюкагона, инсулина, β-эндорфинов. Для детей 3-летнего возраста и старше используют визуально-аналоговую шкалу, болевой термометр, проективные тесты, опросные листы, дневники, шкалу качества жизни. Выясняют время и место их возникновения, степень интенсивности, иррадиацию, предшествующие факторы.

ГОЛОВНЫЕ БОЛИ

Возможные причины головных болей:

- травма ЦНС;
- поражение черепно-мозговых нервов (тригеминальная невралгия, поражение языкоглоточного нерва);
- болезни сердечно-сосудистой системы;
- внутричерепные процессы внесосудистой природы;
- инфекции, интоксикации;
- разнообразные заболевания, связанные с метаболическими нарушениями;
- эндокринные нарушения;
- заболевания глаз, ушей, околоносовых пазух, височно-нижнечелюстного сустава (синдром Костена);
- прием химических веществ, лекарственных препаратов.

Следует помнить, что чем младше пациент, тем вероятнее органическая причина головных болей. Самостоятельными формами головных болей считают мигрень, кластерную боль, головную боль напряжения.

При дифференциальной диагностике синдрома головных болей необходимо уточнить их частоту, локализацию, длительность и выраженность, провоцирующие факторы и сопутствующие симптомы (тошнота, рвота, изменения зрения, лихорадка, мышечная ригидность и др.).

Боли при субарахноидальных кровоизлияниях (САК) могут длиться от нескольких секунд до минут, возникают остро, очень интенсивные. Локализуются чаще в передней части головы. За счет раздражения оболочки мозга возможны симптомы менингизма. Регрессия боли медленная, на анальгетики практически не реагирует. Даже при отсутствии локальных изменений при подозрении на САК показаны КТ или МРТ и ангиография.

Ежегодная частота нарушений мозгового кровообращения (НМК) при исключении родовых травм, внутричерепной инфекции и травм составляет 2–3:100 000 детей в возрасте до 14 лет и 8,1:100 000 — у подростков в возрасте 15–19 лет. Самая частая причина НМК у детей — артериовенозные мальформации. У подростков в качестве причин превалируют васкулиты, диффузные болезни соединительной ткани, некоррегируемая АГ, лимфомы, лейкозы, гистиоцитоз, инфекции с тромбозами мозговых сосудов, наркомания.

Под *мигренью* понимают периодические приступы интенсивных головных болей пульсирующего характера, которые локализуются преимущественно в глазнично-височно-лобной области, чаще с одной стороны, и сопровождаются в большинстве случаев тошнотой, рвотой, плохой переносимостью яркого света и громких звуков (фото- и фонофобия) с сонливостью и вялостью после завершения приступа. После приступа дети успокаиваются и засыпают. Золотым правилом при мигрени считают запись электроэнцефалограммы.

Повышение внутричерепного давления часто сочетается с тошнотой, рвотой, брадикардией, спутанностью сознания и застойными сосками зрительных нервов. Выраженность перечисленных симптомов зависит от степени и длительности внутричерепной гипертензии. Их отсутствие никак не свидетельствует против повышения давления. Боли могут начинаться утром и уменьшаться или угасать к вечеру (облегчение при вертикальном положении). Признаком начинающегося застоя на глазном дне служит отсутствие венного пульса. Обязательно выполнение КТ.

Pseudotumor cerebri — доброкачественная внутричерепная гипертензия, характеризуемая повышением внутричерепного давления без признаков интракраниального объемного процесса, обструкции желудочковой или субарахноидальной системы, инфекции или гипертензионной энцефалопатии. Может быть связана

с применением ГК, ретинола или тетрациклина. Манифестирует головными болями (чаще умеренными), отеком сосочка зрительного нерва. Площадь слепого пятна увеличивается. Частичную или полную потерю зрения на один глаз встречают у 5% больных. ЭЭГ — без существенных изменений. КТ- или МРТ-изображение в норме или представляет уменьшенную желудочковую систему. При спинномозговой пункции, если она возможна по данным МРТ или КТ, обнаруживают существенно повышенное внутричерепное давление, но сама жидкость не изменена.

Боли напряженного типа составляют до 54% всех случаев головных болей. Клинически они монотонные, тупые, сдавливающие, стягивающие, ноющие, как правило — двусторонние. Субъективно их воспринимают как диффузные, без четкой локализации, но могут иногда отмечать преимущественно в лобно-теменной, лобно-височной, затылочно-шейной области с вовлечением мышц лица, плеча и надплечья с обеих сторон. Больные описывают ощущения не как боли, а как чувство сдавливания, сжимания головы, дискомфорта, ощущения «шлема, каски», «стянутости головы». Боли усиливаются при ношении головного убора, причесывании, дотрагивании до волосистой части головы.

Посттравматические боли развиваются после сотрясения или контузии мозга или травм шейного отдела позвоночника. Могут быть интенсивными и упорными. Нет корреляции между степенью тяжести травмы, наличием посттравматического болевого синдрома и степенью его выраженности. Они часто сочетаются с другими симптомами: утомляемостью, головокружением, сонливостью, нарушением усидчивости и внимания.

БОЛИ В ОБЛАСТИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

В области грудной клетки обычно боли возникают в передних ее отделах. Боли в области грудной клетки могут быть условно сгруппированы по происхождению как:

- кардиоваскулярные (патология коронарных артерий, КМП, стеноз аорты, регургитация, перикардит, расслоение аорты, эмболия или инфаркт легких, легочная гипертензия);
- легочные (плеврит с пневмонией или без нее, пневмоторакс);
- желудочно-кишечные (эзофагеальные спазмы, эзофагит, рефлюкс, язвенная болезнь, панкреатит, холецистит);
- нейромышечные (миозиты, хондриты, оститы, невриты).

Боли могут быть вызваны опоясывающим лишаем, травмами, опухолями средостения, гипервентиляционным синдромом или необъяснимыми причинами.

Боли в области грудной клетки могут быть острыми, хроническими, рецидивирующими, поверхностными (нейромышечные, костные) или глубокими (кардиального генеза, а также эзофагит, опухоли средостения).

Боли в грудной клетке могут возникать при нарушениях ритма сердца. В таких случаях их описывают как толчкообразные, неприятные ощущения. Боли возникают и в покое, нередко исчезают при нагрузке. При подробном опросе, как правило, выясняют, что наряду с болями пациенты ощущают чувство перебоев, сердцебиений, «замирания» сердца.

Острый перикардит протекает с прекардиальными болями, которые по интенсивности варьируют от тупого давления до интенсивных резких. Они усиливаются при кашле, дыхании, в положении лежа. Дыхание частое, неглубокое. Выслушивают шум трения перикарда, характеристика которого при разной степени фибринозных наложений изменяется от нежного шороха до грубого машинного звука. Шум трения перикарда усиливается при поддавливании фонендоскопом, сгибании пациента, глубоком вдохе. На ЭКГ при перикардите во всех отведениях регистрируют низкий вольтаж (при выраженном выпоте вольтаж колеблется в такт дыханию) и подъем сегмента *ST* горизонтально или вогнуто. Сложности в дифференциальной диагностике перикардита могут быть при синдроме ранней реполяризации (который наблюдают чаще у молодых пациентов с ваготонией), протекающем с небольшим подъемом сегмента *ST*. Нередко отмечают заостренный зубец *P*, инвертированный зубец *T*.

Боли в груди при поражении плевры зависимы от дыхания, усиливаются при вдохе и уменьшаются на выдохе. Именно поэтому больные предпочитают дышать часто и поверхностно. Боли иррадиируют на соматом Захарьина–Геда по ходу чувствительной ветви соответствующего нерва. При аускультации сухой париетальный плеврит характеризуется типичным шумом трения плевры, который усиливается при углублении дыхания. Двусторонний шум трения плевры у молодых крепких людей при общем нетяжелом состоянии нередко сопровождает вирусные инфекции, особенно Коксаки.

Функциональные боли в области сердца часто наблюдают у девушек, эмоциональных юношей, при синдроме суставной гипермобильности, пролапсе митрального клапана. Провокаторами выступают духота, эмоциональные нагрузки. Часто развиваются не во время физической работы, а после нее. Физическая нагрузка приводит даже к улучшению состояния. Боли могут быть тупые, прекардиальные, длящиеся часами. В других случаях это «простреливающие» боли по типу мимолетного интенсивного укола, четко локализованные, сопровождаемые затруднением выдоха. ЭКГ и эхокардиограмма — без особенностей.

ОСТРЫЕ БОЛИ В ЖИВОТЕ

Органы брюшной полости иннервируются двумя путями. Из собственных тканей и висцеральной плевры по веточкам вегетативной нервной системы формируются висцеральные боли. Из

стенки брюшной полости и париетальной брюшины, снабжаемых веточками центральной нервной системы, исходит чувство соматических болей.

Основные причины висцеральных болей — быстрое повышение давления в полых органах, напряжение капсулы, интенсивное сокращение мышц. Висцеральные боли воспринимаются как сжимающие, колющие или пронзающие. Они сопровождаются тошнотой, рвотой, бледностью, потливостью. Усиливаются в покое и облегчаются при поворотах в постели, ходьбе. Чаще висцеральные боли манифестируют как так называемые колики.

Соматические боли возникают при раздражении брюшины или брыжейки. Характеризуются постоянством, локализуются в месте наибольшего поражения, иррадиация болей соответствует нейросегменту пораженного органа. Соматические боли исходят из париетальной брюшины, стенки брюшной полости, из ретроперитонеального пространства. Для практических целей наиболее оправдано деление болей на острые («острый живот») и хронические или хронически рецидивирующие. Ведение пациента с болями в животе — постоянный или эпизодический (но от этого не менее важный) контакт терапевта (педиатра) и хирурга.

При анализе болей врач должен оценить их следующие критерии:

- начало;
- условия появления или усиления;
- развитие;
- миграцию;
- локализацию и иррадиацию;
- характер;
- интенсивность;
- продолжительность;
- условия их облегчения.

Остро возникшие боли интерпретируют по началу, интенсивности, месту возникновения и общему состоянию пациента. «Острый живот» характеризуется возникшими в течение нескольких часов интенсивными болями в животе неуточненной этиологии. Их по локальным и общим симптомам воспринимают как неотложную хирургическую ситуацию. При хирургическом «остром животе» основным признаком служат интенсивные боли, коликообразные или продолжительные, часто сопровождаемые симптомами раздражения брюшины и/или илеусом, что не наблюдают при терапевтической патологии. При коликообразных висцеральных болях (при холелитиазе, механическом илеусе) пациенты мечутся в постели, буквально скрючиваются. При соматических болях (перитонит) пациенты неподвижны, лежат на спине. Определяют мышечную защиту, симптом Щеткина–Блюмберга, боль при перкуссии в месте наибольшего раздражения брюшины. В целях дальнейшей дифференциальной диагностики необходимо провести перкуссию области печени (тупость

отсутствует при пневмоперитонеуме), аускультацию кишечных шумов («гробовая тишина» при перитоните, высокие металлические звуки при механическом илеусе), ректальное и гинекологическое обследование. Местные признаки сопровождаются общими: повышение температуры, лейкоцитоз с нейтрофилезом и токсической зернистостью, рвота, задержка газов и стула, тахикардия и нитевидный пульс, сухой язык и мучительная жажда, эксикоз, запавшие глаза и щеки, заострившийся нос, пятнистая гиперемия лица, беспокойство, холодный пот, падение АД. Эти общие изменения свидетельствуют также о распространенности и степени тяжести процесса.

Причины «острого живота» разнообразны: воспалительные заболевания, травмы, изменения расположения и ущемление органов брюшной полости, инвагинация и обструкция инородными телами кишечника, язва желудка и кишечника, перфорация, разрыв маточной трубы при внематочной беременности, сосудистая патология и т.д.

Признаки «острого живота», чаще не требующие оперативного вмешательства, возникают при острых панкреатите, холецистите, гастрите, энтероколите и дивертикулите, гепатите, застойной печени и ее алкогольном поражении, раздраженной толстой кишке, гемохроматозе, нефролитиазе, цистопиелите, аднексите, срединных болях, а также при мезентериальном лимфадените, туберкулезном, гонококковом и хламидийном перитоните, семейной средиземноморской лихорадке (периодической болезни).

При обследовании ребенка с синдромом болей в животе следует обращать внимание на сопутствующие симптомы. Сочетание локализации боли с признаками раздражения брюшины и некоторыми другими позволяет врачу сразу выбрать группу болезней для дифференциальной диагностики.

- Разлитые боли в животе с симптомом Щеткина–Блюмберга — диффузный перитонит. Разлитые боли без симптома Щеткина–Блюмберга — острый илеус.
  - Тонкокишечный (колики, рвота, запавший живот при высоком илеусе, метеоризм — при низкой непроходимости). Необходимо исследовать ворота возможных грыж, исключить спаечную непроходимость.
  - Непроходимость толстой кишки. Задержка стула и газов, рвота возникает поздно.
- Боли в эпигастральной области с раздражением брюшины — местный перитонит при перфорации язвы (живот как доска), острый панкреатит (мягкая мышечная защита).
- Боли в эпигастральной области без раздражения брюшины — острый гастрит, панкреатит, дебют аппендицита (через несколько часов боли опускаются вправо вниз), плевропневмония, перикардит, инфаркт миокарда, диабетическая кома, коллагенозы, порфирия, расслаивающая аневризма аорты.

- Боли в околопупочной области с раздражением брюшины — серозный перитонит.
- Боли в околопупочной области без раздражения брюшины — механический илеус, пупочная грыжа, острый энтероколит, раздраженная толстая кишка.
- Боли в правом подреберье с раздражением брюшины — острые холецистит, панкреатит, перигепатит, аппендицит, перфорирующая или пенетрирующая язва двенадцатиперстной кишки.
- Боли в правом подреберье без раздражения брюшины — холелитиаз, абсцесс и острая застойная печень, гепатит, правосторонняя плевропневмония, почечная колика, опоясывающий лишай.
- Боли в левом подреберье с раздражением брюшины — перфорация язвы желудка, панкреатит, разрыв пищевода и селезенки.
- Боли в левом подреберье без раздражения брюшины — инфаркт селезенки и миокарда, другие варианты поражения селезенки и левой почки, панкреатит, плеврит, ущемленная диафрагмальная грыжа.
- Боли в правой подвздошной области с раздражением брюшины — острый аппендицит, аднексит, разрыв маточной трубы, перекрут кисты яичника.
- Боли в правой подвздошной области без раздражения брюшины — энтерит регионарный, острый илеит, срединные боли, поражения яичника, меккелевский дивертикулит, панкреатит, тромбоз тазовых вен, паховая грыжа, коксит.
- Боли в левой подвздошной области с раздражением брюшины — острый дивертикулит. Остальное симметрично.
- Боли в левой подвздошной области без раздражения брюшины — дивертикулез толстой кишки, раздраженная толстая кишка, остальное — симметрично.
- Боли в надлобковой области — острые задержка мочи и тромбоз подвздошных сосудов, расслаивающая аневризма аорты.

БОЛИ В СПИНЕ И КОНЕЧНОСТЯХ

Боли в спине, особенно впервые возникшие, острые, тем более нарастающие, требуют пристального внимания и максимальной ответственности. Чем младше ребенок, тем более вероятно, что боли в спине носят органический характер.

Боли в спине подразделяют на расстройства, вызванные:

- механическими причинами — растяжение сухожилия или мышцы, грыжа пульпозного ядра межпозвонкового диска, апофизеолиз, нарушение осанки, компрессионный перелом позвонка;
- ростом — спондилолизис, спондилолистез, болезнь Шейерманна–Мау (остеохондропатический кифоз);

- воспалением и инфекциями — дисцит и остеомиелит позвонка, кальцификация межпозвонкового диска, ревматические заболевания, серповидно-клеточная анемия и болевой криз, эпидуральный абсцесс;
- неопластическим процессом;
- психогенными причинами.

У большинства индивидуумов с болями в спине причина их неизвестна, но практически всегда симптомы проходят без лечения. Однако для исключения более серьезного состояния необходим сбор анамнеза (характеристики болей, включая тяжесть, тип, начало и продолжительность, предшествующее лечение и ограничения, усиливающие и облегчающие факторы, история травмы, спортивный и рабочий анамнез, системные симптомы, семейный анамнез, неврологические симптомы) и физикальное обследование.

Причины и факторы, оказывающие влияние на синдром болей в спине:

- возраст, питание;
- травма;
- асимметрия туловища, высокорослость;
- женский пол;
- избыточная спортивная активность или нацеленность на рекорды;
- депрессия (особенно отчетливую связь болей в спине у детей и родителей отмечают при наличии полиалгического синдрома), стресс, трудность взаимоотношений;
- эмоциональная лабильность (низкий или высокий самоконтроль);
- сидячий образ жизни и снижение физической активности;
- просмотр телевизора более 2 ч в день.

Боли в спине прямо коррелируют со сниженной выносливостью длинной мышцы спины к изометрической нагрузке и уменьшением подвижности поясничного отдела позвоночника в сагиттальной плоскости, повышенной массой тела (достоверная корреляция при индексе массы тела более 25 кг/м^2) и нарушением осанки в сагиттальной плоскости (слабая корреляция).

При расшифровке суставного синдрома важно сразу выделить острый и хронический моноартрит, острый и хронический полиартрит. Наиболее частыми причинами (90%) острого моноартрита служит гнойная инфекция и травма. Однако с моноартрита нередко дебютируют системные поражения соединительной ткани. Решающие исследования — изучение синовиальной жидкости и, при необходимости, артроскопия. Синовиальную жидкость подразделяют на геморрагическую, воспалительную и невоспалительную.

Хронический моноартрит может протекать с выпотом в суставную полость. Воспалительный выпот — вирусы, гнойная флора, микобактерии, грибки. При невоспалительной жидкости следует

искать кристаллы. При отсутствии выпота решающим фактором в диагностике служит рентгенография.

Причинами острого и хронического полиартрита чаще всего служат ревматоидный артрит, ревматизм, синдром Рейтера, болезнь Лайма, гонококковая инфекция, псориаз, анкилозирующий спондилоартрит, СКВ, системные васкулиты, саркоидоз, колиты, краснуха, вирусные гепатиты. Для диагноза имеют значение пол, возраст и социальный статус пациента, характер начала заболевания, прогрессирование или эпизодичность, локализация, симметричность или ее отсутствие, сопутствующие и системные признаки.

Боли при заболеваниях сосудов могут быть при:

- вазомоторных (функциональных) нарушениях — вазоспазм первичный, вторичный или вазодилатация (эритромелалгия);
- облитерирующих заболеваниях артериальных (артериииты, ангииты, диабетическая ангиопатия), венозных (флебиты, тромбофлебиты, тромбоз глубоких вен) и лимфатических сосудов (воспалительные, паразитарные);
- нарушениях микроциркуляции (патология сосудов или изменения реологических свойств крови);
- наследственно обусловленных синдромах (Марфана, Элерса–Данлоса, Милроя и многих других);
- компрессии сосудов (рубцы, опухоли), травмах или вариантах, имеющих смешанный характер.

Эмболические закупорки артерий обусловлены неожиданным перекрытием эмболом просвета артерии, который, чаще, образуется в сердце. Условия закупорки образования в сердце — длительное трепетание предсердий при их пороках, застойной ДКМП, синдроме слабости синусового узла, инфекционный эндокардит, миксомы.

Артерио-артериальная эмболия. Тромбы в артериях образуются при аневризмах, высокой эозинофилии, после катетеризаций. Эмболы могут мигрировать из вен (перекрестная эмболия при артериовенозных фистулах, наложениях шунтов). Тромбы в сердце, эмболы в артериях крупного и среднего калибра хорошо определяют эхографически. Эмболы в мелких артериях — преимущественно ангиографически.

Эмболия артерии манифестирует резкими болями с четким началом. Тут же за ними, практически одновременно, но фиксируется больным чуть позже, развивается ишемический синдром (бледность и похолодание конечности, снижение двигательной активности вплоть до потери функции). Если эмбол блокировал кровоток по крупной артерии, то предотвратить гангрену конечности может только экстренное хирургическое вмешательство.

Боли в костях могут быть обусловлены патологией костей, сосудов, суставов, мышц, нервов. Это могут быть сенсомоторные расстройства, а также иррадиирующие боли при заболеваниях сердца, легких, плевры, печени и селезенки, пищеварительного и

урогенитального тракта. Только небольшая часть болей, воспринимаемая пациентами как боли в костях, реально обусловлена поражением опорного аппарата. Чаще это заболевания мышц, сосудов, нервов, соединительной ткани. В то же время многие заболевания костей длительное время протекают безболезненно.

Генерализованные метаболические нарушения костей манифестируют, прежде всего, в позвонках, т.е. в костях, испытывающих постоянную нагрузку. Боли при этих заболеваниях тупые, часто без точной локализации, остеопороз клинически длительное время не диагностируют. Его обнаруживают почти исключительно на этапе компрессионных переломов позвонков или шейки бедра при минимальных, а нередко и нефиксируемых травмах. Боли в костях, возникающие при статической нагрузке (поясничные позвонки, тазовые кости, ноги), имеют тенденцию к нарастанию и уменьшению или могут полностью исчезнуть в горизонтальном положении.

Опухоли костей имеют предрасполагающий возраст пациента и достаточно характерную локализацию. Опухоли костей происходят не только из костной или хрящевой ткани, но и из других клеток (красного костного мозга, стенок сосудов, соединительной или жировой ткани), расположенных в пределах кости. Доброкачественные опухоли локализуются преимущественно в области колен (35%). Большинство доброкачественных опухолей обнаруживают в детстве, или они возникают у детей, но диагностируют их уже у взрослых. Одинаково часто встречают хондросаркому, у детей и подростков — остеосаркому. Решающее значение в диагностике имеют рентгенологические исследования.

Остеонекрозы асептические (остеохондрозы, локализованный остеохондрит) — асептические некрозы костей, которые развиваются, прежде всего, у детей, подростков и юношей с последующей перестройкой кости. Известно не менее 19 типов первичных асептических остеохондрозов. Диагностическими критериями считают местную болезненность, которая длится неделями, особенно при нагрузке, а рентгенологически определяют просветление, затем уплотнение и выздоровление с сохранением дефекта в конкретном участке кости.

Глава 31

Острые аллергические заболевания

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ И КОНЪЮНКТИВИТ

Больных аллергическим ринитом беспокоят ринорея, зуд слизистой оболочки, чиханье, затруднение носового дыхания вплоть до полного его прекращения. Острый аллергический ринит может сопровождаться острым синуситом, при этом в процесс вовлекается слизистая оболочка гайморовых пазух.

Клиническая картина

При конъюнктивите возникают зуд и покраснение век, ощущение «песка» в глазах, светобоязнь, слезотечение, в тяжелых случаях — блефароспазм. Наиболее характерным объективным признаком поражения конъюнктивы служит гиперемия слизистой оболочки — симптомокомплекс «красного глаза». На слизистой оболочке век при конъюнктивите видны гиперемированные сосочки, представляющие гиперплазированные элементы лимфоидной ткани. При тяжелом конъюнктивите возникает хемоз (отек слизитой оболочки), который может быть настолько выраженным, что слизистая оболочка падает в виде валика между веками, а роговица погружена в глубину отека. Хемоз может привести к нарушению питания роговицы. Поражение сосудистой оболочки (увеит) и сетчатки (ретинит) — редкий, но опасный признак аллергии. При воспалении радужной оболочки и цилиарного тела (иридоциклит) больной испытывает резкие боли в глазу. При объективном обследовании, помимо цилиарной инъекции, определяют изменение цвета радужки, зрачок пораженного глаза делается узким, форма зрачка — фестончатой.

Лечение

Все антигистаминные препараты первого поколения — хлоропирамин (супрастин♠), клемастин (тавегил♠), дифенгидрамин (димедрол♠), прометазин (пипольфен♠), мебгидролин (диазолин♠), хифенадин (фенкарол♠) — обладают значительно выраженной антигистаминной активностью. Важное место принадлежит антигистаминным препаратам второго поколения, таким как лоратадин, цетиризин, эбастин, и последнего поколения — дезлоратадин, левоцетиризин.

Местно (в форме глазных капель и назального спрея) применяют топические антигистаминные средства, такие как левокабастин, азеластин. К стабилизаторам мембран тучных клеток относят глазные капли и интраназальные формы недокромила и кромоглициевой кислоты (натрия кромогликат♠, кромоглин♠, кромогексал♠, лекролин♠). При выраженных симптомах аллергического поражения глаз и неэффективности лечения антигистаминными и симпатомиметическими средствами показано назначение топических ГК. С этой целью используют 0,3% раствор преднизолона, 0,1% раствор дексаметазона, гидрокортизон (1% гидрокортизоновую мазь♠), суспензии гидрокортизона, глазные лекарственные пленки с дексаметазоном.

При лечении аллергического ринита используют сосудосуживающие препараты (деконгестанты): фенилэфрин, ксилометазолин (отривин♠, галазолин♠). Их применение симптоматическое, ограничено 10 сут из-за эффекта тахифилаксии и развития медикаментозного ринита. Применяют комбинации с антигистаминными препаратами — диметинден + фенилэфрин (виброцил♠). При тяжелых симптомах аллергического ринита лечение проводят топическими глюкокортикоидами [флутиказон (фликсоназе♠), мометазон (назонекс♠), будесонид (тафен назаль♠)].

АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА, ОТЕК КВИНКЕ

Клиническая картина

Высыпания при острой крапивнице представляют мономорфную сыпь с эритемной каймой. На местах зуда возникают гиперемированные участки сыпи. По мере нарастания отека сосочкового слоя дермы папулезные элементы бледнеют. При экссудации в центре папул образуются элементы в виде пузырьков, развивается отек сосочкового слоя. Помимо кожных проявлений, при отеке слизистой оболочки ЖКТ могут наблюдать абдоминальный синдром. Возникает острая боль, вначале локальная, затем разлитая по всему животу. Приступ заканчивается профузным поносом. Абдоминальные отеки сочетаются с кожными проявлениями в 20–40% случаев. При локализации патологического процесса в урогенитальном тракте развивается картина острого цистита с острой задержкой мочи. Отеки половых органов сопровождаются соответствующей клинической картиной. Иногда отмечают припухлость суставов, повышение температуры, головную боль, общее недомогание с симптомами интоксикации.

Отек Квинке представляет собой четко ограниченный отек кожи и подкожной клетчатки. В области гортани он особенно опасен, встречают примерно в 20–30% всех случаев. При воз-

никновении отека гортани отмечают клиническую картину стенозирующего ларинготрахеита, характеризуемого охриплостью голоса, «лающим» кашлем с одышкой инспираторного, инспираторно-экспираторного характера. Возможна смерть от асфиксии. При ухудшении состояния отек распространяется ниже, на слизистую оболочку трахеобронхиального дерева, в бронхи и паренхиму легких, вызывая обструкцию бронхов.

Лечение

Назначают гипоаллергенную диету с исключением гистаминолибераторов. В острый период при крапивнице, связанной с употреблением аллергена внутрь, назначают энтеросорбенты (активированный уголь, смекту♠), очистительную клизму, обильное питье. При острой крапивнице применяют препараты первого поколения — хлоропирамин (супрастин♠), клемастин (тавегил♠), дифенгидрамин (димедрол♠). Возможно назначение внутрь антигистаминных препаратов второго и третьего поколения (цетиризин по 5–10 мг, лоратадин по 5–10 мг, фексофенадин по 60–120–180 мг, эбастин по 10–20 мг, левоцетиризин по 5 мг, дезлоратадин по 5 мг). К препаратам второй линии при лечении крапивницы относят ГК — внутримышечно или внутривенно преднизолон по 2 мг/кг или дексаметазон по 4–8 мг. ГК назначают при генерализованной крапивнице, отеке Квинке, особенно при локализации его в области гортани, абдоминальном синдроме, токсико-аллергическом состоянии. При тяжелой острой крапивнице их используют коротким курсом 5–7 сут. При отеке гортани показано лечение будесонидом (пульмикортом♠) в дозе 2 мг (4 мл), эпинефрином (адреналином♠) через небулайзер в дозе 100 мкг/кг. При бронхоспазме назначают сальбутамол, ипратропия бромид + фенотерол (беродуал♠) через небулайзер. В тяжелых случаях при отеке гортани требуется проведение интенсивного лечения, включающего интубацию, кислородотерапию и, при нарастании дыхательной недостаточности, искусственную вентиляцию легких.

АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗЫ

Токсидермия

Основным признаком токсидермии служит полиморфная сыпь пятнисто-папулезного и пузырчатого характера, в первую очередь на разгибательных сторонах конечностей, тыльных поверхностях кистей и стоп. Элементы сыпи имеют разную форму, диаметр не превышает 2–3 см. Могут также поражаться слизистые оболочки полости рта, половых органов. Высыпания иногда сопровождают субфебрильная температура, боли в суставах и мышцах.

Многоформная экссудативная эритема

Заболевание представляет полиэтиологический синдром гиперсенсибилизации. Его вызывает бактериальная, в первую очередь стрептококковая, и медикаментозная сенсибилизация. Существуют данные о роли вирусной инфекции в развитии заболевания. Высыпания сопровождаются субфебрильной температурой, синдромом интоксикации. Манифестирует в виде эритематозных высыпаний на коже и слизистых оболочках, которые локализуются преимущественно на туловище и конечностях.

Синдром Стивенса–Джонсона

Основными триггерами считают лекарственные препараты, в основном антибиотики, метамизол натрия (анальгин▲), ацетилсалициловую кислоту (аспирин▲). Заболевание начинается остро с повышения температуры до фебрильных цифр. Характерны синдром интоксикации, мышечные боли, поражается кожа лица, шеи, конечностей и туловища. В период острых воспалительных высыпаний возникают экссудативно-инфильтративные эпидермо-дермальные образования округлой формы красного цвета. Группировка сыпи неправильная и несистематизированная. Высыпания характеризуются зудом, жжением, болезненностью, чувством напряжения, обязательным компонентом служат эрозии с элементами некроза на слизистых оболочках рта и мочеполового тракта. Отмечают буллезные элементы, симптом Никольского отрицательный. В особо тяжелых случаях встречают желудочно-кишечные кровотечения. Диагностика синдрома основывается на тяжелом течении, развитии буллезных элементов и поражении слизистых оболочек.

Синдром Лайелла

Синдром Лайелла считают наиболее тяжелым вариантом аллергического буллезного дерматита, смертность составляет до 25%. Причиной, как правило, служит применение лекарственных препаратов, и в первую очередь антибиотиков, чаще при сочетании двух-трех одновременно. Папулезные элементы, гиперемия сменяются образованием больших плоских пузырей. На некоторых участках кожи эпидермис снимается без видимой предшествующей буллезной реакции под влиянием надавливания или прикосновения (положительный симптом Никольского). На месте вскрывшихся пузырей обнажаются обширные эрозивные поверхности ярко-красного цвета. При присоединении инфекции чрезвычайно быстро наблюдают развитие сепсиса. Могут возникать кровоизлияния с последующим некрозом и изъязвлением. Возможно поражение слизистых оболочек глаз с изъязвлением роговицы, приводящее к нарушению зрения, рубцовым измене-

ниям век. На слизистой оболочке рта, носоглотки, половых органов также могут возникнуть пузыри, эрозии, глубокие трещины с гнойно-некротическим налетом. Могут присоединяться токсические или токсико-аллергические поражения сердца (в виде очагового или диффузного миокардита), печени, почек, кишечника. Поражаются мелкие сосуды по типу васкулита, капиллярита, узелкового периартериита. Выражены симптом интоксикации, гипертермия, анорексия. Тяжесть состояния зависит от площади поражения кожи. При поражении свыше 70% кожи состояние оценивают как крайне тяжелое с угрозой для жизни, отмечают витальные нарушения, связанные с симптомами токсического отека мозга, аритмию дыхания, синдром малого сердечного выброса. Отмечают нарушения гемостаза в виде гиперкоагуляции и снижение фибринолитической активности с возможным развитием ДВС-синдрома.

Лечение

Наиболее эффективными противовоспалительными препаратами служат ГК, которые показаны как в острых, так и в хронических фазах аллергодерматозов. В настоящее время используют разные топические ГК в виде крема, мази [метилпреднизолона ацепонат, мометазон (мометазона фуроат♠)] короткими курсами. Обязательными при тяжелых формах аллергодерматозов считают местные антибактериальные средства. Необходимо удаление в стерильных условиях разрушенного эпидермиса и освобождение эрозий от корочек, промывание и обработка раневых поверхностей для профилактики инфицирования и развития септических осложнений. На эрозивные поверхности наносят аппликатором смеси топических ГК, анестезирующих, кератопластических и противовоспалительных средств.

В острый период для получения быстрого эффекта необходимо парентеральное введение антигистаминных средств I поколения [хлоропирамин (супрастин♠), клемастин (тавегил♠) внутримышечно в возрастной дозировке]. При уменьшении тяжести используют антигистаминные препараты II (лоратадин, цетиризин, эбастин) и III поколения (дезлоратадин, фексофенадин). Прием внутрь и парентеральное введение ГК показано у детей с тяжелым проградиентным течением аллергодерматозов и при недостаточной эффективности местной глюкокортикоидной терапии. Длительность применения системных ГК не должна превышать 7 сут.

Вторичное инфицирование кожи при аллергодерматозах вследствие расчесывания кожи из-за выраженного зуда требует назначения наружных антибактериальных и противогрибковых препаратов. В случаях присоединения вторичной инфекции оптимально применение препаратов, содержащих три действующих компонента: стероидный, антибактериальный и противогрибко-

вый, например бетаметазон + гентамицин + клотримазол (тридерм♠).

При синдроме Лайелла и Стивенса–Джонсона показано проведение инфузионной терапии кристаллоидами и коллоидами, альбумином человека в дозе из расчета 10 мл/кг с использованием препаратов, улучшающих микроциркуляцию [пентоксифиллин (трентал♠, агапурин♠)], дезагрегантов [тиклопидин (тиклид♠)] и антикоагулянтов (гепарин натрия). Внутривенно преднизолон по 5 мг/кг. Применяют также инозин (рибоксин♠), пиридоксин, аскорбиновую кислоту, кальция пантотенат и пангамовую кислоту♠ с целью усиления гидрокарбонатной буферной системы. Рекомендуют введение гепарина натрия в дозе из расчета 200–300 ед/кг массы тела. При большой площади поражения кожи и нарастании некроза тканей показано проведение плазмафереза.

АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК

Анафилактический шок развивается после контакта больного с непереносимым аллергеном и представляет угрожающее жизни, остро развиваемое состояние, которое сопровождается нарушением гемодинамики. Последнее приводит к недостаточности кровообращения и гипоксии во всех жизненно важных органах. Особенностью анафилактического шока считают возможное развитие кожных проявлений в виде уртикарий, эритемы, отека, бронхоспазма перед появлением гемодинамических нарушений или одновременно с ними. Летальность составляет 10–20%.

Клиническая картина

Для анафилактического шока характерна стадийность течения. В фазу компенсации отмечают общее возбуждение, страх смерти, пульсирующую головную боль, шум или звон в ушах, сжимающие боли за грудиной. Возникает кожный зуд, уртикарная сыпь, отек Квинке, гиперемия склер, слезотечение, заложенность носа, ринорея, зуд и першение в горле, спастический сухой кашель. АД и центральное венозное давление — на уровне нижней границе нормы. В фазу декомпенсации происходит снижение АД до 60% возрастной нормы. Частота сердечных сокращений увеличивается до 150% возрастной нормы, развивается синдром малого сердечного выброса.

Прогностически плохими предвестниками служат развитие акроцианоза на фоне общей бледности, артериальной гипотензии и олигоанурии. При отсутствии лечения возникает крайне тяжелое состояние, сознание отсутствует, отмечают резкую бледность кожного покрова, холодный пот, олигоанурию, дыхание частое, поверхностное, повышенная кровоточивость тканей. Диастолическое АД не определяют, пульс нитевидный, тахикардия.

Лечение

Неотложные мероприятия при анафилактическом шоке заключаются в следующем.

Необходимо уложить больного горизонтально с несколько приподнятыми ногами, согреть его, провести энергичный массаж живота и конечностей. Полость рта и дыхательные пути очистить от слизи и рвотных масс, голову ребенка повернуть набок для предупреждения аспирации. Контроль АД постоянно, не снимая манжетки. Проводят оксигенотерапию 40–60%. Внутримышечно или внутривенно вводят 0,1% раствор эпинефрина (адреналин♠) в дозе из расчета 10 мкг/кг. Обязательно обеспечение сосудистого доступа и проведение инфузионной терапии кристаллоидами в дозе 20 мл/кг. Повторное введение эпинефрина (адреналин♠) внутривенно при недостаточном ответе (доза 10 мкг/кг). При сохранении артериальной гипотензии на фоне эпинефрина (адреналин♠) и адекватной инфузионной терапии показано введение допамина внутривенно капельно в дозе 6–10 мкг/кг в минуту. Системные ГК при анафилактическом шоке назначают только после введения эпинефрина (адреналин♠). При сохранении признаков бронхоспазма проводят ингаляцию сальбутамола по 1,25–2,5 мг. При неадекватности дыхания, АД ниже 70 мм рт.ст., развитии отека гортани необходима искусственная вентиляция легких.

Глава 32

Неотложная эндокринология

ОСТРАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Острая надпочечниковая недостаточность развивается в результате резкого снижения или полного прекращения продукции гормонов корой надпочечников при врожденной или приобретенной их дисфункции, вследствие нарушений кровообращения, инфекционных заболеваний, опухоли, адреналэктомии, острой гипофизарной недостаточности, отмены ГК и т.п.

Клиническая картина

Клиническая картина развертывается достаточно быстро: адинамия и мышечная гипотония, угнетение рефлексов, снижение АД, тахикардия, нелокализованные боли в животе разной интенсивности, тошнота и рвота, диарея и олигурия, кома. Острый гипокортицизм на фоне инфекционного заболевания сопровождается развитием резкого цианоза, одышки, судорог, иногда петехиальной сыпи на коже. Декомпенсация хронической надпочечниковой недостаточности характеризуется постепенным, на протяжении недели и более, усилением симптомов.

Диагностика

Критерии диагноза: гипонатриемия, гиперкалиемия (минералокортикоидная недостаточность). Необходим контроль адренокортикотропного гормона, кортизола, альдостерона, 17-ОКС и 17-КС, 17-оксипрогестерона. УЗИ надпочечников: кровоизлияния или гипоплазия.

Лечение

Неотложные медицинские мероприятия заключаются в следующем.

- Поскольку скорость внутривенного введения натрийсодержащих растворов опосредована величинами АД, применяют вазопрессоры и препараты инотропной поддержки, а в случае тяжелого ацидоза (pH <7,2) — раствор натрия гидрокарбоната. Исключают инфузионные среды, содержащие калий.
- В первые сутки назначают гидрокортизон (солу-кортеф*) по 10–15 мг/кг, преднизолон — по 2,5–7,0 мг/кг внутривенно. На 2-е сутки лечения вводят гидрокортизон в дозе 50–100 мг

внутримышечно за 2–3 инъекции, дезоксикортон (дезоксикортикостерона ацетат♠) по 1–5 мг внутримышечно однократно. Далее дозу ГК снижают.
- При синдроме Уотерхауса–Фридериксена применяют только ГК в течение 1–3 сут.

КАТЕХОЛАМИНОВЫЙ КРИЗ. ФЕОХРОМОЦИТОМА

Катехоламиновый криз — угрожаемое жизни неотложное состояние, которое развивается в основном при феохромоцитоме (хромаффиноме). Катехоламиновый криз может быть обусловлен передозировкой уличных наркогенов (кокаин).

Клиническая картина

Отмечают боль головную и в груди и животе, потливость, нарушения зрения, одышку, парестезии, полиурию, судороги, колебания уровня АД и т.д.

При передозировке кокаина или амфетаминов возможно развитие не только АГ, но и острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца, внутримозговых кровоизлияний, пневмоторакса, некроза кишечника. Основной критерий диагноза феохромоцитомы — повышенный уровень катехоламинов в моче или плазме. Необходимо визуализировать опухоль (КТ и МРТ).

Лечение

Неотложные медицинские мероприятия заключаются в следующем.
- Удаляют феохромоцитомы, особенно в случае неэффективности гипотензивной терапии в течение 3 ч после повторного введения неселективного блокатора $\alpha_{1,2}$-адренорецепторов троподифена (тропафен♠) в дозе 2–4 мг (фентоламин по 2–5 мг) внутривенно струйно каждые 5 мин.
- Для предупреждения или устранения аритмий на фоне блокады α-адренорецепторов вводят пропранолол по 1–2 мг внутривенно каждые 5–10 мин или эсмолол по 0,5 мг/кг внутривенно, затем в виде инфузии со скоростью 0,1–0,3 мг/кг в минуту.
- Для стабилизации гемодинамики можно назначить ингибиторы АПФ.
- В случае назначения длительно действующих α-адреноблокаторов применяют празозин по 1–2 мг 2–3 раза в сутки.
- В случае, если операция невозможна, применяют препараты метирозина — ингибитора тирозингидроксилазы. При злокачественной феохромоцитоме назначают циклофосфамид, винкристин и дакарбазин.

- При передозировке кокаина или амфетаминов используют нитроглицерин внутрь или внутривенно, нитропруссид натрия (по 0,1–3,0 мкг/кг в минуту), фентоламин, амлодипин по 0,06 мг/кг, нифедипин по 10 мг 3–4 раза/сут, бензодиазепины (диазепам по 0,1 мг/кг внутривенно).

КЕТОАЦИДОТИЧЕСКАЯ ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КОМА

Кетоацидотическая кома — состояние, которое развивается на фоне сахарного диабета и характеризуется гипергликемией и высоким уровнем кетонемии.

Этиология

Причинами возникновения комы служат поздняя диагностика сахарного диабета (1-го типа), интеркуррентные заболевания, травмы, стрессовые ситуации, а также нарушения режима лечения.

Клиническая картина

Первая стадия диабетического кетоацидоза (ДКА I) характеризуется жаждой, полиурией, головной болью, головокружением, тошнотой, болями в животе. В воздухе ощущается легкий запах ацетона. Уровень β-гидроксибутирата достигает 3,0 ммоль/л (у взрослых — 3,8 ммоль/л). Во второй стадии ДКА II сознание становится сопорозным. Присоединяется абдоминальный синдром с частой рвотой, жидким стулом и признаками псевдоперитонита. Полиурия сменяется олигурией. ДКА III характеризуется потерей сознания, угнетением рефлексов, узкими зрачками со снижением реакции на свет. Запах ацетона выраженный.

Диагностика

Критерии диагноза: гипергликемия составляет 20–30 ммоль/л, уровень кетоновых тел в крови 1,7–17 ммоль/л. Осмоляльность плазмы не превышает 320 мОсм/кг. Кетонурия.

Лечение

Неотложные медицинские мероприятия заключаются в следующем.

- В течение первого часа вводят внутривенно капельно изотонический раствор натрия хлорида со скоростью 20–30 мл/кг, далее за 12 ч — 50% всей суточной потребности, в последующие 12 ч — еще 50% (по 100–120 мл/кг).
- При уровне гликемии 10–12 ммоль/л подключают введение 5% раствора глюкозы* (доза инсулина-изофана прежняя), затем — изотонического раствора натрия хлорида.

- Применяют инсулин-изофан короткого действия в дозе 0,1 ЕД/кг, далее — по 0,1 ЕД/кг в час внутривенно капельно до нормализации pH крови. Контроль гликемии проводят ежечасно, определение параметров кислотно-основного состояния (pH, BE) выполняют каждые 1–2 ч. При отсутствии инфузомата инсулин-изофан вводят ежечасно по 0,1 ЕД/кг внутривенно струйно.
- При pH <7,0 применяют 4% раствор натрия гидрокарбоната в дозе не более 5 мл/кг в первые 1–3 ч до приведения к pH=7,0.
- Выполняют промывание желудка и очистительную клизму с натрия гидрокарбонатом.
- Для предотвращения гипокалиемии назначают калия хлорид.
- Выполняют оксигенотерапию.
- Вводят катетер в мочевой пузырь.
- Нельзя резко снижать гипергликемию в первые часы лечения (отек головного мозга!), уровень глюкозы поддерживают в пределах 12–15 ммоль/л.
- После нормализации pH инсулин-изофан вводят каждые 2 ч.

ГИПЕРОСМОЛЯРНАЯ ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КОМА

Гиперосмолярная диабетическая кома — состояние, которое характеризуется уровнем гипергликемии выше 50 ммоль/л и отсутствием кетоза. Данный вариант комы развивается при сопутствующих состояниях, усугубляющих дегидратацию, а также при приеме некоторых медикаментов. Гиперосмолярная кома развивается медленнее, чем ДКА. Характеризуется гипертермией, выраженным эксикозом при отсутствии ацидоза, ранним возникновением неврологических нарушений (афазия, галлюцинации, судороги).

Диагностика

Критерии постановки диагноза: уровень гликемии составляет 50–100 ммоль/л; гипернатриемия; концентрация кетоновых тел в моче и крови в норме или незначительно повышена; осмолярность плазмы 330–500 мОсм/кг; pH крови 7,38–7,45; BE равно ±2 ммоль/л.

Лечение

Неотложные медицинские мероприятия заключаются в следующем.

- Внутривенно капельно вводят 0,45% раствор натрия хлорида детям в возрасте до года — 1000 мл, от 1 до 5 лет — 1000–1500 мл, от 5 до 10 лет — 2000 мл, подросткам в возрасте

10–15 лет — 2000–3000 мл. При уменьшении осмолярности крови ниже 320 мОсм/л применяют изотонический раствор натрия хлорида.

- При снижении гликемии ниже 13,5 ммоль/л назначают 5–10% раствор глюкозы♠ (в первые 6 ч — 50% суточного количества жидкости, в последующие 6 ч — 25%, далее — остальные 25%).
- Назначают инсулин растворимый, стартовая доза которого не должна превышать 0,05 ЕД/кг в час (при быстром снижении концентрации глюкозы крови может возникнуть отек мозга).
- При гипокалиемии восстановление уровня калия начинают через 2 ч от начала инфузионной терапии.
- Применяют гепарин натрия, декстраны, витамины группы В, аскорбиновую кислоту, а также антибиотики широкого спектра действия.

ЛАКТАЦИДЕМИЧЕСКАЯ ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КОМА

Лактацидемическая диабетическая кома — состояние, которое характеризуется незначительным уровнем гликемии, снижением щелочного резерва крови, pH и повышением концентрации молочной кислоты. Развитие этого вида комы обусловлено хронической гипоксией у лиц с декомпенсацией сахарного диабета и тяжелой дегидратацией. Клинической особенностью считают гемодинамические проблемы. Причиной смерти может стать паралич дыхательного центра.

Диагностика

Критерии диагноза: снижение щелочного резерва (BE составляет 10 ммоль/л и ниже), pH=7,2–6,8, уровень молочной кислоты выше 1,33 ммоль/л, кетоновых тел — ниже 1,7 ммоль/л.

Лечение

Неотложные медицинские мероприятия заключаются в следующем.

- Внутривенно капельно вводят 4% раствор натрия гидрокарбоната (25% объема жидкости, соответствующего возрастной норме ребенка), изотонический раствор натрия хлорида, далее — 5% раствор глюкозы♠ до 50% суточного объема (по 100–150 мл/кг), аскорбиновую кислоту, кокарбоксилазу по 50–100 мг.
- Назначают инсулин растворимый в высокой стартовой дозе — 0,15 ЕД/кг в час.
- Гемодиализ проводят в зависимости от степени тяжести состояния.

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ КОМА

Гипогликемическая кома — состояние, обусловленное снижением уровня глюкозы крови ниже 2,8 ммоль/л (у новорожденных — ниже 2,2 ммоль/л). Возникает в связи с передозировкой инсулина, на фоне физических нагрузок и нарушений диеты, при инсуломе. Заболевания печени и почек способствуют ее развитию. Гипогликемия часто сопровождает разнообразные патологические состояния у новорожденных.

Клиническая картина

Дети становятся безучастными к происходящему, вялыми, сонливыми. Возникают чувство голода, головная боль, головокружение, плач, эйфория, агрессивность, негативизм. При отсутствии помощи присоединяются тризм, миоклонии и/или генерализованные судороги, и ребенок теряет сознание.

Диагностика

Эксикоза нет. Дыхание ровное, АД нормальное или с тенденцией к повышению. Зрачки широкие, их реакция на свет сохранена. Сухожильные рефлексы живые. Исследование уровня гликемии подтверждает диагноз.

Лечение

Неотложные медицинские мероприятия заключаются в следующем.

- Внутривенно болюсно вводят 40% раствор глюкозы♠ (по 0,5 г/кг, суммарно не более 5 мл/кг) до полного восстановления сознания. У маленьких детей применяют 20% раствор глюкозы♠ в дозе 2 мл/кг. При необходимости назначают 20–10–5% раствор глюкозы♠, ГК, глюкагон по 0,02 мг/кг или эпинефрин (адреналин♠) по 10 мкг/кг подкожно.
- При длительном сохранении комы назначают 25% раствор магния сульфата по 0,1–0,2 мл/кг.
- В случае инсуломы применяют ингибиторы инсулиновой секреции — октреотид (сандостатин♠).

ГИПОКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЙ КРИЗ

Гипокальциемический криз — состояние, характеризуемое повышенной нервно-рефлекторной возбудимостью и приступами тетании при идиопатическом гипопаратиреозе, нарушениях развития и разнообразных заболеваниях паращитовидных желез, продукции биологически неактивного паратгормона или, наобо-

рот, его гиперсекреции с развитием резистентности, генетической патологии кальций-чувствительных рецепторов, гипомагнезиемии. У новорожденных гипокальциемия может быть опосредована гиперпаратиреозом матери, сахарным диабетом, асфиксией и недоношенностью. Гипокальциемия сопровождает гиповитаминоз D, метастазы остеобластических опухолей, а также заболевания со рвотой и диареей, мальабсорбцию и т.п., или она может быть ятрогенной природы.

Клиническая картина

Основной симптом гипокальциемии, не зависящий от ее причины, — повышение нервно-мышечной возбудимости и тонические судороги. Возможны ларингоспазм, нарушения дыхания, вздутие живота, рвота, мышечная гипотония. Ранними симптомами служат парестезии: «покалывания» губ и в кончиках пальцев, подергивания или тянущие боли в мышцах. Типичны судорожные сокращения мышц предплечья и кисти («рука акушера»), стоп («конская стопа»). Тяжелая степень гипокальциемии приводит к нарушению сердечного ритма и снижению АД.

Диагностика

Гипокальциемию у доношенных новорожденных и детей более старшего возраста диагностируют при уровне общего кальция в крови ниже 2,0 ммоль/л (концентрация ионизированного кальция — ниже 0,75–0,87 ммоль/л), а у недоношенных новорожденных — ниже 1,75 ммоль/л (концентрация ионизированного кальция — ниже 0,62–0,75 ммоль/л).

Лечение

Неотложные медицинские мероприятия заключаются в следующем.

- При приступе тетании назначают натрия кальция эдетат (тетацин-кальций♠) в дозе 10–20 мг/кг (10% раствор кальция хлорида или кальция глюконата по 10–15 мл) внутривенно струйно медленно под контролем пульса, прекращая введение при возникновении брадикардии, далее применяют его 1% раствор (при необходимости каждые 6–8 ч). Затем препарат применяют внутрь в дозе 50 мг/кг в сутки (запивая молоком).
- При сохранении симптомов скрытой тетании используют 25% раствор магния сульфата в дозе 0,2–0,5 мл/кг внутривенно струйно.
- Для поддерживающего лечения применяют формы витамина D♠ и кальция карбонат в суточной дозе 1–2 г (элемента).
- Ограничивают объем белковой пищи, богатой фосфором (мясо, яйца, печень).

ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЙ КРИЗ

Гиперкальциемический криз — угрожающее жизни неотложное состояние, которое диагностируют при повышении уровня кальция в крови более 3,0 ммоль/л (у доношенных новорожденных — более 2,74 ммоль/л, у недоношенных — более 2,5 ммоль/л).

Мнемоника VITAMINS TRAP включает большинство причин гиперкальциемии. В их числе:

- V — витамины;
- I — иммобилизация;
- T — тиреотоксикоз;
- A — болезнь Аддисона;
- M — молочно-щелочной синдром;
- I — воспалительные нарушения;
- N — заболевание, связанное с новообразованиями;
- S — саркоидоз;
- T — тиазидные диуретики и другие лекарственные средства (литий);
- R — рабдомиолиз;
- A — СПИД;
- P — болезнь Педжета, ПП, феохромоцитома и заболевания паращитовидных желез.

Клиническая картина

Развиваются слабость, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, полиурия, жажда, сознание изменяется от возбуждения до сопора и комы. АД повышается, возникают аритмии, интервал *Q–T* укорачивается. При снижении ОЦК может развиться артериальная гипотензия. Характерно снижение СКФ и концентрационной способности почек. Экскреция кальция может колебаться.

Диагностика

Критерии диагноза: гипокальциемия, -хлоремия, -калиемия и -фосфатемия, сопутствующий алкалоз. Увеличение паращитовидных желез определяют при УЗИ, КТ с контрастированием и МРТ (90%), с помощью субтракционной сцинтиграфии с ^{201}Tl и ^{99}Tc, флебографии.

Лечение

Неотложные медицинские мероприятия заключается в следующем.

- Проводят инфузионную терапию изотоническим раствором натрия хлорида (по 50–100 мл/кг в сутки), в тяжелых случаях — калия фосфатом♠ в дозе 0,25–0,5 ммоль/кг длительно.

- Назначают фуросемид по 1 мг/кг внутривенно 1–4 раза в сутки и ГК.
- Для подавления резорбции костной ткани применяют препараты кальцитонина (миакальцик♠ в первые сутки по 5–10 МЕ/кг внутривенно капельно в изотоническом растворе натрия хлорида каждые 6–12 ч, затем в той же суточной дозе внутримышечно 1–2 раза в сутки).
- Ограничивают потребление продуктов, содержащих повышенное количество кальция, прекращают прием препаратов витамина D♠.
- При неэффективности лечения используют дифосфонаты и трилон Б (ЭДТА).
- После устранения опасной для жизни гиперкальциемии при первичном гиперпаратиреозе проводят хирургическое лечение.
- Когда причину гиперкальциемии устранить невозможно (при метастазах опухолей или острой почечной недостаточности), у взрослых используют галлия [67Ga] цитрат, кальцитонин, цинакальцет, памидроновую кислоту, этидроновую кислоту, золедроновую кислоту (у детей не применяют).

ТИРЕОТОКСИЧЕСКИЙ КРИЗ

Тиреотоксический криз — угрожающее жизни осложнение нелеченного или неправильно леченного тиреотоксикоза, характеризуется тяжелыми полиорганными нарушениями и высокой летальностью. Роль провоцирующих факторов могут играть стрессовые ситуации, физическое перенапряжение, острые инфекции, внутривенное введение рентгеноконтрастных веществ, прекращение тиреостатической терапии, оперативные вмешательства, в первую очередь на щитовидной железе, экстракция зуба.

Клиническая картина

Развитие тиреотоксического криза у детей манифестирует повышением температуры тела (более 40 °С), головными болями, бредом, галлюцинациями, общим двигательным и психическим беспокойством, сменяемым адинамией, сонливостью и потерей сознания. Наблюдают нарушения со стороны ЖКТ. Диурез снижается вплоть до анурии. Может развиться сердечная недостаточность и острая атрофия печени.

Диагностика

Критерии диагноза: повышается содержание тиреоидных гормонов в сыворотке крови, на фоне низкого уровня или отсутствия тиреотропного гормона.

Лечение

Неотложные медицинские мероприятия заключаются в следующем.

- Назначают гидрокортизон (Солу-Кортеф♠) в дозе 2 мг/кг болюсно и внутривенно капельно, дополнительно — дезоксикортон (дезоксикортикостерона ацетат♠) в дозе 10–15 мг внутримышечно (контроль АД и диуреза!), далее — по 5 мг/сут.
- Проводят инфузионную терапию натрийсодержащими растворами по 50 мл/кг в сутки или по 2000 мл/м^2 с аскорбиновой кислотой в дозе 20 мг/кг.
- При рвоте внутривенно вводят 10% раствор натрия хлорида в дозе 1,0 мл/год жизни и метоклопрамид в дозе 0,1–0,2 мг/кг.
- Применяют β_2-адреноблокаторы — 0,1% раствор пропранолола внутривенно по 0,01–0,02 мг/кг, до 0,15 мг/кг в сутки у подростков, или внутрь метопролол (частота сердечных сокращений не более 100 в минуту у подростков), или 25% раствор резерпина в дозе 0,1 мл на год жизни.
- Назначают диазепам в дозе 0,3 мг/кг.
- Применяют ингибиторы протеолитических ферментов — апротинин (контрикал♠).
- Выполняют оксигенотерапию 50% кислородом.
- При повышении температуры тела используют физические методы охлаждения.
- В тяжелых случаях вводят 1% Люголя раствор с глицерином♠ внутривенно капельно (натрия йодид по 50–150 капель на 5% растворе глюкозы♠ объемом 1 л). Далее его назначают внутрь по 3–10 капель (до 20–30 капель) 2–3 раза/сут с молоком или через желудочный зонд, или 10% раствор йодида натрия по 5–10 мл в микроклизмах каждые 8 ч. Применяют антитиреоидные препараты — тиамазол (мерказолил♠) в дозе 40–60 мг, затем по 30 мг каждые 6 ч.
- При неэффективности неотложных мероприятий выполняют гемосорбцию.

Глава 33

Неотложная неврология

КОМАТОЗНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Кома — клиническое состояние, обусловленное нарушениями функций ЦНС, приводящих, по мере усугубления их тяжести, к потере ее координирующей роли. Это сопровождается спонтанной самоорганизацией жизненно важных органов и функциональных систем, утрачивающих, в свою очередь, способность участвовать в процессах гомеостаза и гомеореза развития организма.

Различают первичные (при непосредственном поражении вещества головного мозга и его оболочек) и вторичные комы. В связи с возможным повышением внутричерепного давления, отеком и дислокацией структур головного мозга, комы могут быть «стабильными» и «нестабильными». Наиболее вероятная причина комы у младенцев — поражения ЦНС вследствие инфекционного процесса, в дошкольном возрасте — отравление, а у детей в возрасте старше 6 лет — травма головы. При метаболических нарушениях (гипогликемия, гипоксия и др.) зависимости от возраста нет.

Клиническая картина

Самостоятельное патологическое значение имеют только глубокие степени комы с угнетением дыхательного и сосудодвигательного центра. Помимо развития арефлексии по мере усугубления степени тяжести комы определяют характерные изменения дыхания (Чейна–Стокса, Куссмауля, редкое, аритмичное). Одновременно падает уровень АД и ЧСС.

Диагностика

Для первичной оценки изменений сознания у детей применяют шкалы ACDU или AVPU. Для оценки степени тяжести комы используют шкалы Глазго (наличие или отсутствие реакции на голос и боль по таким признакам, как открывание глаз, вербальный и двигательный ответ) и Глазго–Питсбург (дополнительно оценивают реакции со стороны черепных нервов, судороги и характер дыхания). Для уточнения вероятности поражения ствола головного мозга проверяют такие рефлексы, как окулоцефальный (определение эффекта «кукольных глаз» свидетельствует о декортикации, но интактности ствола) и вестибуло-окулярный

(отсутствие реакции на инсталляцию ледяной воды в слуховой проход указывает на его поражение). Обязательно проверяют менингеальные симптомы (Брудзинского, Кернига, Парро, Флатау, Керера, Германа), выполняют оценку изменений диаметра зрачков, движений глазных яблок и картины глазного дна. При метаболических комах реакция зрачков на свет сохранена! Для диагноза первично-церебральных ком с очаговыми повреждениями коры и/или ствола головного мозга необходимо оценить симметричность вызываемых сухожильных рефлексов, симптома Бабинского, наличие или отсутствие анизокории, гемипарезов и параличей, парезов взора. Перечень диагностических процедур включает пульсокси-, капнометрию, ЭКГ, определение уровня гемоглобина и глюкозы, кетонурии, наличие психотропных средств в моче и этанола в слюне, а также методы визуализации (КТ, МРТ, ПЭТ).

Лечение

Неотложные медицинские мероприятия заключаются в следующем.

- Иммобилизируют шейный отдел позвоночника в необходимых случаях.
- Обеспечивают проходимость дыхательных путей (при коме I–II степени, осложненной недостаточностью кровообращения, выполняют интубацию трахеи с премедикацией атропином).
- Вводят зонд в желудок.
- Обеспечивают доступ к вене [вводят декстран (реополиглюкин♠) или кристаллоиды для поддержания систолического АД более 80 мм рт.ст., а при черепно-мозговой травме — на 10–15 мм рт.ст. выше].
- Если нет защиты дыхательных путей — пациента укладывают на бок (вполоборота).
- Выполняют контроль температуры тела и диуреза (риск разрыва мочевого пузыря!).
- При подозрении на гипогликемию вводят 20–40% раствор глюкозы♠ в дозе 0,5 г/кг массы тела. Для профилактики энцефалопатии Вернике назначают тиамин в дозе 50–100 мг.
- Обязательно проводят оксигенотерапию.
- Нейропротекцию у подростков в коме обеспечивают семаксом♠, мексидолом♠ или метилэтилпиридинол (эмоксипином♠). У этих больных применяют актовегин♠, антиоксиданты, меглюмин натрия сукцинат (реамберин♠), цитофлавин♠ и центральные холиномиметики [холина альфосцерат (глиатилин♠)]. Дыхательные аналептики и психостимуляторы применять запрещено.
- Особенно важно определить необходимость в нейрохирургическом лечении (при наличии внутримозговых, суб- и эпидуральных гематом, субарахноидального кровоизлияния).

ОТЕК ГОЛОВНОГО МОЗГА

Отек головного мозга (ОГМ) — универсальная неспецифическая реакция мозга, характеризуемая нарушениями водно-ионного равновесия в системе нейрон–глия–адвентиций. Сопровождает такие состояния, как нейротоксикоз, нейроинфекции, травмы головного мозга, метаболические нарушения.

Клиническая картина

На развитие ОГМ указывают симптомы повышения внутричерепного давления. Нарастают слабость, вялость, головная боль, присоединяется рвота, повышается АД на фоне брадикардии, возникают или усиливаются парезы и параличи, отек соска зрительного нерва. Далее развиваются судороги, кома, нарушения функций сердечно-сосудистой системы и дыхания. У грудных детей ОГМ характеризуется возбуждением, пронзительным «мозговым» криком, некупируемой гипертермией, выбуханием большого родничка и ригидностью затылочных мышц.

При височно-теменном или затылочном вклинении головного мозга возникают сходящееся косоглазие и анизокория, усугубляются нарушения витальных функций, вплоть до остановки дыхания. О возможности развития ОГМ у детей нужно думать при любой неясной потере сознания, судорогах и гипертермии.

Лечение

Неотложные медицинские мероприятия при ОГМ заключаются в поддержании проходимости дыхательных путей, оксигенотерапии, искусственной вентиляции легких в режиме умеренной гипервентиляции. Назначают маннитол в дозе 0,5–1,5 г/кг массы тела внутривенно каждые 6–8 ч с последующим введением фуросемида (лазикса▲). Возможно применение магния сульфата (если нет противопоказаний). Для обеспечения нейроплегии, снижения потребности в кислороде и в связи с судорожным синдромом применяют бензодиазепины, дроперидол или натрия оксибутират. Дексаметазон в дозе 0,6 мг/кг назначают при очаговых повреждениях спинного или головного мозга (субдуральная гематома). Проводят инфузионную терапию в объеме суточных потребностей в жидкости. Для улучшения микроциркуляции внутривенно капельно применяют пентоксифиллин (трентал▲). На 2–3-и сутки лечения ОГМ возможно назначение ноотропных препаратов (пирацетама).

ОСТРАЯ ПОЛИНЕВРОПАТИЯ (СИНДРОМ ГИЙЕНА–БАРРЕ)

Синдром Гийена–Барре — аутоиммунное воспаление периферических и черепных нервов с поражением миелиновых оболочек

и развитием острого нервно-мышечного паралича. Заболевание возникает после перенесенной ОРВИ или диареи, при аллергических состояниях и токсических воздействиях, в связи с вакцинацией и приемом медикаментов. Наблюдают при инфицировании *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Borrelia burgdorferi*, цитомегаловирусами, вирусом Эпштейна–Барр.

Клиническая картина

Возникают парестезии в пальцах рук и ног, невыраженные нарушения чувствительности по типу чулок. Далее присоединяются восходящий или одновременно развившийся двусторонний острый вялый паралич верхних и нижних конечностей, мышц лица и дыхательной мускулатуры с быстрой остановкой дыхания. Характерны делириозный синдром, расстройства вегетативной регуляции, нарушения кровообращения в виде колебания АД и брадикардии.

Интенсивность симптомов нарастает от нескольких дней до 4 нед. Восстановление начинается через 2–4 нед после прекращения прогрессирования заболевания (до 12 мес). Синдром Гийена–Барре ассоциирован с острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатией, острой моторной и мотосенсорной аксональной невропатией, синдромом Миллера–Фишера (манифестирует атаксией, арефлексией и офтальмоплегией).

Лечение

Проводят следующие неотложные медицинские мероприятия.

- При нарушениях дыхания выполняют экстренную интубацию трахеи, искусственную вентиляцию легких, вводят седативные препараты.
- Для купирования АГ используют β-адреноблокаторы и нитропруссид натрия. В случае артериальной гипотензии — внутривенно вводят декстран (реополиглюкин♠), при брадикардии — атропин.
- ГК не применяют в связи с отсутствием эффекта.
- В необходимых случаях выполняют катетеризацию мочевого пузыря.
- Назначают слабительные средства.
- Поскольку аналгетическая активность нестероидных противовоспалительных средств при синдроме Гийена–Барре невысокая, применяют габапентин или карбамазепин, а у подростков и взрослых — трициклические антидепрессанты с трамадолом.
- В условиях стационара внутривенно применяют высокие дозы иммуноглобулина человека нормального (И.Г.Вена Н.И.В.♠, интратект♠) и ипидакрина, проводят плаз-

маферез. Необходимо назначить гепарин натрия, эноксапарин натрия, надропарин кальция (фраксипарин▲).
- При поражении черепных нервов пациента кормят через назогастральный зонд.
- Для профилактики мышечных контрактур применяют физиотерапевтическое лечение.

ДЕЛИРИОЗНЫЙ СИНДРОМ

Делирий — особая форма нарушения сознания, которая характеризуется его глубоким помрачнением с галлюцинациями, бессвязной речью, двигательным возбуждением. Наиболее вероятными причинами делириозного синдрома у детей могут быть отравление медикаментами, перегревание, токсикомании, острые инфекции.

Клиническая картина

Нарастающее беспокойство, чувство страха, особенно в вечернее время, потливость, гиперемия лица, мелкоразмашистый тремор и общая слабость. Дезориентация, иллюзорное восприятие ситуации и окружающего мира обостряются в вечернее и ночное время. Наблюдают оптические и тактильные галлюцинации. Характерны атаксия, мидриаз и нарушения гемодинамики.

Лечение

Неотложные медицинские мероприятия состоят в следующем.
- При отсутствии опасности пациента для себя и окружающих внутривенно применяют бензодиазепины (диазепам) или хлордиазепоксид, 20–40% раствор глюкозы▲ и тиамин.
- При возбуждении, в случае отсутствия противопоказаний (отравление), назначают галоперидол (но не у детей!). При наступлении глубокого сна — поддерживают проходимость дыхательных путей и адекватный уровень АД [при артериальной гипотензии назначают декстран (реополиглюкин▲) внутривенно капельно, преднизолон с подключением, в тяжелых случаях, микроструйного введения фенилэфрина (мезатон▲) или допамина].
- При суправентрикулярной тахикардии назначают трифосаденин, верапамил, при желудочковой тахикардии — амиодарон, лидокаин.
- При отравлении выполняют промывание желудка водой через зонд, очистительную клизму, вводят активированный уголь и, далее, солевое слабительное (натрия сульфат или магния сульфат).
- Назначают оксигенотерапию 50% кислородом.

- При превалировании соматических проблем госпитализируют в отделение реанимации и интенсивной терапии, в случае стабильного общего состояния — в психиатрическое отделение (после осмотра врачом-психиатром бригады скорой помощи).

МИГРЕНОЗНЫЙ СТАТУС

Клиническая картина

Мигренозный статус характеризуется тяжелой головной болью (в отличие от обычного приступа мигрени — не прекращается после сна), тошнотой, рвотой, фотофобиями, временными нарушениями зрения, гиперестезией органов чувств.

Лечение

Проводят следующие неотложные медицинские мероприятия.

- Для купирования мигренозного статуса в случае неэффективности парацетамола или ибупрофена у детей в возрасте старше 6 лет и подростков применяют другие нестероидные противовоспалительные препараты внутримышечно (диклофенак, напроксен, кетопрофен, кеторолак), антигистаминные препараты, диазепам, преднизолон и фуросемид (лазикс▲). При рвоте у детей в возрасте старше 2 лет назначают метоклопрамид (церукал▲) или прохлоперазин.
- Подросткам в возрасте старше 18 лет назначают такие селективные агонисты 5-HT 1 рецепторов серотонинергической системы, как суматриптан, наратриптан или элетриптан (релпакс▲). Эти лекарственные средства, а также препараты спорыньи (эргометрин и др.) детям не назначают.
- Больных с мигренозным статусом госпитализируют в неврологическое отделение.
- Профилактику приступов мигрени у таких пациентов проводят с помощью вальпроевой кислоты (депакина▲). У подростков и взрослых применяют антидепрессанты, β-адреноблокаторы. Ограничивают частоту и длительность приступов мигрени назначением клонидина и блокаторов кальциевых каналов (нимодипина, верапамила, нифедипина).

СУДОРОЖНЫЙ СИНДРОМ

Развитие судорог у детей связано с влиянием множества эндогенных и экзогенных факторов: интоксикация, инфекция, травмы, заболевания ЦНС, гипоксия, гипогликемия, гипокальциемия, нарушения обмена пиридоксина и др.

Клиническая картина

Судороги у детей могут быть фебрильными, аффективно-респираторными (патогенез которых обусловлен аноксией, в связи с кратковременным, спонтанно разрешающимся апноэ) или сопровождать синкопальные состояния (обычно угрозы для жизни не несут и не требуют лечения). При недостатке натрия в результате перегревания или снижения уровня цинка у новорожденных между 3 и 7 сут жизни («судороги пятого дня») могут наблюдать кратковременные мышечные сокращения (крампи). Развитие эпилепсии в младенческом возрасте манифестирует синдромом Отахара (тонические спазмы, возникающие как в период бодрствования, так и во сне), Леннокса–Гасто (аксиальные, атипичные абсансы и миатонические падения), Веста (флексорные, экстензорные и смешанные спазмы мускулатуры).

Лечение

Неотложные медицинские мероприятия заключаются в следующем.

- Начинают с коррекции резких нарушений дыхания, кровообращения и/или водно-электролитного обмена, которые непосредственно угрожают жизни ребенка. Для купирования судорог предпочтение отдают препаратам, которые вызывают наименьшее угнетение дыхания — мидазоламу или диазепаму (реланиум♠), а также натрия оксибутирату.
- При эпилептическом статусе вводят барбитураты [гексобарбитал (гексенал♠), тиопентал натрия] или фенитоин, достигая этим надежного эффекта.
- При симптомах тяжелой острой дыхательной недостаточности используют длительную искусственную вентиляцию легких на фоне применения мышечных релаксантов [лучше атракурия безилат (тракриум♠), который вводят постоянно в дозе около 0,5 мг/кг в час].
- При гипогликемии или гипокальциемии необходимо соответственно вводить внутривенно 20–40% раствор глюкозы♠ в дозе 0,5 г/кг, кальция глюконат в дозе 20–100 мг/кг.
- Для лечения генерализованных форм эпилепсии, простых и сложных абсансов, вегетативных пароксизмов, психомоторных припадков, а также некоторых фокальных форм эпилепсии в настоящее время предпочтительно используют препараты вальпроевой кислоты в дозе 30–100 мг/кг в сутки, в частности депакин♠, а также карбамазепин (финлепсин♠, тегретол♠) или ламотриджин (ламиктал♠). Наиболее хорошие результаты при лечении финлепсином♠ отмечают в случае посттравматической эпилепсии.
- Клоназепам применяют при инфантильных спазмах, простых и сложных абсансах, миоклонических припадках у де-

тей грудного возраста. Этосуксимид (суксилеп♠) назначают при абсанс-эпилепсии, юношеской миоклонической эпилепсии, инфантильных спазмах.

Препараты выбора при инфантильных спазмах (синдроме Веста) варьируют в различных странах: стероидные гормоны, высокие дозы пиридоксина, иммуноглобулина человека нормального, вальпроевой кислоты в комбинациях с топираматом, бензодиазепинами. В виде монотерапии инфантильных спазмов у младенцев и детей в возрасте до 2 лет (синдром Веста) в настоящее время рекомендуют применять кортикотропин [адренокортикотропный гормон (АКТГ) ♠], в том числе в виде геля.

Глава 34

Несчастные случаи

В развитых странах несчастные случаи — главная причина детской смертности и инвалидизации, особенно в мегаполисах. В США от несчастных случаев погибают 15 детей ежедневно. По данным ЮНИСЕФ, в возрасте 1–4 года дети чаще всего тонут. Для школьников в возрасте 5–9 лет главная угроза — несчастные случаи на дорогах. Основные причины смерти в возрастной группе 10–17 лет — убийства и самоубийства.

УТОПЛЕНИЕ

Под утоплением понимают смерть от асфиксии вследствие погружения в воду.

Клиническая картина

При продолжительном воздействии теплой воды развивается энергетическое истощение, коллапс, гипосистолия и брадикардия. Длительное воздействие холодной воды приводит к периферическому сосудистому спазму, мышечному окоченению, фибрилляции желудочков сердца. Утопление в морской воде сопровождается аналогичными нарушениями, но с пропотеванием воды в просвет альвеол и развитием гиповолемии, артериальной гипотензии после оживления. При «сухом утоплении» также развивается фибрилляция.

Лечение

Неотложная помощь заключается в следующем.

- Пострадавшему в сознании назначают валокордин▲ внутрь в дозе 1 капля/год жизни.
- Если у пострадавшего диагностируют тахипноэ, брадикардию, нарушение сознания и судороги, очищают ротоглотку от слизи и обеспечивают поддержание проходимости дыхательных путей после удаления воды из легких и желудка. Пострадавшего кладут лицом вниз и, обхватив туловище руками в области живота, поднимают вверх, выдавливая воду.
- Оксигенотерапию проводят через маску 100% кислородом.
- При судорогах назначают 0,5% раствор диазепама (седуксена▲) в дозе 0,3–0,5 мг/кг или мидазолама в дозе 0,1–0,15 мг/кг.

- При брадикардии назначают 0,1% раствор атропина внутримышечно в дозе 10–15 мкг/кг [при экстренной интубации трахеи вместе с диазепамом (седуксен▲)].
- Вводят зонд в желудок, удаляют содержимое последнего.
- Необходимо исключить травму шейного отдела позвоночника, которая характеризуется парадоксальным дыханием, вялостью, артериальной гипотензией, брадикардией.
- При сохранении спонтанного дыхания применяют вентиляцию под постоянным положительным давлением в дыхательных путях через маску, используя 100% кислород. При остановке дыхания выполняют интубацию трахеи, искусственную вентиляцию легких с положительным давлением конца выдоха 4–6 см вод.ст.
- При отеке легких вводят внутривенно струйно 1% раствор фуросемида (лазикса▲) в дозе 0,5–1 мг/кг повторно, 2,4% раствор аминофиллина (эуфиллина▲) в дозе от 2–3 до 4–6 мг/кг внутривенно струйно или капельно. Назначают ингаляцию 100% кислорода, пропущенного через 33% раствор этанола.

ТЕРМИЧЕСКИЕ ОЖОГИ

Под термическим ожогом подразумевают последствия воздействия высокой температуры (открытого пламени, горячего жидкого или твердого вещества) на кожу и подлежащие ткани.

Клиническая картина

Местные изменения при термических ожогах зависят от их глубины. При I степени — гиперемия кожи, при II — гибель эпидермиса с образованием пузырей. IIIА степень характеризуется частичным, а IIIБ — полным некрозом кожи. При IV степени некроз захватывает подлежащие ткани. Ожоги до IIIА степени относят к поверхностным. Они заканчиваются эпителизацией кожи. Ожоги IIIБ–IV степени — глубокие, поскольку они заживают с образованием фиброзных рубцов и определяют степень тяжести ожоговой болезни.

Площадь поражения кожи при ожогах чаще всего определяют правилом «девятки». Голова и шея, грудь, живот, $^1/_2$ поверхности спины, одна верхняя конечность, одно бедро, одна голень имеют площадь поверхности, соответствующей 9% общей поверхности тела. У детей лучше ориентироваться по площади ладони пациента, которая соответствует 1% поверхности тела. При термическом ожоге дыхательных путей к общей площади поражения кожи добавляют 10–15%. Всех детей с ингаляционными ожогами относят к группе риска по прогредиентному развитию ожогового шока.

Лечение

Неотложная помощь при ожогах у детей без симптоматики развития шока состоит в следующем.

- Охлаждают место ожога водой до исчезновения боли, но не менее 10 мин (у подростков — 30 мин). Необходимо освободить поврежденные участки кожи от одежды, срезая прилипшую одежду и не вскрывая пузырей.
- При ожогах кожи до IIIA степени тяжести с площадью поражения менее 9% (у детей в возрасте до 5 лет — менее 5%) для обезболивания назначают внутримышечно 50% раствор метамизола натрия (анальгина♠) в дозе 10 мг/кг и 1% раствор дифенгидрамина (димедрола♠) в дозе 0,1 мл/год или 5% раствор трамадола (трамала♠) в дозе 1–1,5 мг/кг.
- При ожоге кожи IIIA степени тяжести с площадью поражения более 9%, как правило, идет развитие ожогового шока, поэтому для обезболивания внутривенно вводят наркотические анальгетики — 1–2% раствор тримеперидина (промедола♠) или омнопона♠ в дозе 0,1 мл/год или 0,2 мг/кг (у детей в возрасте старше 6 мес).
- При ожогах половых органов и промежности рекомендуют вводить катетер в мочевой пузырь.
- Активную инфузионную терапию ожогов на догоспитальном этапе не практикуют, так как гиповолемия за счет плазморрагии развивается через 4–6 ч.
- В случаях нарушений в календаре прививок проводят экстренную профилактику столбняка.

ОТМОРОЖЕНИЕ

Отморожение — повреждение тканей при воздействии низкой температуры.

Клиническая картина

Отморожения могут быть поверхностными и глубокими. Различают четыре степени тяжести отморожения. При I степени тяжести отмечают побледнение кожи, потерю чувствительности, в том числе исчезновение ощущения холода и дискомфорта в поврежденной области, а при ее отогревании возникают жжение, боль, зуд, покраснение и отек мягких тканей. При II степени на отечной коже бледно-синюшной окраски образуются пузыри различной величины, наполненные желтоватой с геморрагическим оттенком жидкостью. Болевая и тактильная чувствительность отсутствуют несколько часов. При III степени отморожения наблюдают тотальный некроз кожи и подлежащих тканей. Содержимое пузырей — геморрагическое. Капиллярное кровообращение отсутствует, об-

щая гипотермия. Ткани после отогревания остаются твердыми. При IV степени отморожения происходит омертвение всех слоев тканей, в том числе кости. Кожа багровая, быстро покрывается пузырями, наполненными жидкостью черного цвета. Поврежденная зона чернеет, сухая или влажная гангрена. Отсутствуют все виды чувствительности. Способность конечности к движению сохраняется. Осложнение — острая почечная недостаточность.

Лечение

Неотложная терапия при отморожении у детей заключается в следующем.

- Какие-либо растирания отмороженных участков тела недопустимы. Необходимо укутать пострадавшего ребенка в теплое одеяло, согреть дыханием, телом. На пораженную конечность накладывают асептическую и термоизолирующую многослойную повязку. В теплом помещении можно начать постепенное поэтапное согревание в теплой воде, начиная с 32–34 до 45 °С в течение 30–45 мин. При II степени отморожения пузыри не вскрывают (при нарушении целостности — удаляют остатки эпидермиса), обрабатывая кожу 96% раствором этанола (спирта этилового♠).
- Если при согревании пальцы остаются бледными, а боли усиливаются, показана экстренная госпитализация. Для обезболивания внутримышечно вводят ненаркотические [50% раствор метамизола натрия (анальгина♠) в дозе 10 мг/кг] и наркотические анальгетики [1–2% раствор тримеперидина (промедола♠) или омнопона♠ в дозе 0,1 мл/год жизни]. Конечности придают возвышенное положение, а пальцам кисти — функционально выгодную позицию. Внутримышечно или внутривенно вводят преднизолон в дозе 3–5 мг/кг.
- При III–IV степени отморожения после обезболивания удаляют пузыри, производят линейные насечки на кожу при нарастании отека, накладывают влажно-высыхающие повязки с антисептиками. При наличии некрозов проводят некроэктомию. Внутривенно вводят декстран (реополиглюкин♠) или гидроксиэтилкрахмал (рефортан ГЭК♠) в дозе 10–20 мл/кг в сутки в сочетании с пентоксифиллином (трентал♠) в дозе 0,6 мг/кг в час, гепарином натрия в дозе 100–300 ЕД/кг в сутки подкожно в 4–6 приемов. Применяют антибиотики широкого спектра действия (амоксициллин + клавулановая кислота, цефалоспорины III–IV поколения, фторхинолоны).

ХИМИЧЕСКИЕ ОЖОГИ

Химические ожоги представляют повреждение тканей при непосредственном воздействии химических агентов. Чаще поража-

ются лицо, кисти рук, пищевод и желудок. Степень тяжести поражения кожи и слизистых оболочек при химическом ожоге зависит от концентрации вещества и длительности его действия на ткани.

Клиническая картина

При попадании токсических веществ внутрь наиболее опасные химические ожоги вызывают щелочи, концентрированные растворы нашатырного спирта. При ожоге пищевода щелочными растворами интоксикация выражена слабо и на первый план в клинической картине выходят симптомы глубокого поражения его стенок.

Лечение

Неотложная терапия при химических ожогах у детей такова.

- Первая помощь при химическом ожоге — промыть пораженный участок тела проточной водой длительностью не менее 10–20 мин. Исключение составляют ожоги негашеной известью (усиление ожога с расширением площади поражения) и органическими соединениями алюминия: бензин, керосин (воспламенение). При попадании негашеной извести кожу очищают и накладывают примочки с 20% раствором сахара, а при алюминийорганических соединений — механически удаляют бензин и керосин.
- Порошкообразное вещество перед промыванием водой удаляют путем механического очищения. При попадании химического вещества на слизистые оболочки, в конъюнктивальную полость их смывают водно-солевыми растворами. При химическом ожоге глотки, гортани и пищевода — промывают ротовую полость, пищевод и желудок водой с температурой 18 °С, назначают растительное масло через рот по 2–3 столовых ложки, кусочки льда.
- При химических ожогах кожи концентрированными растворами кислот, помимо воды, поверхность ожога обрабатывают 2–4% раствором натрия гидрокарбоната, а при ожогах щелочами накладывают примочки с 1–3% раствором борной кислоты, а также лимонной и уксусной. При ожогах фенолами выполняют промывание 40–70% раствором этанола (спирта этилового♠) с обработкой оливковым маслом.
- После промывания и очищения раны на пораженную поверхность накладывают стерильную повязку с хлорамфениколом (синтомицина линиментом♠), линиментом бальзамическим (по Вишневскому)♠.
- Для обезболивания вводят ненаркотические [50% раствор метамизола натрия (анальгина♠) в дозе 10 мг/кг] и наркотические анальгетики [1–2% раствор тримеперидина (промедола♠) или омнопона♠ в дозе 0,1 мл/год жизни]. Для снижения

спазма гладких мышц стенки пищевода и гортани применяют 0,1% раствор атропина в дозе 10–15 мкг/кг или 2% раствор папаверина 0,1 мл/год внутримышечно.

ПОРАЖЕНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКИМ ТОКОМ

Поражение электрическим током высокого напряжения обусловливает тяжелые термические повреждения, вплоть до обугливания (поверхностные ожоги, раны в местах входа и выхода тока, ожоговые дуги). Поражение переменным током приводит к более тяжелым последствиям, чем воздействия постоянного тока.

Клиническая картина

Выделяют четыре степени тяжести электротравмы.

- При электротравме I степени ребенок в сознании, возбужден либо оглушен. Характерно тоническое сокращение мышц конечности, боль и бледность в области ожога кожи, тахипноэ и тахикардия.
- При II степени развивается тяжелый болевой синдром до шока, сознание может отсутствовать. Возможны различные нарушения ритма сердца. Вероятно возникновение судорог и дыхательной недостаточности. Ожоги более обширные и глубокие.
- При III степени — кома, нарушения ритма сердца, шок, острая дыхательная недостаточность, ларингоспазм.
- При IV степени — клиническая смерть вследствие фибрилляции желудочков сердца.

Лечение

Неотложная помощь при поражении электрическим током у детей заключается в следующем.

- Прекращают контакт с источником электрического тока. Ребенка укладывают горизонтально, освободив грудную клетку от одежды. При клинической смерти проводят сердечно-легочную реанимацию с электрической дефибрилляцией 4 Дж/кг, искусственную вентиляцию легких. При легком поражении показана седативная терапия и обезболивание анальгетиками.
- При сохраняющихся признаках бронхоспазма применяют ипратропия бромид (детям в возрасте 2–6 лет в дозе 20 мкг, 6–12 лет — по 40 мкг, старше 12 лет — по 80 мкг), ипратропия бромид + фенотерол (беродуал*) в небулайзере (детям в возрасте младше 6 лет по 10 капель, 6–12 лет — по 20 капель, старше 12 лет — по 20–40 капель) или сальбутамол в дозе 100–200 мкг в виде ингаляций.

- При болевом синдроме применяют 50% раствор метамизола натрия (анальгина♠) или 1–2% раствор тримеперидина (промедола♠), омнопона♠ в дозе 0,1 мл/год внутримышечно. При судорожном синдроме — диазепам (седуксен♠) по 0,3–0,5 мг/кг или мидазолам по 0,1–0,15 мг/кг внутримышечно, преднизолон по 2–5 мг/кг внутривенно, внутримышечно.
- При развитии шока проводят катетеризацию вены, инфузионную терапию в дозе из расчета 15–20 мл/кг в час, обеспечивают вспомогательное дыхание, мониторинг витальных показателей. Купируют сопутствующие нарушения ритма сердца.

СИНДРОМ ДЛИТЕЛЬНОГО СДАВЛИВАНИЯ

Синдром длительного сдавливания развивается при длительном, в течение нескольких часов, придавливании частей тела. После освобождения конечности может развиться эндотоксический шок.

Клиническая картина

Освобожденная конечность увеличивается в объеме за счет отека, синюшная, образуются пузыри с геморрагической жидкостью. Быстро развивается острая почечная недостаточность вследствие токсического («средние молекулы», миоглобин) и циркуляторного поражения.

Лечение

Неотложная помощь заключается в следующем.

- В связи с быстрыми темпами утяжеления состояния детей с синдромом длительного сдавливания еще до освобождения конечности вводят наркотические анальгетики — 1–2% раствор тримеперидина (промедола♠), омнопона♠ в дозе 0,1 мл/год внутримышечно. Седацию проводят диазепамом (седуксеном♠) в дозе 0,1–0,3 мг/кг внутримышечно. Необходимо наложить артериальный жгут с целью профилактики эндотоксического шока.
- После освобождения конечности проводят ее тугое пеленание в дистально-проксимальном направлении до нижних туров жгута, который у детей рекомендуют накладывать на срок до 30 мин, затем его распускать на 1 мин и повторно накладывать на 30 мин, вплоть до поступления ребенка в стационар. Необходимо выполнить тщательный осмотр для обнаружения переломов костей. Обеспечивают транспортную иммобилизацию. Конечность обкладывают льдом. Ребенка укладывают на щит в горизонтальном положении, а поврежденная конечность должна быть приподнята на 15–30°.

- В связи с повышенной нагрузкой на почки, обусловленной массивной миоглобинурией, с целью предотвращения шока и улучшения микроциркуляции в почечной ткани внутривенно капельно вводят кристаллоиды — изотонический раствор натрия хлорида, 5% раствор глюкозы♠, натрия ацетат + натрия хлорид (дисоль♠) в дозе 10 мл/кг в час под контролем АД. Инфузионную терапию обязательно сочетают с микроструйным введением допамина в дозе 1–4 мкг/кг в минуту при сохраненном АД или в дозе 5–12 мкг/кг в минуту — при признаках шока. Целесообразно назначить антибиотики широкого спектра действия (цефалоспорины III–IV поколения, аминогликозиды), иммуноглобулины.
- В стационаре при развитии острой почечной недостаточности проводят плазмаферез и гемодиализ.

ОСТРЫЕ ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ

Ведущее значение в изменении состояния пострадавших при пожаре имеет непосредственное повреждение горячим воздухом и продуктами горения слизистых оболочек респираторного тракта, а также ингаляционное отравление токсическими веществами, в том числе угарным газом.

Клиническая картина

В клинической картине преобладает обструкция верхних или нижних дыхательных путей, что обусловлено рефлекторными ларинго- и/или бронхоспазмом и отеком легкого.

Лечение

Неотложная помощь при ингаляционном поражении продуктами горения состоит в следующем.

- На месте пожара всем пострадавшим с дыхательными расстройствами выполняют бронхолитическую терапию — вводят сальбутамол в дозе 200 мг, ипратропия бромид (в возрасте 2–6 лет в дозе 20 мкг, 6–12 лет — по 40 мкг, старше 12 лет — по 80 мкг) или ипратропия бромид + фенотерол (беродуал♠) в небулайзере (в возрасте младше 6 лет в дозе 10 капель, 6–12 лет — по 20 капель, старше 12 лет — по 20–40 капель). При использовании небулайзера сальбутамол применяют в дозе 1,25–2,5 мг, а ипратропия бромид — в дозе 125–250 мкг в объеме 0,5–1,0 мл.
- Далее применяют ингаляционные ГК: у детей в возрасте младше 6 лет бетаметазон, будесонид (пульмикорт♠) в дозе 0,25–0,5 мг, а старше 6 лет — по 1,0 мг. В необходимых случаях вводят преднизолон в дозе 2–5 мг/кг или дексаметазон в дозе 0,3–0,5 мг/кг.

- В случае сохранения признаков бронхиальной обструкции дополнительно вводят 2,4% раствор аминофиллина (эуфиллина♠) в дозе 4–6 мг/кг внутривенно капельно.
- Обязательно проводят оксигенотерапию 100% увлажненным кислородом, а при наличии болевого синдрома внутримышечно вводят 50% раствор метамизола натрия (анальгина♠) в дозе 10 мг/кг.
- Наличие клинической картины острой дыхательной недостаточности служит показанием к госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии.

ОТРАВЛЕНИЕ УГАРНЫМ ГАЗОМ

Оксид углерода (CO) создает прочное соединение с гемоглобином — карбоксигемоглобин, в присутствии которого оксигемоглобин труднее отдает кислород тканям.

Клиническая картина

Клиническая картина острого отравления угарным газом характеризуется нарастающей гипоксией ЦНС: ослабление внимания, нарушение восприятия света, головные боли, головокружения, шум в ушах. Кожа бледная или темно-вишневого (сине-багрового) цвета. Могут наблюдать некрозы кожи с образованием пузырей. Отмечают тошноту, рвоту, мышечную слабость, шок. Сознание теряют, дыхание поверхностное, прерывистое, судороги. Причина смерти: отек легких и головного мозга.

Лечение

Неотложная помощь при отравлении угарным газом состоит в следующем.

- Необходимо немедленно удалить пострадавшего из зараженной зоны.
- Пациентам, находящимся в сознании, для стимуляции дыхательного центра периодически дают нюхать аммиак (нашатырно-анисовые капли♠).
- Выполняют ревизию верхних дыхательных путей. При угнетении дыхания обеспечивают вспомогательное дыхание, оксигенацию 100% кислородом.
- При развитии отека легких выполняют интубацию трахеи, искусственную вентиляцию легких под положительным давлением 4–6 см вод.ст., дегидратацию фуросемидом (лазикс♠) в дозе 1–2 мг/кг.
- Определяют уровень карбоксигемоглобина и газов крови, выполняют ЭКГ, рентгенографию грудной клетки.

- При отеке головного мозга назначают осмодиуретики — маннитол в дозе 1–1,5 г/кг, проводят гипербарическую оксигенацию под давлением до 3 атмосфер.

ПОРАЖЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ МОРСКОЙ ФАУНОЙ

Различают ядовитые и неядовитые укусы морскими животными и рыбами.

Неядовитые, но обширные повреждения могут наносить акулы, мурены, угри, барракуда и др. В этих случаях неотложная помощь проводится по стандартной схеме лечения ран: остановка кровотечения, восполнение ОЦК, обезболивание.

Клиническая картина

Медузы и полипы поражают токсической субстанцией, содержащейся в стрекательных клетках и вызывающей анафилактические реакции, иногда со смертельным исходом. При контакте с медузой у человека возникают сильное жжение и боль, гиперемия и отек кожи, иногда пузыри. Через 15–20 мин возникают боли в мышцах и суставах, озноб, чувство стеснения за грудиной, у некоторых — бронхоспазм, кишечные расстройства. Эти признаки стихают через 2–4 сут. Некоторые медузы (морская оса, физалия) содержат сильнодействующий нейропаралитический яд немедленного действия, что приводит к остановке дыхания и сердечной деятельности.

Лечение

Неотложная помощь при развитии патологических симптомов вследствие контакта с медузами и полипами заключается в удалении остатков медузы с кожи, обработке кожи 70% этанолом или 3% уксусом. Затем накладывают масляный компресс или питательный крем на жирной основе. Вводят внутримышечно антигистаминные препараты, обезболивают ненаркотическими и наркотическими анальгетиками, выполняют противошоковые мероприятия. Не рекомендуют промывать место контакта с медузой пресной и морской водой. В первом случае происходит разрушение стрекательных клеток с выходом токсина, во втором — «оживление» иссохших стрекательных клеток. При контакте с медузами, содержащими нейропаралитический яд, выполняют сердечно-легочную реанимацию.

УКУСЫ ЯДОВИТЫХ ЗМЕЙ

По данным ВОЗ, отравление змеиным ядом ежегодно регистрируют у 500 000 человек, с летальными исходами

в 6–8% случаев. Наиболее ядовитыми для человека служат представители четырех семейств: аспиды (кобра), гадюковые (гадюки, эфа, гюрза и гремучие), ямкоголовые (щитомордник) и морские змеи (пеламида).

Клиническая картина

Наиболее тяжело протекают отравления при укусе в голову и шею, а также при попадании яда непосредственно в кровь. При укусе аспидов и морских змей (нервно-паралитический яд) часто боль отсутствует, в течение 20–30 мин состояние резко ухудшается, развивается слабость, чувство онемения в лице и туловище, коллапс. Далее наступает остановка дыхания и кровообращения. Укусы гадюковых и ямкоголовых змей характеризуются острейшими болями в месте укуса, резко выраженной местной реакцией, серозно-геморрагическим отеком конечности с переходом на туловище, развивается ДВС-синдром, шок.

Лечение

Неотложная помощь при укусах змей заключается в следующем.

При укусе змеи «венозный» жгут или давящую повязку накладывают длительностью 30 мин только при укусе аспидов и морских змей. При укусах гадюкообразных и щитомордника жгут накладывать нельзя, так как это приводит к резкому ухудшению кровообращения в конечности. Пострадавшего необходимо положить в тень с приподнятым ножным концом тела, выдавить и убрать яд, обработать рану этанолом, бриллиантовым зеленым, но не калия перманганатом, так как окислители усиливают повреждающее действие яда. Выполняют обезболивание ненаркотическими анальгетиками (редко — наркотиками), иммобилизацию конечностей, вводят антигистаминные препараты.

При укусах змей нельзя прижигать рану, прикладывать холод, разрезать и обкалывать место укуса любыми препаратами, поскольку это приводит к дополнительному инфицированию раны, усилению резорбтивного действия яда. Спасателю не рекомендуют отсасывать яд ртом вследствие риска его поражения ядом через микротравмы полости рта.

Введение противозмеиных сывороток предусмотрено при признаках системного действия яда, развития ДВС-синдрома и тяжелого нарастающего «восходящего» отека. При нетяжелом течении отравления без явных соматических реакций противозмеиные сыворотки вводить нежелательно из-за высокого риска развития тяжелых аллергических реакций, вплоть до анафилактического шока. При нарушении дыхания и кровообращения показаны искусственная вентиляция легких и сердечно-легочная реанимация, лечение гиповолемического шока и ДВС-синдрома.

УКУСЫ ПЧЕЛ И ДРУГИХ ПЕРЕПОНЧАТОКРЫЛЫХ НАСЕКОМЫХ

При укусе пчел и других перепончатокрылых насекомых (шмеля, осы, шершня и муравьев) может развиться реакция в виде локального покраснения кожи, появления умеренной боли, отечности и последующего зуда.

Клиническая картина

Укус в ротовую полость ребенка может привести к обструкции верхних дыхательных путей. К признакам системной анафилаксии у пострадавших относят возникновение генерализованной уртикарной сыпи, отека лица, зуда кожи, сухой кашель, диспепсию. Развивается ларинго- и бронхоспазм, шок, отек легких, кома. Летальный исход в случае развития системных проявлений анафилаксии возможен в течение первых 30 мин от момента укуса. В случае множественных укусов (10 и более) симптомы токсического поражения подобны системной анафилактической реакции.

Лечение

Неотложная помощь при укусе перепончатокрылых насекомых заключается в следующем.

- Необходимо удалить жало и обработать ранку аммиаком или водой с мылом. Особенно важно удалить жало при множественных укусах как можно раньше, так как сумка с ядом в ранке продолжает пульсировать, что приводит к большему его поступлению.
- Местно накладывают холодные компрессы, лед. При локализации укуса в области конечности и развитии значительного отека ей придают возвышенное положение и проводят иммобилизацию.
- При признаках системной анафилаксии внутривенно вводят 0,1% раствор эпинефрина (адреналина♠) в дозе 0,1 мл/год жизни (по 10 мкг/кг).
- Показано применение:
  - — антигистаминных препаратов — 1% раствора дифенгидрамина (димедрола♠), 2% раствора хлоропирамина (супрастина♠) в дозе 0,03–0,05 мл/кг или клемастина (тавегил♠) в дозе 0,1 мл/год жизни;
  - — ГК — преднизолона в дозе 5 мг/кг или дексаметазона в дозе 0,5 мг/кг;
  - — бронхолитиков — сальбутамола в дозе 100–200 мг, ипратропия бромида в дозе 20–80 мкг на ингаляцию, ипратропия бромида + фенотерола (беродуала♠) в небулайзере по 10–40 капель.

Глава 35

Аллергический ринит

Аллергический ринит (АР) — IgE-обусловленное воспалительное заболевание слизистой оболочки носа, проявляющееся комплексом симптомов в виде чихания, зуда, ринореи и заложенности носа.

Коды по МКБ-10

- J30.1. Аллергический ринит, вызванный пыльцой растений.
- J30.2. Другие сезонные аллергические риниты.
- J30.3. Другие аллергические риниты.
- J30.4. Аллергический ринит неуточненный.

Эпидемиология

АР — широко распространенное заболевание. Частота его симптомов в РФ составляет 18–38%. В Соединенных Штатах Америки (США) АР страдают 20–40 млн людей, распространенность заболевания среди детского населения достигает 40%. Чаще болеют мальчики. В возрастной группе до 5 лет распространенность АР наиболее низкая, подъем заболеваемости отмечают в раннем школьном возрасте.

Профилактика

Первичная профилактика

Первичную профилактику проводят в первую очередь у детей из группы риска (с отягощенной наследственностью по атопическим заболеваниям).

- Соблюдение диеты беременной. При аллергических реакциях из рациона исключают причинно-значимые аллергены.
- Устранение профессиональных вредностей с первого месяца беременности.
- Применение лекарственных средств (ЛС) только по строгим показаниям.
- Прекращение активного и пассивного курения как фактора, способствующего ранней сенсибилизации ребенка.
- Естественное вскармливание — важнейшее направление в профилактике реализации атопической предрасположенно-

сти, которое необходимо сохранить как минимум до 4–6-го месяца жизни.
- Элиминационные процедуры (см. ниже раздел «Лечение»).

Вторичная профилактика

Вторичная профилактика направлена на предотвращение манифестации АР у сенсибилизированных детей.
- Контроль состояния окружающей среды.
- Превентивное лечение антигистаминными препаратами.
- Аллергенспецифическая иммунотерапия.
- Профилактика респираторных инфекций как триггеров аллергии.
- Образовательные программы.

Третичная профилактика

Основная цель третичной профилактики — предупреждение тяжелого течения АР. Уменьшения частоты и продолжительности обострений достигают с помощью наиболее эффективных и безопасных ЛС, а также элиминацией аллергенов. Рекомендуют проводить превентивное лечение интраназальными глюкокортикоидами за 1 мес до предполагаемого сезона цветения (у детей с 12-летнего возраста).

Скрининг

В рутинном порядке скрининг не проводят.

Классификация

По Согласительному документу Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии EAACI «ARIA» (*Allergic rhinitis and its impact on asthma* — Аллергический ринит и его влияние на астму), принята концепция «единая дыхательная система, единое заболевание».

Новая классификация АР основана на определении длительности его симптомов и субъективной оценке влияния данного заболевания на качество жизни больных.

Классификация аллергического ринита по течению

- Интермиттирующий (сезонный, острый, случайный) — симптомы <4 дней в неделю или <4 нед.
- Персистирующий (круглогодичный, хронический, длительный) — симптомы ⩾4 дней в неделю или ⩾4 нед. (Помните! Персистирующий характер течения возможен и при сезонном АР!)

Классификация аллергического ринита по тяжести

- Легкий: нормальный сон; нормальная повседневная активность, занятия спортом, отдых; нормальная профессиональ-

ная деятельность или учеба в школе; отсутствие мучительных симптомов.

- Среднетяжелый/тяжелый: присутствуют симптомы, приводящие к появлению хотя бы одного из таких признаков, как нарушение сна, повседневной активности, невозможность занятий спортом, нормального отдыха; нарушения профессиональной деятельности или учебы в школе.

Диагностика

Диагноз АР устанавливают на основании данных анамнеза, характерных клинических симптомов и выявления причинно-значимых аллергенов (при кожном тестировании или определении титра аллергенспецифических IgE *in vitro* в случае невозможности проведения кожных проб).

Анамнез и физикальное обследование

При сборе анамнеза необходимо уточнить наличие аллергических болезней у родственников, характер, частоту, продолжительность, тяжесть симптомов, сезонность, ответ на лечение, наличие у пациента других аллергических заболеваний, провоцирующие факторы. Проводят риноскопию (осмотр носовых ходов, слизистой оболочки полости носа, секрета, носовых раковин и перегородки). У больных с АР слизистая оболочка обычно бледная, цианотично-серая, отечная. Характер секрета слизистый и водянистый. При хроническом или тяжелом остром АР обнаруживают поперечную складку на спинке носа, образующуюся у детей в результате «аллергического салюта» (потирание кончика носа). Хроническая назальная обструкция приводит к формированию характерного «аллергического лица» (темные круги под глазами, нарушение развития лицевого черепа, включающее неправильный прикус, дугообразное небо, уплощение моляров).

Лабораторные и инструментальные методы

Кожное тестирование

Кожное тестирование — быстрый, безопасный и недорогой метод исследования, подтверждающий наличие IgE. При постановке кожных проб с бытовыми, пыльцевыми и эпидермальными аллергенами реакцию оценивают через 20 мин по размерам папулы и гиперемии. За 7–10 сут до этого необходимо отменить антигистаминные препараты, антидепрессанты, стероид-содержащие мази. Кожное тестирование должен проводить специально обученный медицинский персонал.

Иммуноаллергосорбентный тест

Иммуноаллергосорбентный тест — менее чувствительный и более дорогостоящий (по сравнению с кожными пробами) метод обнаружения специфических IgE в сыворотке крови. У 25% больных с положительными кожными пробами результа-

ты аллергосорбентного теста отрицательны. В связи с этим данный метод имеет ограниченное применение в диагностике АР. Отменять антигистаминные препараты перед проведением исследования не нужно.

Дифференциальная диагностика

- Острый инфекционный ринит при ОРВИ проявляется заложенностью носа, ринореей, чиханьем. Назальные симптомы преобладают на 2–3-й день и угасают к 5-му дню заболевания. Клинические проявления, сохраняющиеся более 2 нед, могут свидетельствовать об АР.
- Вазомоторный (идиопатический) ринит — одна из наиболее распространенных форм неаллергических ринитов. Характерна постоянная заложенность носа, усиливающаяся при перепадах температуры, влажности воздуха и при резких запахах. Существует гиперсекреторный вариант с персистирующей ринореей, при котором возникает незначительный зуд носа, чиханье, головные боли, аносмия, синуситы. Наследственность по аллергическим заболеваниям не отягощена, также не характерна сенсибилизация к аллергенам. При риноскопии выявляют гиперемию, вязкий секрет.
- Медикаментозный ринит — результат длительного применения сосудосуживающих назальных препаратов, а также вдыхания кокаина. Отмечают постоянную назальную обструкцию, при риноскопии слизистая оболочка ярко-красного цвета. Характерен положительный ответ на лечение интраназальными ГКС, которые необходимы для успешной отмены препаратов, вызывающих данное заболевание.
- Неаллергический ринит с эозинофильным синдромом характеризуют выраженная назальная эозинофилия, отсутствие положительного аллергологического анамнеза, отрицательные результаты кожного тестирования. Отмечают персистирующие симптомы, слабо выраженное чиханье и зуд, склонность к образованию назальных полипов, отсутствие адекватного ответа на лечение антигистаминными препаратами, хороший эффект при применении интраназальных ГКС.
- Односторонний ринит предполагает назальную обструкцию в результате инородного тела, опухоли, полипов носа, которые возможны при неаллергическом рините с эозинофильным синдромом, хроническом бактериальном синусите, аллергическом грибковом синусите, аспириновой астме, муковисцидозе и синдроме неподвижности ресничек эпителия. Одностороннее поражение или полипы носа для неосложненного АР не характерны. Назальные симптомы характерны для некоторых системных заболеваний, в частности для гранулематоза Вегенера, который проявляется постоянной ринореей, гнойным/геморрагическим отделяемым, язвами

в полости рта и/или носа, полиартралгией, миалгией, болями в области околоносовых пазух.

Лечение

Цели лечения

Основная цель — облегчение симптомов болезни. Комплекс терапевтических мероприятий включает элиминацию аллергенов, лекарственное лечение, специфическую иммунотерапию и обучение пациентов.

Показания к госпитализации

Лечение АР проводят в амбулаторных условиях.

Элиминация аллергенов

Лечение АР начинают с выявления возможных причинно-значимых аллергенов, после элиминации которых в большинстве случаев симптомы ринита уменьшаются.

Основные группы аллергенов, вызывающих аллергический ринит

- Пыльцевые аллергены (пыльца деревьев, злаковых и сорных трав). В сезон цветения для элиминации аллергенов рекомендуют держать закрытыми окна и двери в помещении и автомобиле, использовать системы кондиционирования воздуха в помещении, ограничить время пребывания на улице. После прогулки желательно принять душ или ванну для удаления пыльцы с тела и предупреждения загрязнения одежды.
- Споры плесневых грибов. При аллергии на споры плесневых грибов рекомендуют часто убирать помещения, в которых возможен рост плесени, тщательно очищать увлажнители воздуха, вытяжки для удаления пара, применять фунгициды, поддерживать относительную влажность в помещении менее 40%.
- Клещи домашней пыли, насекомые (тараканы, моль и блохи). В наибольшей концентрации аллергены клещей домашней пыли обнаруживают в коврах, матрацах, подушках, мягкой мебели, одежде (преимущественно в детской), мягких игрушках. Экскременты клещей — основной аллерген в составе домашней пыли.

Клинического улучшения следует ожидать через длительное время (недели) после элиминации аллергенов. Пищевые аллергены могут вызывать ринорею у детей раннего возраста.

Медикаментозное лечение

Если элиминация аллергенов не приводит к уменьшению выраженности симптоматики, начинают лекарственное лечение.

Противовоспалительные препараты

Местные (интраназальные) ГКС — препараты выбора в лечении АР; они эффективно уменьшают выраженность таких симптомов, как зуд, чиханье, ринорея и заложенность носа. Клиническое начало действия интраназальных ГКС приходится на 2–3-и сутки лечения, максимальный эффект возникает ко 2–3-й неделе и сохраняется на протяжении всего курса лечения. Для достижения контроля заболевания рекомендуют их регулярное и продолжительное применение. В многочисленных исследованиях у детей показано, что применение современных интраназальных ГКС (мометазон, флутиказон) в терапевтических дозах не влияет на рост и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Для повышения эффективности интраназальных ГКС рекомендуют очищение носовой полости от слизи перед введением препаратов, а также использование увлажняющих средств.

- Мометазон применяют у детей с 2-летнего возраста, назначают по 1 инсуффляции (50 мкг) в каждую половину носа 1 раз в сутки.
- Флутиказона пропионат разрешен к использованию у детей с 4 лет, назначают по 1 дозе (50 мкг) в каждую половину носа. Флутиказона фуроат (27,5 мг) — с 2 до 11 лет (по 1–2 дозе 1 раз в день, после 11 лет — 2 раза в день).

Системные ГКС (внутрь или парентерально) уменьшают выраженность симптомов АР, но, учитывая возможность развития системных побочных эффектов, их применение в лечение АР у детей весьма ограничено.

Антигистаминные препараты

Антигистаминные препараты II поколения служат основой лечения АР независимо от степени его тяжести. Это связано с тем, что АР — системное заболевание, которое часто ассоциировано с другими проявлениями аллергии. Антигистаминные препараты системного действия предотвращают и уменьшают такие симптомы АР, как зуд, чиханье, ринорея, но менее эффективны в отношении назальной обструкции. Возможность развития тахифилаксии при приеме антигистаминных препаратов II поколения отсутствует.

Антигистаминные препараты I поколения (хлоропирамин, мебгидролин, клемастин) в лечении детей в настоящее время не применяют.

- Дезлоратадин применяют у детей 1–5 лет по 1,25 мг (2,5 мл), с 6 до 11 лет — по 2,5 мг (5 мл) 1 раз в сутки в форме сиропа, старше 12 лет — 5 мг (1 таблетка или 10 мл сиропа) 1 раз в сутки.
- Лоратадин применяют у детей старше 2 лет. Детям с массой тела менее 30 кг препарат назначают по 5 мг 1 раз в сутки, детям с массой тела более 30 кг — по 10 мг 1 раз в сутки.
- Цетиризин детям от 1 года до 6 лет назначают по 2,5 мг 2 раза в сутки или 5 мг 1 раз в сутки в виде капель, детям старше 6 лет — по 10 мг однократно или по 5 мг 2 раза в сутки.

Интраназальные антигистаминные препараты (азеластин) эффективны при лечении сезонного и круглогодичного АР. При их применении возможно жжение в носу, горький и металлический привкус во рту. Азеластин используют у детей старше 5 лет в форме назального спрея по 1 инсуффляции 2 раза в день.

Кромоны

Кромоглициевая кислота менее эффективна, чем интраназальные ГКС, но более — чем плацебо, в лечении АР. Препарат применяют у детей с АР легкого течения в форме назальных спреев по 1–2 инсуфляции в каждый носовой ход 4 раза в сутки. Кромоглициевая кислота — препарат первого выбора у детей до 3 лет, второго выбора — у детей старше 3 лет. Наиболее эффективно профилактическое применение препарата (перед контактом с аллергенами). Побочные эффекты выражены минимально.

Комбинированное лечение

Для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания или при неэффективности начального лечения возможно назначение комбинированной терапии, которая включает интраназальные ГКС и антигистаминные препараты второго поколения или кромоглициевую кислоту. Комбинированное лечение антигистаминными препаратами второго поколения и интраназальными глюкокортикоидами способствует достижению эффекта при использовании более низких доз последних.

Препараты для облегчения симптомов

Деконгестанты. Интраназальные сосудосуживающие препараты (нафазолин, оксиметазолин, ксилометазолин) для лечения АР у детей не рекомендуют применять более 3–7 сут в связи с риском развития системных побочных эффектов и тахифилаксии, которая проявляется рикошетным отеком слизистой оболочки носа. При длительном применении препаратов данной группы возникает медикаментозный ринит. Допустимо использование сосудосуживающих препаратов у больных с выраженной заложенностью носа перед назначением интраназальных ГКС в течение не более 1 нед.

Увлажняющие средства. Данная группа препаратов способствует увлажнению и очищению слизистой оболочки носа.

Аллергенспецифическая иммунотерапия

Этот метод лечения заключается в введении возрастающих доз аллергена, к которому у больного выявлена повышенная чувствительность. Применяют для лечения АР, связанного с гиперчувствительностью к пыльце растений и к клещам домашней пыли, а также (с меньшим эффектом) при сенсибилизации к аллергенам животных и плесени. Аллергенспецифическую иммунотерапию проводят при неэффективности элиминационных мероприятий и медикаментозного лечения или при нежелательных побочных эффектах от используемых препаратов. Применяют у детей старше 5 лет. Продолжительность лечения составляет 3–5 лет. Аллергенспецифическую иммунотерапию проводят по индивидуально составленной схеме под контролем врача-аллерголога.

Пациенты, получающие аллерген парентерально, должны находиться под наблюдением врача в течение 30–60 мин после инъекции (возможное время развития побочных реакций).

Другие виды лечения

Хирургическое лечение

Показания:

- необратимые формы гипертрофии носовых раковин, возникшие на фоне АР;
- истинная гиперплазия глоточной миндалины, существенно нарушающая носовое дыхание и/или сопровождаемая нарушением слуха;
- аномалии внутриносовой анатомии;
- патология придаточных пазух носа, которая не может быть устранена иным путем.

Обучение пациента

- Предоставление подробной информации об элиминационных мероприятиях.
- Ознакомление с современными методами лечения и возможными побочными эффектами.
- Ознакомление с различными мерами профилактики обострений АР (предсезонная профилактика перед предполагаемым контактом с аллергеном).
- Проведение аллергошкол, предоставление методических материалов и пособий.

Тактика дальнейшего ведения

Кратность наблюдения больного с АР:

- педиатр — при обострении по клиническим показаниям, в основном 1 раз в 5–7 дней; вне обострения 1 раз в 6 мес;
- аллерголог — вне обострения 1 раз в 3–6 мес.

Показания к консультации других специалистов

Пациента следует направить к специалисту (аллерголог, оториноларинголог) в следующих случаях:

- неэффективность перорального/интраназального лекарственного лечения;
- среднетяжелые и тяжелые персистирующие симптомы;
- необходимость проведения кожного тестирования/радиоаллергосорбентного теста для идентификации причинно-значимых аллергенов с целью выполнения элиминационных мероприятий и решения вопроса об аллергенспецифической иммунотерапии;
- сопутствующие заболевания (атопический дерматит, БА, хронический/рецидивирующий риносинусит);
- любые тяжелые аллергические реакции, вызывающие беспокойство ребенка и родителей.

Глава 36

Атопический дерматит

Атопический дерматит — хроническое аллергическое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся зудом, возрастной морфологией высыпаний и стадийностью. Атопический дерматит начинается в раннем детском возрасте, может продолжаться или рецидивировать в зрелом возрасте, значительно нарушает качество жизни больного и членов его семьи. Атопический дерматит в большинстве случаев развивается у лиц с наследственной предрасположенностью и часто сочетается с другими формами аллергической патологии.

Коды по МКБ-10

- L20. Атопический дерматит.
  - L20.8. Другие атопические дерматиты.
  - L20.9. Атопический дерматит неуточненный.

Эпидемиология

Атопический дерматит встречается во всех странах, у лиц обоего пола и в разных возрастных группах. Заболеваемость колеблется, по данным различных эпидемиологических исследований, от 6,0 до 25,0 на 1000 населения (Hanifin J., 2002). Распространенность симптомов атопического дерматита в различных регионах Российской Федерации (РФ) составила от 6,2% до 15,5% по результатам стандартизированного эпидемиологического исследования ISAAC (*International Study of Asthma and Allergy in Childhood*). Повторные исследования (через 5 лет) распространенности симптоматики атопического дерматита в рамках этой программы демонстрируют увеличение данного показателя в 1,9 раза в детской популяции РФ.

В структуре аллергических заболеваний атопический дерматит является самым ранним и самым частым проявлением атопии и выявляется у 80–85% детей раннего возраста с аллергией, причем в последние годы отмечается тенденция к более тяжелому клиническому течению атопического дерматита с изменением его патоморфоза. Кроме того, атопический дерматит является первым проявлением «атопического марша» и значимым фактором риска развития БА у детей.

Профилактика

Первичная профилактика

Существенно увеличивают риск формирования атопического дерматита высокие антигенные нагрузки (токсикозы беременных, нерациональный прием лекарственных препаратов, воздействие профессиональных аллергенов, одностороннее углеводное питание, злоупотребление продуктами с облигатными пищевыми аллергенами и др. (Зимина Е.П., 2007). Беременные с отягощенной наследственностью по аллергии и особенно при ее наличии должны исключить или максимально ограничить контакты с любыми (пищевыми, бытовыми, профессиональными) аллергенами. В раннем постнатальном периоде необходимо ограничить новорожденных от излишнего приема лекарственных препаратов и раннего искусственного вскармливания, которые ведут к стимуляции синтеза IgE. Индивидуальная диета необходима не только ребенку, но и кормящей грудью матери. У новорожденного с факторами риска развития атопического дерматита необходимы правильный уход за кожей, нормализация деятельности ЖКТ, организация рационального питания с разъяснением необходимости грудного вскармливания, рационального введения прикорма, а также соблюдение рекомендаций по гипоаллергенному режиму.

Вторичная профилактика

Соблюдение матерью гипоаллергенной диеты во время кормления грудью ребенка, страдающего атопическим дерматитом, может уменьшить тяжесть течения заболевания. Прием матерью во время беременности и лактации *Lactobacillus sp.*, а также обогащение ими рациона ребенка первого полугодия жизни снижают риск раннего развития атопических болезней у предрасположенных детей. При невозможности исключительно грудного вскармливания в первые месяцы жизни у предрасположенных детей рекомендуют использование гипоаллергенных смесей (гидролизатов).

Третичная профилактика

Заключается в предупреждении повторного появления уже имеющихся симптомов атопического дерматита и своевременной терапии развившихся обострений. Данные, касающиеся влияния элиминационных мероприятий (использование специальных постельных принадлежностей и чехлов для матрасов, вакуумных пылесосов для уборки, акарицидов) на течение атопического дерматита, противоречивы, однако в 2 исследованиях подтверждено значительное уменьшение тяжести симптомов атопического дерматита у детей с сенсибилизацией к клещам домашней пыли при снижении концентрации клещей в окружающей среде.

Скрининг

В рутинном порядке скрининг не проводят.

Классификация

Общепринятой классификации атопического дерматита не существует. Рабочая классификация атопического дерматита предложена Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов в 2002 г. (табл. 36.1).

Таблица 36.1. Рабочая классификация атопического дерматита у детей

Возрастные периоды	Младенческий (с 1 мес до 2 лет)
	Детский (с 2 до 13 лет)
	Подростковый (старше 13 лет)
Стадии	Острая (зуд кожи, папулы, микровезикулы на фоне эритемы, множественные расчесы и эрозии, выделение серозного экссудата)
	Подострая (эритема, шелушение, расчесы, в том числе на фоне уплотнения кожи)
	Хроническая (утолщенные бляшки, фиброзные папулы, подчеркнутый рисунок кожи — лихенизация)
Клинико-морфологические формы	Экссудативная
	Эритематосквамозная
	Эритематосквамозная с лихенизацией
	Лихеноидная
Тяжесть течения	Легкое течение (ограниченные участки поражения кожи, слабая эритема или лихенизация, слабый зуд кожи, редкие обострения — 1–2 раза в год)
	Среднетяжелое (распространенный характер поражения кожи с умеренной экссудацией, гиперемией и/или лихенизацией, умеренный зуд, более частые обострения — 3–4 раза в год с короткими ремиссиями)
	Тяжелое (диффузный характер поражения кожи с выраженной экссудацией, гиперемией и/или лихенизацией, постоянный сильный зуд и практически непрерывное рецидивирующее течение)
Распространенность процесса	Ограниченный (локализация преимущественно на лице, площадь поражения кожи не более 5–10%)
	Распространенный (обширное поражение кожи — более 50%)
	Диффузный
Клинико-этиологические варианты	С пищевой сенсибилизацией
	С грибковой сенсибилизацией
	С клещевой/бытовой сенсибилизацией
	С пыльцевой сенсибилизацией

Диагностика

Диагностика атопического дерматита основывается преимущественно на клинических данных. Объективных диагностических тестов, позволяющих подтвердить диагноз, в настоящее время не существует.

Диагностические критерии атопического дерматита

Основные критерии

- Зуд кожи.
- Типичная морфология высыпаний и их локализация:
  - дети первых лет жизни — эритема, папулы, микровезикулы с локализацией на лице и разгибательных поверхностях конечностей;
  - дети старшего возраста — папулы, лихенификация симметричных участков сгибательных поверхностей конечностей.
- Ранняя манифестация первых симптомов.
- Хроническое рецидивирующее течение.
- Наследственная отягощенность по атопии.

Дополнительные критерии (помогают заподозрить атопический дерматит, но являются неспецифическими)

- Ксероз (сухость кожи).
- Реакции гиперчувствительности немедленного типа при тестировании с аллергенами.
- Ладонная гиперлинейность и усиление рисунка («атопические» ладони).
- Стойкий белый дермографизм.
- Экзема сосков.
- Рецидивирующий конъюнктивит.
- Продольная суборбитальная складка (линия Денни–Моргана).
- Периорбитальная гиперпигментация.
- Кератоконус (коническое выпячивание роговицы в ее центре).

Клиническая картина

Обычно манифестация атопического дерматита у детей происходит на первом году жизни. Заболевание проходит в своем развитии три стадии, которые могут быть разделены периодами ремиссии или непосредственно переходить одна в другую.

Младенческая стадия атопического дерматита формируется у детей с периода новорожденности до двух лет и характеризуется острым воспалением кожи с высыпаниями в виде папул и микровезикул с выраженной экссудацией и мокнутием (*экссудативная форма*). При *ограниченной распространенности процесса* подобные высыпания локализуются чаще на лице в области щек, лба и

подбородка за исключением носогубного треугольника и симметрично — на кистях рук.

При *распространенной*, *диссеминированной форме* атопического дерматита отмечается поражение кожи туловища, конечностей (преимущественно их разгибательных поверхностей).

Для 30% больных атопическим дерматитом характерны гиперемия, инфильтрация и легкое шелушение кожи без экссудации, которые являются проявлениями *эритематосквамозной формы* болезни. Эритематозные пятна и папулы в типичных случаях сначала появляются на щеках, лбу и волосистой части головы и сопровождаются зудом. Обычно эритема усиливается вечером и почти не определяется в утренние часы.

Детская стадия атопического дерматита формируется у детей в возрасте от 2 до 13 лет и продолжается обычно до подросткового возраста. При этом отмечается значительная гиперемия кожи, выраженная сухость и подчеркнутый рисунок, утолщение складок и гиперкератоз, складчатый характер поражений. Наличие этих элементов определяется как *эритематосквамозная форма* атопического дерматита *с лихенизацией. В дальнейшем на поверхности кожи преобладают лихеноидные папулы и очаги лихенизации с типичной локализацией в складках кожи. Высыпания локализуются чаще всего в локтевых, подколенных, ягодичных складках, на коже сгибательных поверхностей локтевых и лучезапястных суставов, тыльной поверхности шеи, кистей и стоп.* При этом отмечаются высыпания в виде лихеноидных папул, обильное шелушение, множественные расчесы и трещины кожи — эти проявления определяют как *лихеноидную форму* атопического дерматита.

Для этой стадии атопического дерматита характерно поражение кожи лица, определяемое как «атопическое лицо», проявляющееся гиперпигментацией век с подчеркнутыми складками, шелушением кожи век и вычесыванием бровей. У этих больных определяется очень характерный упорный и мучительный зуд кожи, особенно выраженный по ночам.

Подростковая стадия атопического дерматита наблюдается у детей в возрасте старше 13 лет и характеризуется резко выраженной лихенизацией, сухостью и шелушением, преимущественными поражениями кожи лица и верхней части туловища и непрерывно рецидивирующим течением. Эта стадия начинается в период полового созревания и часто продолжается в зрелом возрасте. Преобладает поражение сгибательных поверхностей в области естественных складок, лица и шеи, плеч и спины, тыльной поверхности кистей рук, ступней, пальцев рук и ног. Высыпания представлены сухими шелушащимися эритематозными папулами и бляшками с образованием больших лихенифицированных бляшек при хронических очагах поражения кожи.

У подростков и взрослых может наблюдаться *пруригинозная форма* атопического дерматита, которая характеризуется сильнейшим зудом и множественными фолликулярными папулами

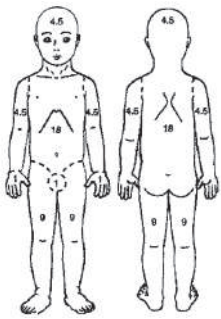
плотной консистенции, шаровидной формы с многочисленными рассеянными экскориациями на поверхности. Эти высыпания сочетаются с выраженной лихенизацией с типичной для этого возраста локализацией на сгибательных поверхностях конечностей.

Оценка тяжести клинических проявлений

Существует несколько шкал для оценки тяжести клинических проявлений атопического дерматита. Несмотря на то что ни одна из приведенных шкал не получила в нашей стране широкого распространения, приводим подробное описание шкалы SCORAD, так как именно она используется специалистами для оценки эффективности лечения и динамики клинических проявлений атопического дерматита (рис. 36.1).

А — площадь поражения (оценивается врачом)

Площадь поверхности отдельных участков у детей



Площадь проявлений атопического дерматита на отдельных участках тела

Участки тела	Площадь поражения
Передняя поверхность головы (4,5%)	
Задняя поверхность головы (4,5%)	
Передняя поверхность туловища (18%)	
Задняя поверхность туловища (18%)	
Гениталии (1%)	
Передняя поверхность левой руки (4,5%)	
Задняя поверхность левой руки (4,5%)	
Передняя поверхность правой руки (4,5%)	
Задняя поверхность правой руки (4,5%)	
Передняя поверхность левой ноги (9%)	
Задняя поверхность левой ноги (9%)	
Передняя поверхность правой ноги (9%)	
Задняя поверхность правой ноги (9%)	
Итого	

Показатель А = _____

В — интенсивность клинических проявлений (оценивается врачом)

Оценка клинических проявлений АД

Клинические проявления	Оценка в баллах
Эритема	
Отек или папулезность	
Мокнутье/корки	
Расчесы	
Лихенификация	
Сухость	
Итого	

Способ оценки:

0 = отсутствие проявлений
1 = легкие проявления
2 = умеренные проявления
3 = тяжелые проявления

Показатель В = _____

С — выраженность субъективных симптомов (оценивается пациентом)

Отсутствие зуда — Очень сильный зуд

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Отсутствие нарушений сна — Очень сильное нарушение сна

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Показатель С = _____

Рис. 36.1. Шкала оценки тяжести клинических проявлений SCORAD

Параметр А

Распространенность кожного процесса — площадь пораженной кожи (%), которую рассчитывают по правилу «девятки» (см. рис. 36-1). Для оценки также можно использовать правило «ладони» (площадь ладонной поверхности кисти принимают равной 1% всей поверхности кожи).

Параметр В

Для определения интенсивности клинических проявлений подсчитывают выраженность 6 признаков (эритема, отек/папулы, корки/мокнутие, экскориации, лихенификация, сухость кожи). Каждый признак оценивают от 0 до 3 баллов (0 — отсутствует, 1 — слабо выражен, 2 — выражен умеренно, 3 — выражен резко; дробные значения не допускаются). Оценку симптомов проводят на участке кожи, где они максимально выражены. Общая сумма баллов может быть от 0 (кожные поражения отсутствуют) до 18 (максимальная интенсивность всех 6 симптомов). Один и тот же участок пораженной кожи можно использовать для оценки выраженности любого количества симптомов.

Параметр С

Субъективные симптомы (зуд кожных покровов и нарушения сна) оценивают только у детей старше 7 лет. Пациенту или его родителям предлагается указать точку в пределах 10-сантиметровой линейки, соответствующую, по их мнению, степени выраженности зуда и нарушений сна, усредненную за последние 3 сут. Сумма баллов субъективных симптомов может колебаться от 0 до 20.

Общую оценку рассчитывают по формуле: $A/5 + 7B/2 + C$.

Общая сумма баллов по шкале SCORAD может составлять от 0 (клинические проявления поражения кожи отсутствуют) до 103 (максимально выраженные проявления атопического дерматита).

Диагностика

Лабораторные и инструментальные исследования

Клинический анализ крови (неспецифическим признаком может быть наличие эозинофилии, в случае присоединения кожного инфекционного процесса возможен нейтрофильный лейкоцитоз).

Определение концентрации общего IgE в сыворотке крови (низкий уровень общего IgE не указывает на отсутствие атопии и не является критерием исключения диагноза атопического дерматита).

Кожные тесты с аллергенами проводятся аллергологом, выявляют IgE-опосредованные аллергические реакции. Их проводят при отсутствии острых проявлений болезни. Прием антигистаминных препаратов, трициклических антидепрессантов и нейролептиков снижает чувствительность кожных рецепторов и может привести к получению ложноотрицательных результатов, поэтому эти препараты необходимо отменить за 5–7 сут соответственно до предполагаемого срока исследования.

Диагностика *in vitro* проводится по направлению аллерголога и включает определение аллергенспецифических антител к IgE в сыворотке крови, которое предпочтительно для пациентов:

- с распространенными кожными проявлениями атопического дерматита;
- при невозможности отмены принимаемых антигистаминных препаратов, трициклических антидепрессантов, нейролептиков;
- с сомнительными результатами кожных тестов или при отсутствии корреляции клинических проявлений и результатов кожных тестов;
- с высоким риском развития анафилактических реакций на определенный аллерген при проведении кожного тестирования;
- для детей грудного возраста;
- при отсутствии аллергенов для проведения кожного тестирования, при наличии таковых для диагностики *in vitro*.

Дифференциальная диагностика

См. табл. 36.2.

Показания к консультации других специалистов

См. табл. 36.3.

Лечение

Лечение атопического дерматита должно быть комплексным и патогенетическим, включающим элиминационные мероприятия, диету, гипоаллергенный режим, местную и системную фармакотерапию, коррекцию сопутствующей патологии, обучение больного, реабилитацию (рис. 36.2).

Рис. 36.2. Ступенчатая терапия атопического дерматита (EAACI/AAAAI/PRACTALL, с дополнениями)

Таблица 36.2. Дифференциальная диагностика атопического дерматита у детей

Заболевание	Этиология	Характер высыпаний	Локализация	Зуд	Начало заболевания
Себорейный дерматит	*Pityrosporum ovale*	Эритематозные участки с фестончатыми краями, скопление желтых жирных чешуек	Волосистая часть головы, носогубные складки, паховые складки	Слабый или отсутствует	Первые недели жизни, реже — подростковый возраст
Эритродермия Лейнера	Нарушения фагоцитоза	Диффузная эритема с обильным шелушением, диарея, плохая прибавка массы тела	На всей поверхности туловища, конечности, лицо	Слабый или отсутствует	У детей грудного возраста
Пеленочный дерматит	Недостаточный уход за ребенком	Эритема, отечность, уртикарная сыпь, везикулы	Промежность, ягодицы, бедра	Отсутствует	У детей раннего возраста
Чесотка	Паразитарное заболевание кожи, вызванное *Sarcoptes scabies*	Зудящие папулы и везикулы, располагающиеся линейно, попарно, характерные чесоточные ходы, расчесы	Межпальцевые складки, сгибательные поверхности конечностей, ягодицы, паховая область, живот, ладони, подошвы; у детей раннего возраста на спине и в подмышечных впадинах	Выраженный	Любой возраст
Розовый лишай Жибера	Вирусная инфекция, весенне-осенний период	Материнская бляшка в виде розового пятна с четкими очертаниями с последующими обильными высыпаниями небольших розовых пятен с незначительным шелушением в центре	Боковая поверхность туловища, спина, плечи, бедра	Слабо выражен	Старший, подростковый возраст
Наследственные нарушения обмена триптофана	Наследственное заболевание	Гиперемия, отечность, везикулы, экссудация, корки; в старшем возрасте — гиперемия, папулы, лихенификация, экскориации	Лицо, разгибательные поверхности конечностей; туловище, ягодицы, в старшем возрасте — область шеи, суставов, сгибательные поверхности конечностей, периорбитальная и перианальная локализация	Сильный зуд различной интенсивности	Ранний возраст, сопутствующая неврологическая симптоматика — мозжечковая атаксия, панкреатит

Таблица 36.2. *Окончание*

Заболевание	Этиология	Характер высыпаний	Локализация	Зуд	Начало заболевания
Синдром Вискотта–Олдрича	Наследственное Х-сцепленное рецессивное заболевание	Дерматит, напоминающий атопический дерматит, — упорные эритематозно-сквамозные высыпания, экскориации, экссудация	Лицо, кисти	Выраженный	С рождения, с наличием тромбоцитопении и рецидивирующей инфекции
Ихтиоз	Генодерматоз	Фолликулярный гиперкератоз, сухость кожи, мелкопластинчатое и крупнопластинчатое шелушение, усиление складчатости ладоней; ломкость ногтей и волос	Туловище, верхние и нижние конечности, ладони, ногти, волосы	Слабо выражен	Первые месяцы жизни
Микробная экзема	Сенсибилизация к стрептококку и стафилококку	Эритематозные очаги с четкими границами (1–3 см) насыщенного красного цвета	Чаще асимметричная на голени или распространенный характер	Умеренный, жжение, болезненность	В любом возрасте
Псориаз	Дерматоз аутоиммунной природы	Папулы с быстрым образованием бляшек, покрытых серебристыми чешуйками	Волосистая часть головы, естественные складки кожи или в местах трения	Слабый	В любом возрасте
Герпетиформный дерматит Дюринга	Гиперчувствительность к глютену (глютеновая недостаточность)	Мелкие напряженные пузырьки на эритематозном фоне, склонные к группировке	Разгибательная поверхность локтевых и коленных суставов, лопаточная область	Сильный, жжение кожи	Старший возраст
Т-клеточная лимфома кожи на ранних стадиях	Злокачественная опухоль лимфоидной ткани	На ранних стадиях отечные пятна ярко-розовой окраски с шелушением; затем формируются бляшки и узлы	На туловище и конечностях	Сильный, мучительный	В любом возрасте

Лечение атопического дерматита должно быть направлено на достижение следующих целей:

- уменьшение клинических проявлений заболевания;
- снижение частоты обострений;
- повышение качества жизни больных;
- предотвращение инфекционных осложнений.

Фармакотерапия атопического дерматита

Местное лечение — обязательная и важная часть комплексного лечения атопического дерматита. Оно должно проводиться дифференцированно с учетом патологических изменений кожи.

Цель местного лечения атопического дерматита — не только *купирование воспаления и зуда*, но и *восстановление водно-липидного слоя и барьерной функции кожи*, а также обеспечение правильного и ежедневного ухода за кожей.

Местные ГК

МГК — средства первой линии для лечения обострений атопического дерматита, а также препараты стартовой терапии при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания. В настоящее время нет точных данных относительно оптимальной частоты аппликаций, продолжительности лечения, количеств и концентрации используемых МГК для лечения атопического дерматита.

При существенном уменьшении выраженности клинических проявлений заболевания МГК можно применять интермиттирующим курсом (обычно 2 раза в неделю) в сочетании с питательными средствами для поддержания ремиссии заболевания, но лишь в том случае, если длительная терапия МГК оправдана волнообразным течением заболевания. Риск развития местных побочных эффектов при терапии МГК, в первую очередь содержащих фтор и/или хлор (стрии, атрофия кожи, телеангиэктазии) особенно на чувствительных участках кожи (лицо, шея, складки), ограничивает возможность длительного применения местных МГК при атопическом дерматите. Минимальными побочными эффектами обладают негалогенизированные МГК.

В зависимости от способности МГК связываться с цитозольными рецепторами, блокировать активность фосфолипазы A_2 и уменьшать образование медиаторов воспаления, с учетом концентрации действующего вещества, МГК по силе действия принято делить на классы активности (в Европе выделяют I–IV классы), объединенные в 4 группы (табл. 36.3).

Общие рекомендации по использованию МГК у детей

- При тяжелых обострениях и локализации патологических кожных очагов на туловище и конечностях лечение начинают с МГК III класса. Для обработки кожи лица и других чувствительных участков кожи (шея, складки) рекомендуется использовать ингибиторы кальциневрина.

Таблица 36.3. Классификация МГК по степени активности (Miller&Munro)

Класс (степень активности)	Название препарата
IV (очень сильные)	Клобетазол (Дермовейт), 0,05% крем, мазь
III (сильные)	Метилпреднизолона ацепонат (Адвантан), 0,1% жирная мазь, мазь, крем, эмульсия. Бетаметазон (Целестодерм–В), 0,1% мазь, крем. Мометазон (Элоком), 0,1% мазь, крем, лосьон. Флутиказон (Фликсотид), 0,005% мазь. Триамцинолон (Триамцинолон), 0,1% мазь
II (средней силы)	Алклометазон (Афлодерм), 0,05% мазь, крем Флутиказон (Фликсотид), 0,05% крем Гидрокортизон (Локоид), 0,1% мазь, крем
I (слабые)	Гидрокортизон (Гидрокортизон), 1%, 2,5% крем, мазь. Преднизолон

- Для рутинного применения при локализации поражений на туловище и конечностях у детей рекомендуют МГК I или II классов.
- Не следует применять МГК IV класса у детей до 14 лет.

МГК с антибактериальными и противогрибковыми свойствами

При наличии или подозрении на инфекционное осложнение показано назначение комбинированных с антибиотиками и антигрибковыми препаратами ГК (бетаметазон + гентамицин + клотримазол).

Адвантан (метилпреднизолона ацепонат 0,1%) **оптимально быстро** поможет снять зуд и воспаление на коже при экземе, атопическом и аллергическом дерматите **у детей и подростков**. Адвантан — **высоко активный немецкий** кортикостероид, действующий прицельно в очаге поражения. В его составе отсутствуют агрессивные для кожи фтор и хлор, типичные для многих МГК.

Разнообразие форм Адвантана позволяет выбрать эффективное лечение детям различного возраста с любым типом воспаления кожи. При ярком болезненном воспалении лучше воспользоваться эмульсией. При остром воспалении рекомендуется крем. Мазь обычно подходит подросткам с подострым и хроническим воспалением. Жирная мазь на безводной основе применяется у подростков при упорном хроническом течении заболевания, особенно на кистях и стопах.

Оптимально быстрый эффект и надежная безопасность Адвантана доказана многочисленными клиническими исследованиями, поэтому все его формы можно применять у детей, начиная уже с 4-х месячного возраста на площади поражения до 60% тела (самый ранний возраст и максимальная площадь применения среди ТГКС в России, указанные в инструкции по применению).

Печатается на правах рекламы.

Ингибиторы кальциневрина

Топические ингибиторы кальциневрина (местные иммуномодуляторы) включают пимекролимус (1% крем) и такролимус. Пимекролимус — нестероидный препарат, клеточно-селективный ингибитор продукции провоспалительных цитокинов. Подавляет синтез воспалительных цитокинов Т-лимфоцитами и тучными клетками. Подавляет высвобождение медиаторов воспаления тучными клетками, что приводит к предотвращению зуда, покраснения и отека. Обеспечивает длительный контроль над заболеванием при применении в начале периода обострения.

Препараты дегтя

Следует учитывать данные о возможном риске канцерогенного эффекта дериватов дегтя, что основано на исследованиях профессиональных заболеваний у лиц, работающих с компонентами дегтя.

Антисептики применяют в комплексной терапии атопического дерматита, однако доказательств их эффективности, подтвержденных рандомизированными контролируемыми исследованиями, нет.

Увлажняющие (смягчающие) средства лечебной косметики

Увлажняющие и смягчающие средства входят в современный стандарт терапии атопического дерматита, так как они восстанавливают целостность водно-липидного и рогового слоев эпидермиса, улучшают барьерную функцию кожи (корнеотерапия), обладают ГКС-сберегающим эффектом и используются для достижения и поддержания контроля над симптомами заболевания. Эти средства наносятся на кожу регулярно, ежедневно, не менее двух раз в день, в том числе после каждого мытья или купания, как на фоне применения МГК и ингибиторов кальциневрина, так и в период ремиссии атопического дерматита, когда отсутствуют клинические симптомы заболевания. Эти средства питают и увлажняют кожу, уменьшают сухость и снижают зуд.

Мази и кремы более эффективно восстанавливают поврежденный гидролипидный слой эпидермиса, чем лосьоны. Максимальная продолжительность их действия составляет 6 ч (если иное не указано в инструкции по применению), поэтому аппликации питательных и увлажняющих средств должны быть частыми. Каждые 3–4 нед необходима смена питательных и увлажняющих средств для предотвращения явлений тахифилаксии.

К питательным и увлажняющим средствам относятся традиционные (индифферентные) и современные **средства лечебной дерматологической косметики** (табл. 36.4).

Традиционные средства, особенно на основе ланолина или растительных масел, имеют ряд недостатков: создают водонепроницаемую пленку и часто вызывают аллергические реакции. Поэтому более перспективными считаются современные средства лечебной дерматологической косметики. Наиболее распростра-

Таблица 36.4. Средства дерматологической косметики для ухода за сухой и атопичной кожей

Программа	Гигиена	Увлажнение	Питание	Противоспали-тельные
Программа Атодерм (лаборатория Биодерма)	Мусс Атодерм. Мыло Атодерм	Крем Атодерм PP. Крем Гидрабио	Крем Атодерм. Крем Атодерм PP	Атодерм PO Цинк крем
Программа для сухой и атопичной кожи (лаборатория Урьяж)	Мыло Cu-Zn. Гель Cu-Zn	Термальная вода. Урьяж (спрей). Крем Гидролипидик	Крем Эмольянт. Крем Эмольянт Экстрем	Спрей Cu-Zn. Крем Cu-Zn. Крем Прурисед. Гель Прурисед
Программа А-Дерма (лаборатория Дюкре)	Мыло с молочком овса Реальба. Гель с молочком овса Реальба	Молочко Экзомега	Крем Экзомега	Лосьон Сителиум. Крем Эпителиаль
Программа для сухой и атопичной кожи на термальной воде Авен (лаборатория Авен)	Мыло с Колд-Кремом. Гель с Колд-Кремом	Термальная вода Авен (спрей). Колд-Крем эмульсия для тела. Лосьон для сверхчувствительной кожи без ополаскивания	Крем Трикзера Трикзера, смягчающая ванна. Колд-Крем для тела. Бальзам для губ с Колд-Кремом	Лосьон Сикальфат. Крем Сикальфат
Программа Мюстелла (лаборатория Expansciece)	Очищающий крем СтелАтопия		Крем-Эмульсия. СтелАтопия	
Программа Липикар (лаборатория Ля Рош-Позэ)	Мыло Сюргра. Мусс Липикар Синдэт	Термальная вода Ля Рош-Позэ (спрей), крем Гидронорм, крем Толеран	Эмульсия Липикар, Липикар масло для ванны. Цералип крем для губ	
Серия шампуней Фридерм	Фридерм Цинк Фридерм pH-баланс			Фридерм Цинк
Линия Дардиа		Крем Дардиа для нежной кожи. Молочко Дардиа для тела. Бальзам Дардиа для грубых участков		

ненными являются программы нескольких специализированных дерматологических компаний/лабораторий: Байер (Дардиа), Биодерма (программа Атодерм), Урьяж, Дюкре (программа А-Дерма), Авен (программа для атопичной кожи).

Третьей важной задачей местного лечения атопического дерматита является *правильный ежедневный уход за кожей* (очищение, увлажнение), что позволяет уменьшить патологические изменения в эпидермисе, восстановить его функции и предупредить обострения, что также повышает эффективность лечения и способствует увеличению продолжительности ремиссии.

Для **очищения** кожи целесообразно использовать ежедневные непродолжительные прохладные (32–35 °С) ванны продолжительностью 10 мин с мягкой моющей основой (pH 5,5), не содержащей щелочи. С этой целью рекомендуется использовать средства лечебной *дерматологической косметики* — шампуни, мыла, муссы, гели. Они имеют мягкую моющую основу без щелочи, эффективно очищают и одновременно смягчают, питают и увлажняют кожу, не раздражая ее.

Системная терапия

Антигистаминные препараты — наиболее часто используемая группа препаратов для лечения атопического дерматита во всем мире.

Антигистаминные препараты I поколения у детей назначаются с большой осторожностью.

Антигистаминные препараты II поколения. Их значимым достоинством является отсутствие седативного эффекта и влияния на когнитивные функции. Поэтому они являются препаратами выбора при лечении атопического дерматита, в том числе у детей с респираторной аллергией (БА и АР). Их можно использовать длительно для устранения не только ночного, но и дневного зуда. Существенным отличием антигистаминных препаратов II поколения является наличие у них не только избирательного **H_1-блокирующего действия, но и противовоспалительного эффекта**.

Эффективность при атопическом дерматите кетотифена и пероральных форм кромоглициевой кислоты в рандомизированных контролируемых исследованиях не доказана.

Антибактериальная терапия

Кожа пациентов с атопическим дерматитом в очагах патологического процесса и вне таковых часто колонизирована *Staphylococcus aureus*. При отсутствии клинических симптомов инфицирования системное применение антибактериальных препаратов оказывает минимальный эффект на течение атопического дерматита. Системное назначение антибиотиков может быть оправданным у пациентов с подтвержденной тяжелой бактериальной инфекцией кожи, сопровождающейся высокой температурой, интоксикацией, нарушением общего состояния и плохим

самочувствием больного. Длительное применение антибиотиков для других целей (например, для лечения устойчивых к стандартной терапии форм заболевания) не рекомендуется.

Иммуносупрессивная терапия

Применяется при особенно тяжелом течении атопического дерматита и недостаточной эффективности всех других методов лечения. Вопрос о назначении иммуносупрессивной терапии решает аллерголог-иммунолог.

Циклоспорин и азатиоприн

Данные препараты эффективны для лечения тяжелых форм атопического дерматита, но высокая токсичность и многочисленные побочные эффекты ограничивают их применение. Короткие курсы циклоспорина обладают значительно меньшим кумулятивным эффектом по сравнению с длительной терапией (прием препарата в течение 1 года). Начальная доза циклоспорина 2,5 мг/кг разделяется на 2 приема в сутки и принимается внутрь. С целью снижения вероятности побочных эффектов суточная доза не должна превышать 5 мг/кг в сутки.

Системные ГК

Системные ГК используются для купирования тяжелых обострений атопического дерматита короткими курсами. Однако побочные эффекты ограничивают применение этого метода лечения у детей, поэтому системное применение ГК не может быть рекомендовано для рутинного использования. Рандомизированные контролируемые исследования, подтверждающие эффективность данного метода лечения, отсутствуют, несмотря на его длительное применение.

Аллергенспецифическая иммунотерапия

При атопическом дерматите этот метод лечения не применяют, однако он может быть эффективен при сопутствующей БА, аллергическом риноконъюнктивите.

Альтернативные методы лечения

Нет никаких данных рандомизированных контролируемых исследований, подтверждающих эффективность гомеопатии, рефлексотерапии, фитотерапии, биологически активных добавок и др. в лечении атопического дерматита.

Немедикаментозное лечение

Диета

См. раздел «Элиминационные диеты».

Фототерапия

УФ-облучение применяют у пациентов с 12 лет с распространенными кожными проявлениями, устойчивыми к стандартному лечению.

Биорезонансная терапия

Рандомизированные контролируемые исследования эффективности этого метода воздействия не проводились.

Психотерапия

Для лечения атопического дерматита наиболее предпочтительны групповое психотерапевтическое воздействие, обучение техникам релаксации, снятия стресса и модификации поведения.

Показания к госпитализации

- Обострение атопического дерматита, сопровождающееся нарушением общего состояния.
- Распространенный кожный процесс, сопровождающийся вторичным инфицированием.
- Рецидивирующие кожные инфекции.

Обучение пациента

Пациента следует обучить правилам ухода за кожей; правильному использованию питательных и увлажняющих средств, местных ГКС и других препаратов; ограничению контакта с неблагоприятными факторами внешней среды.

Общие рекомендации для больного атопическим дерматитом

- Гипоаллергенный режим, диета.
- Максимально ограничить контакты с факторами внешней среды, вызывающими обострение заболевания.
- Обеспечить оптимальную влажность воздуха помещения (50–60%).
- Сохранить комфортную температуру воздуха.
- Использовать кондиционер в помещении в жаркую погоду.
- Исключить использование синтетических тканей, одежды из шерсти, предпочтение отдавать хлопчатобумажным тканям, шелку, льну.
- Обеспечить спокойную обстановку в школе и дома.
- Коротко стричь ногти.
- В период обострения спать в хлопчатобумажных носках и перчатках.
- Не запрещать купания, не использовать горячую воду для душа и/или ванны; водные процедуры должны быть кратковременными (5–10 мин) с использованием теплой воды.
- Принимать душ и наносить увлажняющий крем после плавания в бассейне.
- Использовать специальные средства для ухода за кожей при атопическом дерматите.
- Использовать для стирки жидкие, а не порошковые моющие средства.
- Свести к минимуму контакты с аллергенами, вызывающими обострение заболевания, а также с раздражающими веществами.
- Использовать солнцезащитные кремы, не вызывающие контактного раздражения кожи, в солнечную погоду.
- Полностью выполнять назначения лечащего врача.

Прогноз

Первые симптомы атопического дерматита обычно появляются в раннем возрасте, а в 50% случаев диагноз устанавливают к первому году жизни. Атопический дерматит имеет волнообразное рецидивирующее течение: у 60% детей симптомы со временем полностью исчезают, а у остальных сохраняются или рецидивируют в течение всей жизни.

Предположительно дети, заболевшие атопическим дерматитом на первом году жизни, имеют лучший прогноз заболевания. Однако в целом чем раньше дебют и чем тяжелее протекает заболевание, тем выше шанс его персистирующего течения, особенно в случаях сочетания атопического дерматита с другой аллергической патологией. Доказано наличие патофизиологической связи между тяжелым атопическим дерматитом, БА и АР, причем атопический дерматит рассматривается как основной предиктор формирования астмы у детей.

Атопический дерматит оказывает существенное влияние на качество жизни детей. По степени негативного влияния на качество жизни атопический дерматит превосходит псориаз и сравним с такими серьезными состояниями, как дебют сахарного диабета.

Глава 37

Инфекции верхних дыхательных путей

Инфекции верхних дыхательных путей — группа острых инфекционно-воспалительных заболеваний верхних отделов респираторного тракта различной локализации и этиологии.

Профилактика

Профилактику инфекций верхних дыхательных путей необходимо проводить в основном в группах детей высокого риска. К ним относятся дети, посещающие детские сады и школы, а также часто болеющие и страдающие хронической патологией легких.

В осенне-зимний период с профилактической целью используют системный бактериальный иммунокорректор **рибомунил**♠, системный бактериальный иммунокорректор **бронхо-мунал**♠, топический бактериальный иммунокорректор **имудон**♠, топический бактериальный иммунокорректор **ИРС 19**♠. Их всех назначают за 2–3 мес до начала эпидемии острого респираторного заболевания (ОРЗ).

Виферон♠ назначают детям с периода новорожденности до 5 лет по 150 000 МЕ 2 раза в сутки в свечах, детям старше 5 лет по 500 000 МЕ 2 раза в сутки в свечах 7 дней.

Рибомунил♠ назначают независимо от возраста (детям старше 6 мес) по 1 дозе утром натощак в 1-й месяц ежедневно или в первые 4 дня каждой недели в течение 3 нед. В последующие 5 мес — в первые 4 дня каждого месяца.

Бронхо-мунал♠ назначают детям от 6 мес до 12 лет по 3,5 мг, детям старше 12 лет — 7 мг утром натощак 1 раз в день в течение 10 дней, затем через 20-дневный интервал еще 2 раза по 10 дней.

Имудон♠ назначают детям старше 3 лет по 1 таблетке для рассасывания 4 раза в сутки курсом 20 дней.

ИРС 19♠, суспензию для интраназального введения в виде спрея, назначают детям старше 3 лет по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день курсом от 14 до 30 дней.

Пидотимод (**имунорикс**♠) назначают детям старше 1 года, 400 мг (1 флакон) 1 раз в сутки внутрь курсом 30–60 дней.

С целью профилактики также назначают **гомеопатические препараты**, например:

- оциллококцинум♠ — по 1 дозе (1 тубе) растворить в $^1/_2$ стакана воды 1 раз в неделю в течение 4 нед детям всех возрастов;
- анаферон♠ — детский по 1 таблетке сублингвально в день детям с 6 мес курсом до 3 мес;
- афлубин♠ — по 5 капель детям с 6 мес до 12 лет, детям старше 12 лет по 10 капель, растворить в 15 мл воды 2 раза в день;
- инфлюцид♠ — детям от 3 до 6 лет по $^1/_2$ таблетки 2 раза в день, старше 6 лет по 1 таблетке сублингвально 2 раза в день курсом 1 мес.

Гомеопатические препараты практически не оказывают побочных действий, их можно назначать в эпидемический период.

С целью профилактики гриппа при повышенном риске инфицирования от заболевшего гриппом пациента назначают **осельтамивир** (**тамифлю♠**) сроком на 10 дней: детям от 1 года с массой тела до 40 кг суспензию тамифлю♠ по схеме, представленной в табл. 37.1.

Таблица 37.1. Схема приема тамифлю♠ детям до 1 года

Масса тела	Рекомендуемая доза
<15 кг	30 мг 1 раз в сутки
15–23 кг	45 мг 1 раз в сутки
23–40 кг	60 мг 1 раз в сутки
>40 кг	75 мг 1 раз в сутки

Детям с массой тела более 40 кг, способным глотать, можно назначить тамифлю♠ по 1 капсуле ежедневно, так же как детям и подросткам старше 12 лет.

С целью профилактики гриппа в период эпидемии гриппа назначают тамифлю♠ с профилактической целью детям старше 12 лет по 1 капсуле (75 мг) 1 раз в сутки в течение 6 нед.

С целью профилактики гриппа и ОРВИ в октябре–ноябре следует проводить вакцинацию против гриппа, причем вакцина ежегодно должна пересматриваться санэпидслужбой страны, чтобы соответствовать тому штамму(штаммам) вируса гриппа, эпидемия которого(ых) ожидается.

ОСТРЫЙ РИНОФАРИНГИТ

Острый ринофарингит — острое воспаление слизистой оболочки носовых ходов и слизистой оболочки и лимфоидных элементов задней стенки глотки.

Код по МКБ-10

- J00. Острый назофарингит (насморк).

Эпидемиология

Острый ринофарингит составляет около 70% всех заболеваний верхних дыхательных путей у детей.

Классификация

Выделяют нетяжелое и тяжелое течение острого ринофарингита, а также неосложненное и осложненное.

Этиология

Основные возбудители острого ринофарингита — риновирусы (45% всех случаев заболевания), реже — РС-вирус, ECHO-вирусы, коронавирусы, вирусы парагриппа и аденовирусы, а также вирусы гриппа.

Из бактериальных возбудителей — *Mycoplasma pneumoniae*, реже — *Chlamydoia pneumoniae*, еще реже — *Ch. psittaci*.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет 2–4 сут. Заболевание начинается с заложенности носа, нарушения носового дыхания, затем появляется ринорея, кашель и чихание. Возможен ночной кашель, так называемый *drip*-синдром. Ринофарингит может сопровождаться лихорадкой. Другие частые симптомы: гиперемия и отечность слизистой оболочки зева, некоторая болезненность при глотании. Отмечают общее недомогание.

У детей 1-го года жизни острый ринофарингит может протекать достаточно тяжело: появление одышки, беспокойства, отказа от сосания, срыгивания. При аденовирусной инфекции ринофарингит нередко сопровождается конъюнктивитом.

Средняя продолжительность заболевания 5–10 сут. При микоплазменной и хламидийной этиологии заболевание имеет тенденцию к затяжному течению, свыше 2 нед, и нередко сопровождается развитием трахеита и/или бронхита.

К **осложнениям** острого ринофарингита относят:

- присоединение бактериальной инфекции с развитием синуситов, бронхита, острого среднего отита, пневмонии;
- обострение хронической легочной патологии: декомпенсация бронхолегочной дисплазии, обострение хронического бронхита, бронхиальной астмы.

Диагностика

Диагностика основана на эпидемиологическом анамнезе, клинической картине и данных риноскопии.

Лабораторная диагностика

Идентификацию вирусных возбудителей острого ринофарингита проводят только при тяжелом течении болезни в случаях госпитализации ребенка. Применяют реакцию иммунофлуоресценции и ПЦР отпечатков слизистой оболочки носа. В случаях затяжного течения необходимо идентифицировать микоплазменную, хламидийную или др. инфекцию на основании ПЦР мазков из зева и/или носа и посев отделяемого из зева и носа на обычные питательные среды и среду Сабуро.

Дифференциальная диагностика

В основном дифференциальную диагностику острого ринофарингита приходится проводить только при его затяжном течении, когда необходимо исключить неинфекционную природу заболевания — аллергический и вазомоторный риниты, поллиноз, дифтерию носа, инородное тело полости носа.

Пример формулировки диагноза

Острый ринофарингит; ОРВИ; ОРЗ; ринит.

Лечение

Показания к госпитализации

Госпитализацию проводят в следующих случаях:
- температура тела 40 °С и выше;
- выраженная дыхательная и легочно-сердечная недостаточность;
- нарушение сознания;
- судорожный синдром;
- развитие гнойных осложнений.

Немедикаментозное лечение

При состоянии средней тяжести и тяжелом течении заболевания показан постельный режим, который продолжается от 3–4 до 5–7 сут. Диета обычная. Широко используют согревающие процедуры: повязку на горло, согревающие ножные ванны и т.д.

Медикаментозное лечение

Наиболее эффективна терапия, начатая в первые часы заболевания. Лечение может ограничиваться назначением сосудосуживающих интраназальных капель или в тяжелых, осложненных случаях может быть довольно обширным (табл. 37.2).

Интраназальные сосудосуживающие капли (вазоконстрикторы, деконгестанты) представлены в табл. 37.3.

Таблица 37.2. Терапия острых ринитов и ринофарингитов у детей

Особенности заболевания	Возможный возбудитель	Лечение
Нетяжелый, неосложненный ринофарингит	Риновирусы. Коронавирусы. Вирусы парагриппа. РС-вирус. Реже — другие вирусы	Сосудосуживающие интраназальные капли. Жаропонижающие препараты (по показаниям). Противовоспалительные препараты (по показаниям). Противокашлевые средства (по показаниям)
Нетяжелый, неосложненный ринофарингит у часто болеющих детей, у детей с хроническим тонзиллитом, аденоидитом, синуситом. Тяжелый ринофарингит (с гипертермией и интоксикацией)	Риновирусы. Коронавирусы. Вирусы парагриппа. РС-вирус. Вирусы гриппа. Реже — другие вирусы	Сосудосуживающие интраназальные препараты. Местная антибактериальная терапия. Противовоспалительные препараты. Противовирусные: интерфероны интраназально, ректально; индукторы интерфероногенеза*; римантадин**. Жаропонижающие препараты. Противокашлевые средства (по показаниям)
Ринофарингит с затяжным течением и упорным кашлем	Микоплазма пневмонии. Хламидофила пневмонии	Местная антибактериальная терапия или системная терапия макролидами. Противокашлевые средства. Жаропонижающие ЛС (по показаниям)

* Разрешены у детей старше 2,5 лет.
** Разрешены у детей старше 1 года.

Таблица 37.3. Характеристика интраназальных деконгестантов и особенности их использования в педиатрии

Препараты	Продолжительность действия, ч	Разрешенный возраст применения	Число закапываний в нос в сутки
Нафазолин	4–6	С 2 лет в концентрации 0,025%	4–6
Тетризолин	4–6	С 5 лет в концентрации 0,05%	4
Ксилометазолин	8–10	С 2 лет	3–4
Оксиметазолин	10–12	С рождения 0,01% раствор. С 1 года 0,025% раствор. С 5 лет 0,05% раствор	2

- Оксиметазолин вводят интраназально:
  — новорожденным по 1 капле 0,01% раствора в каждый носовой ход 2 раза в сутки;
  — детям старше 5 мес — по 1–2 капли в каждый носовой ход 2 раза в сутки;
  — детям старше 1 года — по 1–2 капли 0,025% раствора 2 раза в сутки;
  — детям старше 5 лет — по 1–2 капли 0,05% раствора 2 раза в сутки.
- Нафазолин и тетризолин вводят интраназально:
  — детям старше 2 лет — по 1–2 капли 0,025% раствора в каждый носовой ход 4–6 раз в сутки;

— детям с 5 лет — по 2 капли 0,05% раствора в каждый носовой ход 4–6 раз в сутки.

- Ксилометазолин вводят интраназально детям старше 2 лет по 1–2 капли в каждый носовой ход 3–4 раза в сутки.

Противовоспалительная терапия показана при выраженных воспалительных проявлениях ОРЗ. В этих случаях назначают фенспирид (эреспал♠):

- детям до 12 лет в растворе внутрь из расчета 4 мг/кг в сутки или
- новорожденным по $^1/_2$ чайной ложки 2–3 раза в сутки;
- детям от 1 до 3 мес — по 1 чайной ложке 2 раза в сутки;
- детям от 3 до 6 мес — по 1 чайной ложке 3 раза в сутки;
- детям от 6 мес до 2 лет — по 1 чайной ложке 3–4 раза в сутки;
- детям 2–4 лет — по 1 столовой ложке 2 раза в сутки;
- детям 4–7 лет — по 1 столовой ложке 3 раза в сутки;
- детям 7–12 лет — по 2 столовые ложки 3 раза в сутки;
- детям и подросткам — по 1 таблетке 3 раза в сутки.

Противокашлевая терапия при ринофарингите представлена препаратами отхаркивающего и обволакивающего действия (табл. 37.4). Препараты назначают при выраженном кашле на 7–10 сут.

Таблица 37.4. Противокашлевые препараты отхаркивающего и сочетанного (отхаркивающего и обволакивающего) действия

Препарат	Состав
Бронхипрет♠ (капли, сироп и таблетки)	Капли и сироп — с 3 мес; содержат тимьян и плющ, таблетки — тимьян и первоцвет
Бронхикум ТП♠ (элексир)	Тимьян, квебрахо, первоцвет
Глицирам♠	Солодка
Грудной сбор № 1♠	Алтей, душица, мать-и-мачеха
Грудной сбор № 2♠	Мать-и-мачеха, подорожник, солодка
Грудной сбор № 3♠	Шалфей, анис, сосновые почки, алтей, солодка, фенхель
Грудной эликсир♠	Солодка, анисовое масло, аммиак
Доктор Мом♠	Экстракты солодки, базилика, девясила, алоэ и др.
Ликорин♠	Солодка
Мукалтин♠	Алтейный корень
Пектусин♠	Мята, эвкалипт
Пертуссин♠	Чабреца или тимьяна травы экстракт

Жаропонижающая терапия. При гипертермии свыше 39,5 °С назначают антипиретики (парацетамол или ибупрофен) или комбинацию антипиретиков с антигистаминными ЛС I поколения.

- Парацетамол назначают внутрь или ректально из расчета 10–15 мг/кг в сутки в 3–4 приема.
- Ибупрофен назначают также внутрь из расчета 5–10 мг/кг в сутки в 3–4 приема.
- Прометазин (пипольфен♠) назначают внутрь 3 раза в сутки:
  — детям до 3 лет по 0,005 г;

— детям до 5 лет по 0,01 г;
— детям старше 5 лет по 0,03–0,05 г.

- Хлоропирамин (супрастин♠) назначают внутрь 3 раза в сутки:
  — детям до 3 лет по 0,005 г;
  — детям до 5 лет по 0,01 г;
  — детям старше 5 лет по 0,03–0,05 г.

При температуре выше 40 °С применяют литическую смесь, в которую входит хлорпромазин (аминазин♠) 2,5% раствор 0,5–1,0 мл, прометазин (пипольфен♠) в растворе 0,5–1,0 мл. Ее вводят в/м или в/в, однократно. В тяжелых случаях в смесь включают метамизол натрия (анальгин♠) в виде 10% раствора из расчета 0,2 мл на 10 кг массы тела.

ЛС противовирусного действия целесообразно включать в терапию при тяжелом заболевании с выраженной интоксикацией, гипертермией (свыше 39,5 °С), нарушением общего состояния, а также часто болеющим детям. С этой целью в первые 2–3 сут назначают этиотропный противовирусный препарат арбидол♠, который применяется с 3 лет по схеме 0,05 г 4 раза в сутки (каждые 6 часов) в течение 5 суток, затем разовую дозу один раз в неделю в течение 4 недель. От 6 до 12 лет разовая доза составляет 0,1 г, старше 12 лет и взрослым 0,2 г.

Кроме того, можно применять индукторы интерферона, например, рекомбинантный интерферон альфа-2 (виферон♠). Интерферон альфа-2 (виферон♠) вводят ректально в свечах по 150 000 МЕ детям до 5 лет и по 500 000 МЕ детям 5 лет и старше 2 раза в сутки в течение 5 дней. Через 2–3 дня, если есть необходимость, прием виферона♠ повторяют по 1 свече 2 раза в сутки 1 день и проводят 4–6 таких курсов.

Также, применяют **гомеопатические ЛС**. При остром ринофарингите показаны оциллококцинум, вибуркол♠, афлубин♠, анаферон♠, агри (антигриппин гомеопатический)♠, инфлюцид♠ и др. Гомеопатические препараты назначают детям начиная с 6 мес, исключение составляют агри♠, назначаемый с 3-летнего возраста, и инфлюцид♠, назначаемый с 6 лет. Детям до 3 лет дают по $^1/_2$ таблетки 2–3 раза в сутки. Детям старше 3 лет — по таблетке 3–4 раза в сутки. Исключение составляют вибуркол♠, который назначают в свечах (детям первых 3 лет жизни — по 1 свече ректально, детям старше 3 лет — по 2 свечи в день), и оциллококцинум, который назначается с периода новорожденности по 1 тубе 2–3 раза в день. Длительность курса терапии гомеопатическими ЛС составляет 5 дней.

Противовирусные ЛС, такие, как римантадин и осельтамивир (тамифлю♠), обладают активностью по отношению к вирусам гриппа, осельтамивир (тамифлю♠) в том числе к вирусам A(H1N1) Калифорния. Показание к назначению этих препаратов — установленная или высоковероятная гриппозная этиология болезни (соответствующая эпидемиологическая обстановка, тяжелая, прогрессирующая симптоматика, «запаздывание» катаральных симптомов ОРЗ на несколько часов или 1–2 дня).

- Римантадин назначают детям старше года внутрь по 5 мг/кг в сутки (но не более 15 мг/кг) в 2 приема в течение 5 дней.
- Римантадин/альгинат сироп 2% назначают внутрь детям старше года:
  — в 1-й день — 10 мг 3 раза в сутки;
  — во 2-й и 3-й дни — 10 мг 2 раза в сутки;
  — на 4-й и 5-й день — 10 мг 1 раз в сутки.
- Осельтамивир (тамифлю♠) назначают детям старше 1 года внутрь в течение 5 дней по схеме, представленной в табл. 37.5.

Таблица 37.5. Схема приема тамифлю♠ детям старше 1 года

Масса тела ребенка	Режим дозирования суспензии в течение 5 дней
<15 кг	30 мг 2 раза в сутки
15–23 кг	45 мг 2 раза в сутки
23–40 кг	60 мг 2 раза в сутки
>40 кг	75 мг 2 раза в сутки

Если у ребенка масса тела больше 40 кг и он может проглотить капсулу, то ему, так же как детям и подросткам старше 12 лет, назначают тамифлю♠ в капсулах (75 мг) 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Включение **местной антибактериальной терапии** фузафунгином (биопароксом♠) в схему лечения рекомендовано при тяжелом течении острого ринофарингита, а также у часто болеющих детей и детей с хроническим тонзиллитом, аденоидитом, синуситом старше 2,5 лет. Делают по 2–4 ингаляции в каждый носовой ход и полость рта каждые 6 ч. Длительность терапии составляет 5–7 дней.

Макролиды используют при неэффективности местной антибактериальной терапии фузафунгином при ринофарингите микоплазменной или хламидийной этиологии. Макролидные антибиотики в целом обладают высокой активностью в отношении микоплазменной и хламидийной инфекции (табл. 37.6). Современые макролиды [например, азитромицин (сумамед♠[1])] характеризуются созданием высоких концентраций в очаге воспаления и более высокой активностью в отношении гемофильной палочки и микоплазм *M. pneumoniae*. Макролиды относятся к наименее токсичным антибиотикам. Азитромицин (сумамед♠) демонстрирует еще более высокую безопасность.

Прогноз

Благоприятный.

---

[1] Сумамед® (азитромицин), производитель Плива Хрватска д.о.о. входит в Группу компаний Teva; лекарственные формы: порошок для приготовления суспензии 100 мг/5 мл, порошок для приготовления суспензии 200 мг/5 мл, таблетки 125 мг № 6, таблетки 500 мг № 3, капсулы 250 мг № 6.

Таблица 37.6. Дозы, путь и кратность введения макролидных антибиотиков

Антибиотик	Дозы	Пути введения	Кратность введения
Эритромицин	Детям до 12 лет 40 мг/кг. Детям старше 12 лет 0,25–0,5 г каждые 6 ч	Перорально	4 раза в сутки
Спирамицин	Детям до 12 лет 15 000 ЕД/кг. Детям старше 12 лет 500 000 Ед каждые 12 ч	Перорально	2 раза в сутки
Рокситромицин	Детям до 12 лет 5–8 мг/кг. Детям старше 12 лет 0,25–0,5 г каждые 12 ч	Перорально	2 раза в сутки
Азитромицин	Детям до 12 лет 10 мг/кг в 1-е сутки, затем 5 мг/кг в сутки в течение 4 дней или 10 мг/кг в сутки в течение 3 дней. Детям старше 12 лет 500 мг в 1-е сутки, затем по 250 мг в сутки в течение 4 дней или 500 мг в сутки в течение 3 дней.	Перорально	1 раз в сутки
Кларитромицин	Детям до 12 лет 7,5–15 мг/кг. Детям старше 12 лет 0,5 г каждые 12 ч	Перорально	2 раза в сутки

ОСТРЫЙ ТОНЗИЛЛИТ/ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТ И ОСТРЫЙ ФАРИНГИТ

Острые тонзиллит, тонзиллофарингит и острый фарингит характеризуются воспалением одного или нескольких компонентов лимфоидного глоточного кольца. Для острого тонзиллита (ангины) типично острое воспаление лимфоидной ткани преимущественно небных миндалин. Для тонзиллофарингита характерно сочетание воспаления в лимфоидном глоточном кольце и слизистой оболочке глотки, а для острого фарингита характерно острое воспаление слизистой оболочки и лимфоидных элементов задней стенки глотки. У детей чаще отмечают именно тонзиллофарингит.

Коды по МКБ-10

- J02. Острый фарингит.
  - J02.0. Стрептококковый фарингит.
  - J02.8. Острый фарингит, вызванный другими уточненными возбудителями.
- J03. Острый тонзиллит.
  - J03.0. Стрептококковый тонзиллит.
  - J03.8. Острый тонзиллит, вызванный другими уточненными возбудителями.
  - J03.9. Острый тонзиллит неуточненный.

Эпидемиология

Острые тонзиллиты, тонзиллофарингиты и острые фарингиты составляют не менее 5–15% от всех ОРЗ верхних дыхательных путей.

Классификация

Можно выделить первичные тонзиллиты/тонзиллофарингиты и фарингиты и вторичные, которые развиваются при таких инфекционных заболеваниях, как дифтерия, скарлатина, туляремия, инфекционный мононуклеоз, брюшной тиф, ВИЧ. Кроме того, выделяют нетяжелую форму и тяжелую, неосложненную и осложненную.

Этиология

В первые 5 лет жизни острые тонзиллиты/тонзиллофарингиты и фарингиты имеют в основном вирусную природу и обусловлены чаще всего аденовирусами. Начиная с 5 лет в возникновении острого тонзиллита приобретает большое значение β-гемолитический стрептококк группы А — *S. pyogenes* (до 75% случаев). Тонзиллиты/тонзиллофарингиты и фарингиты, кроме того, могут быть одним из проявлений таких инфекционных заболеваний, как дифтерия, скарлатина, туляремия, инфекционный мононуклеоз, брюшной тиф, ВИЧ-инфекция (так называемые вторичные тонзиллиты/тонзиллофарингиты).

Клиническая картина

Для **стрептококковой этиологии** болезни наряду с внезапным острым началом характерны:

- температура тела выше 38 °С;
- отсутствие кашля;
- гиперемия и отечность слизистой оболочки глотки;
- увеличение миндалин;
- появление налетов желтоватого цвета или отдельных гнойных фолликулов;
- увеличение переднешейных лимфатических узлов;
- на мягком небе могут обнаруживаться петехии.

При **вирусной этиологии** заболевания налеты менее характерны или вообще отсутствуют. Возможно появление эрозий (язвочек) на слизистой оболочке задней стенки глотки и на поверхности миндалин. Поражение глотки сопровождается явлениями ринита, ларингита, бронхита, конъюнктивита.

При **микоплазменной** и **хламидийной этиологии** гиперемия зева незначительная, нет налетов и язвочек на слизистой оболочке, но характерен кашель, нередко развивается острый бронхит или даже пневмония.

Если причиной тонзиллита/тонзиллофарингита стала **палочка дифтерии**, что в связи с вакцинацией населения от дифтерии в настоящее время отмечают значительно реже, то характерны выраженные налеты грязно-белого цвета на миндалинах и задней

стенке глотки, распространяющиеся на окружающие ткани, быстро присоединяется миокардит.

При **ВИЧ-инфекции** характерны умеренная гиперемия зева, язвочки на слизистых оболочках; увеличение регионарных лимфатических узлов, спленомегалия, генерализованная лимфаденопатия, сыпи на коже, потеря массы тела.

Осложнения чаще наблюдают при стрептококковой этиологии острого тонзиллита и фарингита и включают местные, развивающиеся на 4–6-е сутки болезни, и общие, которые обычно развиваются через 2 нед от начала заболевания.

- Местные осложнения: синусит, отит, паратонзиллярный и заглоточный абсцессы и шейный лимфаденит, парафарингит.
- Общие осложнения: ревматическая лихорадка, острый ГН, тонзиллогенный сепсис.

Паратонзиллит — гнойное воспаление паратонзиллярной клетчатки. **Заглоточный абсцесс** — гнойное воспаление заглоточной клетчатки и глубоких заглоточных лимфатических узлов. Паратонзиллит и заглоточный абсцесс бывают приблизительно в 3 случаях на 1000 случаев острого тонзиллита/тонзиллофарингита. Этиология паратонзиллита и заглоточного абсцесса — анаэробы, из аэробных возбудителей возможны стафилококки и энтерококки, проникающие в клетчатку из глубины лакун миндалин.

Клинически паратонзиллит и заглоточный абсцесс характеризуются резким ухудшением состояния больного, повышением температуры до фебрильных цифр. Ребенок становится вялым или капризным, жалуется на боль в горле, которая иррадиирует в ухо на стороне поражения. Ребенок может принимать вынужденную позу с наклоном головы вперед и в сторону поражения при паратонзиллите. При заглоточном абсцессе — кзади. Может появиться затруднение при открывании рта, односторонний отек глотки, гнусавый голос. Дыхание становится хрипящим на вдохе и на выдохе. Затруднения глотания и дыхания — наиболее типичные проявления заболевания.

Осмотр обычно выявляет выраженный отек мягкого неба на стороне поражения, асимметрию зева, выбухание передней дужки на стороне поражения, флюктуацию там же. При заглоточном абсцессе характерно выбухание задней стенки глотки. Обычно отмечают реактивные изменения со стороны регионарных лимфатических узлов в виде их увеличения и резкой болезненности.

Диагностика

Диагностика основана на визуальной оценке клинических проявлений, включая обязательный осмотр отоларинголога.

Лабораторная диагностика

Анализ периферической крови имеет значение для диагностики острого тонзиллофарингита, вызванного вирусом Эпштейна–

Барр. Появление мононуклеаров на 2-й неделе заболевания свидетельствует в пользу заболевания Эпштейна–Барр.

С целью этиологической диагностики проводят бактериологическое исследование мазков из зева. Чувствительность и специфичность этого теста высока (90 и 95% соответственно). Для выявления микоплазменной и хламидийной этиологии заболевания используют определение в мазках из зева микоплазменного антигена иммунофлуоресцентным методом и методом ПЦР (также в мазках из зева).

Для определения вирусных антигенов используют реакцию иммунофлуоресценции и ПЦР-диагностику в мазках со слизистой оболочки зева. С этой же целью проводится ПЦР-диагностика и обнаружение повышенного титра антител к вирусу Эпштейна–Барр методом иммуноферментного анализа.

Инструментальные методы

В тяжелых и осложненных случаях проводят фарингоскопию.

Дифференциальная диагностика

Исключают заболевания, при которых поражение глотки — одно из клинических проявлений общей болезни: дифтерии, скарлатины, туляремии, брюшного тифа, инфекционного мононуклеоза, ВИЧ-инфекции. При этом в дифференциальной диагностике большую роль играют эпидемиологический анамнез, клинические особенности и данные бактериологических, серологических и других исследований, уточняющих этиологию заболевания.

Затем проводят дифференциальную диагностику между стрептококковым и вирусным поражением. Основную роль играют эпидемиологический анамнез, клинические особенности и данные бактериологических, серологических и вирусологических исследований.

Пример формулировки диагноза

Острый тонзиллит стрептококковой этиологии, нетяжелый. Острый тонзиллофарингит, нетяжелый. Острый тонзиллофарингит, тяжелый, осложненный паратонзиллитом.

Лечение

Показания к госпитализации

- Тяжесть заболевания ребенка: гипертермия, выраженная интоксикация, нарушение дыхания, подозрение на системное инфекционное заболевание (дифтерия, тяжелая скарлатина, туляремия, ВИЧ-инфекция и т.д.).
- Развитие осложнения острого тонзиллита и фарингита: паратонзиллит или заглоточный абсцесс.

Немедикаментозное лечение

Больному показан постельный режим в остром периоде заболевания в среднем на 5–7 дней. Диета обычная. Показано полоскание горла 1–2% раствором люголя♠, 1–2% раствором гексэтидина (гексорала♠) и др., теплое питье (молоко с «Боржоми», молоко с содой — $^1/_2$ чайной ложки соды на 1 стакан молока, молоко с вареным инжиром и т.д.).

Медикаментозное лечение

Основные направления — противовоспалительная, антибактериальная или противовирусная терапия. По показаниям проводят жаропонижающую и противокашлевую терапии (см. «острый ринофарингит»).

Вирусный тонзиллит/тонзиллофарингит. Системная антибактериальная терапия при вирусных тонзиллитах/тонзиллофарингитах не показана. Но часто болеющим детям старше 2,5 лет назначают растительный антибактериальный препарат местного действия фузафунгин (биопарокс♠), который используют в аэрозоле по 4 впрыскивания в рот в течение 7 дней, нестероидное противовоспалительное средство бензидамин (тантум верде♠) или местный антисептик, содержащий гексэтидин (гексорал♠), амбазон (фарингосепт♠) или смесь лизатов бактерий (имудон♠). Тантум верде♠, дозированный спрей, применяют по 4 дозы каждые 1,5–3 ч, детям младше 6 лет — по 1 дозе на каждые 4 кг массы тела. Гексэтидин назначают в аэрозоле по 1 впрыскиванию в рот 3–4 раза в день. Амбазон и смесь лизатов используют по 1 таблетке 3 раза в сутки. Назначают также адаптогены, представляющие собой фитопрепараты, например тонзилгон Н♠. Тонзилгон Н♠ выпускают в виде капель во флаконе по 100 мл для приема внутрь, а также в виде драже для детей с 6 лет.

Острый стрептококковый тонзиллит/тонзиллофарингит и фарингит, наоборот, включает обязательную антибактериальную терапию системными антибиотиками во избежание развития таких тяжелых осложнений, как ГН и ревматическая лихорадка.

- ЛС выбора — феноксиметилпенициллин внутрь по 50–100 мг/кг в сутки в 3 приема в течение 10 дней.
- Часто болеющим детям рекомендован амоксициллин внутрь 25–50 мг/кг в сутки в 2 приема или амоксициллин + клавулановая кислота внутрь по 0,625 г 3 раза в сутки или по 1 г 2 раза в сутки в течение 7–10 сут.
- При непереносимости пенициллинов назначают одно из следующих ЛС:
  - макролиды [азитромицин (сумамед♠) 12 мг/кг в сутки 5 дней, курсовая доза 60 мг/кг]. См. раздел «Острый ринофарингит»;
  - цефалексин внутрь детям до 12 лет 25–50 мг/кг в сутки в 3–4 введения, детям старше 12 лет по 1 г в 2–3 приема;

  - цефадроксил® внутрь по 30 мг/кг 2 раза в сутки детям до 12 лет, детям старше 12 лет по 1 г в 2 приема в течение 7–10 сут.
- При непереносимости β-лактамов и макролидов назначают линкозамины (линкомицин). Его назначают внутрь по 60 мг/кг в 3 введения.

При микоплазменной и хламидийной этиологии тонзиллита и фарингита тоже показана системная антибактериальная терапия, но препараты выбора — макролиды (см. раздел «Острый ринофарингит»).

Хирургической лечение

Не показано, за исключением осложнений — паратонзиллита и заглоточного абсцесса. В этом случае ребенка госпитализируют в отоларингологическое отделение, где ему вскрывают абсцессы, при рецидивировании паратонзиллярных абсцессов показана тонзиллэктомия.

Прогноз

Благоприятный.

ОСТРЫЙ СИНУСИТ

Острый синусит — острое воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух.

Коды по МКБ-10

- J01. Острый синусит.
  - J01.0. Острый верхнечелюстной синусит.
  - J01.1. Острый фронтальный синусит.
  - J01.2. Острый этмоидальный синусит.
  - J01.3. Острый сфеноидальный синусит.
  - J01.4. Острый пансинусит.
  - J01.5. Другой острый синусит.
  - J01.6. Острый синусит неуточненный.

Эпидемиология

Острые синуситы составляют 30–35% всех случаев инфекций верхних дыхательных путей.

Классификация

Синуситы классифицируют по длительности заболевания, характеру воспаления, локализации процесса и тяжести течения.

Выделяют острые и рецидивирующие синуситы. К острым синуситам относят заболевания длительностью до 3 мес. Если острый синусит повторяется 2–4 раза в году, принято говорить о рецидивирующем синусите.

Острые синуситы могут быть катаральными и гнойными. Кроме того, острые синуситы различают в зависимости от локализации воспалительного процесса. Выделяют острый гайморит (острый верхнечелюстной синусит), острый фронтит (острый фронтальный синусит), острый этмоидит (острый этмоидальный синусит), острый сфеноидит (острый сфеноидальный синусит), пансинусит.

Этиология

У новорожденных и детей 1-го полугодия жизни ведущую роль играет золотистый и эпидермальный стафилококк. Второе по частоте место занимают кишечная палочка и клебсиелла и пиогенный стрептококк.

Роль пневмококка, гемофильной палочки как причины острого синусита постепенно возрастает после 1 года жизни, и после 2–3 лет они лидируют в качестве возбудителей острого синусита: пневмококки до 40% случаев, нетипируемая гемофильная палочка до 10–12%, несколько меньшую роль играют золотистый и эпидермальный стафилококк, *Moraxella catarrhalis* и пиогенный стрептококк.

В возрасте от 6–7 мес и до 4–5 лет в этиологии острого синусита немалую роль играют респираторные вирусы.

Клиническая картина

У новорожденных и грудных детей заболевание в виде этмоидита развивается стремительно и протекает тяжело. Отмечают превалирование общих симптомов: резкое ухудшение состояния, гипертермия, беспокойство ребенка, срыгивания, рвота. У ребенка нарушается носовое дыхание, и как следствие — отказ от еды. Кроме того, отмечают одышку, особенно в положении ребенка лежа, и появление отечности в области угла глазницы, выделения из носа. К концу 1-х — на 2-е сутки заболевания отмечают отек глазницы, глаз закрыт или полузакрыт, появляются слезотечение и гиперемия.

Риноскопическая картина в первые 2 сут заболевания характеризуется гиперемией и отеком слизистой оболочки, затрудняющими осмотр. Позже, на 3–6-е сутки болезни, возникает пролабирование латеральной стенки носа, сужение ходов, появляется вязкое гнойное отделяемое, которое стекает по задней стенке глотки. В это время характерно появление грубого, «трахеального» кашля, который усиливается в положении лежа на спине и обусловлен затеканием отделяемого носовых ходов в глотку и гортань — так называемый *drip*-синдром.

У детей старшего возраста гайморит, фронтит и сфингоидит обычно развиваются на 5–6-е сутки ОРЗ, острого ринофарингита. Вновь повышается температура, ухудшается общее состояние, вновь появляется заложенность носа, затрудняется носовое дыхание, если отделяемое из носа есть, то оно приобретает слизисто-гнойный или гнойный характер, становится вязким, тягучим, плохо удаляемым. Дети жалуются на боль в ушах, в области верхней челюсти, в области лба. Особенно характерна боль, когда отделяемого почти нет, есть только резкая заложенность носа, т.е. когда обтурируются носовые ходы за счет отека. В этот период характерна боль при постукивании по проекциям носовых пазух. Характерно также появление грубого кашля, который усиливается в положении больного лежа на спине (*drip*-синдром).

На 3–5-е сутки заболевания возможно развитие **осложнений** за счет распространения гнойно-воспалительного процесса на надкостницу с образованием субпериостального абсцесса, свища дна полости носа, альвеолярного и лобного отростка верхней челюсти при этмоидите, развития флегмоны или абсцесса тканей орбиты при гайморите и этмоидите. Возможно развитие сепсиса, гнойного менингита, абсцесса лобной доли мозга (при фронтите), тромбоза пещеристой пазухи (при сфингоидите).

Диагностика

Лабораторная диагностика

Анализ периферической крови производят при тяжелом течении острого синусита и пансинусите. Характерны лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, небольшое увеличение скорости оседания эритроцитов.

Инструментальные методы

Эндоскопия придаточных полостей носа позволяет уточнить диагноз и локализацию процесса, однако у детей грудного и раннего возраста такое исследование весьма затруднительно. Широко используют **рентгенографию придаточных полостей носа**. При этом выявляют снижение аэрации пазух, утолщение стенок, экссудат в полостях. В настоящее время активно внедряют методы **ультразвукового сканирования** и **томографии полостей носа**, которые дают более полную информацию.

Дифференциальная диагностика

Как правило, необходима дифференциальная диагностика острых синуситов по локализации процесса в той или иной пазухе носа.

Пример формулировки диагноза

Острый гнойный этмоидит. Острый катаральный гайморит. Острый гнойный гайморит.

Лечение

Показания к госпитализации

При катаральном остром синусите необходимости в госпитализации нет. При остром гнойном этмоидите или гайморoэтмоидите у ребенка грудного возраста и ребенка до 2–2,5 года госпитализация показана из-за высокого риска внутричерепных и общих (сепсис) осложнений, необходимости парентерального введения антибиотиков и эндоскопических вмешательств. При остром гнойном гайморите, фронтите необходимость в госпитализации определяется в каждом отдельном случае и зависит от тяжести процесса и отягощающих преморбидных факторов. Острый пансинусит — повод к обязательной госпитализации.

Медикаментозное лечение

Необходимо прежде всего обеспечить отток из придаточных пазух носа. Для этого, особенно при катаральном синусите, используют **интраназальные деконгестанты** (см. раздел «Острый ринофарингит»). Кроме того, при катаральном синусите показаны местные **антибактериальные** или **антисептические препараты**. С этой целью применяют у детей старше 2,5 года фузафунгин (биопарокс♠) в спрее по 2–4 впрыскивания 4 раза в день в каждую половину носа в течение 5–7 сут или гексэтидин (гексорал♠) в спрее по 1–2 впрыскивания в каждую половину носа 3 раза в сутки также в течение 5–7 дней. Детям младше 2,5 лет назначают гексорал♠ в каплях по 1–2 капли 3–4 раза в день в каждую половину носа в течение 7–10 дней.

Наряду с местными антибактериальными препаратами при катаральном синусите показаны **мукорегуляторы** или **муколитики** типа ацетилцистеина. К мукорегуляторам относится карбоцистеин (флюдитек♠, бронкатар⊗, мукопронт⊗, мукодин⊗ и др.).

Мукорегуляторы и муколитики применяют по следующим схемам:

- Ацетилцистеин:
  - до 2 лет: по 100 мг 2 раза в сутки внутрь;
  - от 2 до 6 лет: по 100 мг 3 раза в сутки внутрь;
  - старше 6 лет: 200 мг 3 раза в сутки или АЦЦ Лонг♠ 1 раз на ночь внутрь.
- Карбоцистеин:
  - до 2 лет: 2% сироп по 1 чайной ложке (5 мл) 1 раз в сутки или по $^1/_2$ чайной ложки 2 раза в сутки;
  - от 2 до 5 лет: 2% сироп по 1 чайной ложке 2 раза в сутки;
  - старше 5 лет: 2% сироп по 1 чайной ложке 3 раза в сутки.

При катаральном и катарально-гнойном остром синусите назначают **адаптогены**, в частности синупрет♠ в виде капель для приема внутрь: детям от 2 до 6 лет по 15 капель 3 раза в день, детям от 6 лет и старше по 25 капель или по 1 драже 3 раза в день.

Отсутствие клинического эффекта от проводимой терапии в течение 5 сут и/или при наличии выраженных или нарастающих рентгенологических или ультразвуковых изменений в полостях околоносовых пазух служит показанием к назначению **системных антибиотиков**. Детям 1-го полугодия жизни препараты назначают парентерально, детям старше способ введения антибиотика определяется в зависимости от тяжести процесса (табл. 37.7, 37.8).

Таблица 37.7. Выбор системных антибиотиков при остром гнойном синусите у детей

Заболевание	Возможный возбудитель	Препарат выбора	Альтернативная терапия
Острый гнойный этмоидит	Стафилококки. Кишечная палочка. Клебсиелла. Гемофильная палочка	Оксациллин в сочетании с аминогликозидами. Амоксициллин + клавулановая кислота. Цефуроксим аксетил[ю] или цефуроксим натрия[▲]	Цефтриаксон. Цефотаксим. Ванкомицин. Азитромицин
Острый гнойный гайморит, фронтит, сфеноидит	Пневмококки. Гемофильная палочка. Моракселла катарралис	Амоксициллин. Амоксициллин + клавулановая кислота	Цефтриаксон. Цефотаксим. Линкозамиды. Азитромицин
Острый пансинусит	Пневмококки. Гемофильная палочка. Стафилококки. Энтеробактерии	Цефтриаксон. Цефотаксим	Цефепим. Карбапенемы. Ванкомицин. Азитромицин. Детям до 12 лет 10 мг/кг в 1 сутки, затем 5 мг/кг в сутки в течение 4 дней или 10 мг/кг в сутки в течение 3 дней. Детям старше 12 лет 500 мг в 1 сутки, затем 250 мг в течение 4 дней или 500 мг в сутки в течение 3 дней.

Длительность антибактериальной терапии в среднем составляет 7–10 сут.

Кроме системных антибиотиков, при остром гнойном синусите назначают интраназальные деконгестанты (см. раздел «Острый ринофарингит») и муколитики (см. выше).

Хирургическое лечение

При острых гнойных процессах показаны пункции гайморовых пазух, трепанопункции лобных пазух с введением антибиотиков, при осложнениях — вскрытие клеток решетчатого лабиринта, вплоть до радикальных операций.

Прогноз

В целом благоприятный при своевременно начатом лечении.

Таблица 37.8. Дозы антибиотиков, используемых при остром гнойном синусите, их пути введения и кратность введения

Антибиотик	Дозы	Пути введения	Кратность введения
Пенициллин и его производные			
Амоксициллин	Для детей до 12 лет 25–50 мг/кг. Для детей старше 12 лет 0,25–0,5 г каждые 8 ч	Перорально	3 раза в сутки
Амоксициллин + клавулановая кислота	Для детей до 12 лет 20–40 мг/кг (по амоксициллину). Для детей старше 12 лет при нетяжелой пневмонии по 0,625 г каждые 8 ч или по 1 г каждые 12 ч	Перорально	2–3 раза в сутки
Амоксициллин + клавулановая кислота	Для детей до 12 лет 30 мг/кг (по амоксициллину). Для детей старше 12 лет 1,2 г каждые 8 или 6 ч	В/в	2–3 раза в сутки
Оксациллин	Для детей до 12 лет 40 мг/кг. Для детей старше 12 лет 4–6 г/сут	В/в, в/м	4 раза в сутки
Цефалоспорины I и II поколений			
Цефуроксим натрия♠	Для детей до 12 лет 50–100 мг/кг. Для детей старше 12 лет 0,75–1,5 г каждые 8 ч	В/в, в/м	3 раза в сутки
Цефуроксим аксетил℘	Для детей до 12 лет 20–30 мг/кг. Для детей старше 12 лет 0,25–0,5 г каждые 12 ч	Перорально	2 раза в сутки
Цефалоспорины III поколения			
Цефотаксим	Для детей до 12 лет 50–100 мг/кг. Для детей старше 12 лет 2 г каждые 8 ч	В/в, в/м	3 раза в сутки
Цефтриаксон	Для детей до 12 лет 50–75 мг/кг. Для детей старше 12 лет 1–2 г	В/в, в/м	1 раз в сутки
Цефалоспорины IV поколения			
Цефепим	Для детей до 12 лет 100–150 мг/кг. Для детей старше 12 лет 1–2 г каждые 12 ч	В/в	3 раза в сутки
Карбапенемы			
Имипенем	Для детей до 12 лет 30–60 мг/кг. Для детей старше 12 лет 0,5 г каждые 6 ч	В/в, в/м	4 раза в сутки
Меропенем	Для детей до 12 лет 30–60 мг/кг. Для детей старше 12 лет 1 г каждые 8 ч	В/в, в/м	3 раза в сутки
Гликопептиды			
Ванкомицин	Для детей до 12 лет 40 мг/кг. Для детей старше 12 лет 1 г каждые 12 ч	В/в, в/м	3–4 раза в сутки
Аминогликозиды			
Гентамицин	5 мг/кг	В/в, в/м	2 раза в сутки
Амикацин	15–30 мг/кг	В/в, в/м	2 раза в сутки
Нетилмицин	5 мг/кг	В/в, в/м	2 раза в сутки

Таблица 37.8. *Окончание*

Антибиотик	Дозы	Пути введения	Кратность введения
Линкозамиды			
Линкомицин	Для детей младше 12 лет 60 мг/кг. Для детей старше 12 лет 1–1,5 г каждые 12 ч	Перорально	2–3 раза в сутки
Линкомицин	Для детей младше 12 лет 30–50 мг/кг. Для детей старше 12 лет 0,5–0,6 г каждые 12 ч	В/в, в/м	2 раза в сутки
Клиндамицин	Для детей младше 12 лет 15 мг/кг. Для детей старше 12 лет 0,3 г каждые 8 ч	В/в, в/м	3 раза в сутки
Макролиды			
Азитромицин	Детям до 12 лет 10 мг/кг в 1-е сутки, затем 5 мг/кг в сутки в течение 4 дней или 10 мг/кг в сутки в течение 3 дней. Детям старше 12 лет 500 мг в 1-е сутки, затем 250 мг в сутки в течение 4 дней или 500 мг в сутки в течение 3 дней	Перорально	1 раз в сутки

ОСТРЫЙ ЛАРИНГИТ

Острый ларингит и ларинготрахеит — острое воспаление слизистой оболочки гортани и трахеи.

Острый стенозирующий ларингит — ларингит с воспалительным отеком слизистой оболочки и подслизистой ткани подсвязочной области гортани, в результате чего образуется сужение просвета гортани или гортани и трахеи.

Коды по МКБ-10

- J04. Острый ларингит и трахеит.
  - J04.0. Острый ларингит.
  - J04.4. Острый ларинготрахеит.
  - J05.0. Острый обструктивный ларингит (круп).

Эпидемиология

Наиболее высокая заболеваемость острым ларингитом отмечена у детей в возрасте от 6 мес до 2 лет (у 34% детей с ОРЗ).

Классификация

Острый ларингит делят по этиологии на вирусный и бактериальный, по стадии стеноза гортани — на компенсированный ла-

рингит, субкомпенсированный, декомпенсированный и ларингит в терминальной стадии. Кроме того, по характеру течения выделяют неосложненный и осложненный ларингит, а также рецидивирующий ларингит и нисходящий. Последний бывает при дифтерийном ларингите, когда воспалительный процесс распространяется на слизистую оболочку трахеи, бронхов и бронхиол.

Этиология

Этиология острого ларингита преимущественно вирусная. Ведущую этиологическую роль играют вирусы парагриппа, далее следуют РС-вирусы, вирусы гриппа, в основном типа В, аденовирусы. Реже — вирусы простого герпеса и кори. Бактериальная инфекция играет меньшую роль в этиологии острого ларингита, но, как правило, приводит к более тяжелому течению. Основной возбудитель — гемофильная палочка (тип b), но может быть и стафилококк, стрептококк группы А, пневмококк. В прежние годы основным возбудителем была палочка дифтерии, в настоящее время ставшая редкостью.

Клиническая картина

Острый ларингит обычно развивается на 2–3-е сутки острой инфекции верхних дыхательных путей и характеризуется осиплостью голоса. При остром ларинготрахеите присоединяется звонкий «лающий» кашель. В легких — проводные сухие свистящие хрипы, выслушиваются они преимущественно на вдохе.

Острый стенозирующий ларингит характеризует триада симптомов — осиплость голоса, звонкий «лающий» кашель и шумное дыхание — стридор гортани, который проявляется в основном инспираторной одышкой. Кроме того, могут выслушиваться сухие свистящие хрипы, преимущественно на вдохе. Клинически выделяют 4 степени стеноза гортани.

- I степень (компенсированная) характеризуется инспираторной одышкой при беспокойстве ребенка, «лающим» сухим кашлем. Аускультативно отмечают удлинение вдоха, единичные проводные свистящие хрипы в легких.
- II степень (субкомпенсированная) характеризуется появлением шумного дыхания, инспираторной одышки в покое с втяжением межреберий и яремной ямки, осиплостью голоса, «лающим» кашлем. В легких выслушивают рассеянные проводные сухие хрипы, в основном на вдохе. Характерно появление периорального цианоза, тахикардии. Ребенок возбужден, отмечают двигательное беспокойство, нарушение сна.
- III степень стеноза гортани (декомпенсированная) характеризуется грубым «лающим» кашлем, дисфонией, выраженной инспираторной одышкой, втяжением межреберий, яремной ямки и эпигастральной области при дыхании, по-

явлением парадоксального дыхания. В прогностически неблагоприятных случаях одышка приобретает смешанный характер. Характерна тахикардия, частый нитевидный пульс, выпадающий на вдохе, общий цианоз, спутанность сознания. Аускультативно выслушивают разнокалиберные влажные и сухие хрипы, как на вдохе, так и на выдохе, определяют приглушение тонов сердца.

- IV степень (терминальная) характеризуется спутанностью сознания, гипоксической комой, судорогами. Дыхание поверхностное, аритмичное. Стридор и грубый «лающий» кашель исчезают. Нарастает брадикардия, снижается АД.

Стенозирующий острый ларингит II–III и III степени тяжести вирусного генеза имеет склонность к развитию бактериального воспаления с образованием фибринозных, фибринозно-гнойных пленок, распространению воспаления в нижние отделы дыхательных путей с развитием гнойного ларинготрахеита, бронхита и пневмонии.

Диагностика

Лабораторная диагностика

При остром простом ларингите необходимости в лабораторном исследовании нет.

При стенозирующем ларингите определяют кислотно-основное состояние крови и проводят анализ периферической крови.

- Кислотно-основное состояние крови в I стадии бывает без выраженных изменений.
- Во II стадии парциальное давление кислорода в крови умеренно снижено, парциальное давление углекислоты не изменено.
- В III стадии парциальное давление кислорода снижено, давление углекислоты повышено, отмечают респираторный или смешанный ацидоз. Происходит снижение сатурации кислорода.
- В IV стадии (терминальной) отмечают выраженный ацидоз. Сатурация кислорода резко снижена.

В анализе периферической крови в I–II стадиях при вирусной этиологии стенозирующего ларингита отмечают нормальный или слегка сниженный лейкоцитоз и лимфоцитоз. В III стадии стенозирующего ларингита появляется тенденция к лейкоцитозу, нейтрофилезу и сдвигу формулы влево.

Для расшифровки этиологии используют методы серологической диагностики с определением специфических антител (IgG и IgM) к различным вирусам и бактериям и метод ПЦР при условии раннего взятия материала из ротоглотки для идентификации широкого спектра респираторных вирусов. В случаях затяжного течения, при неэффективности обычных методов терапии, может возникнуть необходимость в идентификации микоплазменной, хламидийной или других инфекций (ПЦР-диагностика мазков

из зева и/или носа и посев отделяемого из зева и носа на среду Сабуро для выявления микозов).

Инструментальные методы

При стенозирующем ларингите основное исследование — прямая ларингоскопия.

- I стадия стеноза гортани — гиперемия и небольшой отек слизистой оболочки гортани.
- II стадия — отек и инфильтративные изменения слизистой оболочки гортани, сужение диаметра просвета гортани до 50% от нормы.
- III стадия — инфильтративные и фибринозно-гнойные изменения слизистой оболочки гортани. На слизистой оболочке гортани выявляют участки кровоизлияний. В просвете гортани возможны гнойные корки, вязкая слизь, слизисто-гнойные тяжи. Сужение просвета гортани на $^2/_3$ от нормы.
- IV стадия — сужение просвета гортани более чем на $^2/_3$ от нормы.

Рентгенография грудной клетки, околоносовых пазух, органов шеи играет вспомогательную роль при проведении дифференциальной диагностики или подозрении на развитие осложнений (пневмонии).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят, в первую очередь, между вирусным или бактериальным генезом острого стенозирующего ларингита с **дифтерией гортани**, для которой характерно медленное постепенное нарастание клинической картины обструкции, дисфония, переход процесса на близлежащие ткани, увеличение шейных лимфатических узлов. Решающее значение имеет бактериологическое исследование.

Инородное тело гортани и трахеи — наиболее частая причина асфиксии у маленьких детей. Характерно, что признаки удушья и кашель возникают внезапно, днем, во время еды или игры ребенка. Ребенок испуган, беспокоен. При прямой ларингоскопии выявляют инородное тело.

Запущенный заглоточный абсцесс тоже иногда приходится дифференцировать с острым стенозирующим ларингитом. В отличие от последнего он характеризуется постепенным наступлением затрудненного дыхания на фоне выраженной интоксикации и нередко выраженной лихорадки. Характерны гнусавость голоса, вынужденная поза с откинутой кзади головой, а при осмотре зева отмечают выбухание задней стенки глотки.

И, наконец, дифференциальную диагностику проводят с острым **эпиглоттитом** — воспалением надгортанника и окружающих его тканей гортани и глотки. Эпиглоттит характеризуется быстро нарастающими симптомами затрудненного дыхания за счет отека надгортанника и черпалонадгортанных складок.

Характерны нестерпимая боль в горле, чувство удушья, сдавленный голос и высокая температура тела. Наблюдают слюнотечение, дисфагию, инспираторную одышку, шумное дыхание. При осмотре зева видны отек и гиперемия надгортанника, язык смещен кпереди, отечен, выражен отек тканей глотки.

Пример формулировки диагноза

Острый ларингит, нетяжелый. Острый стенозирующий ларингит, субкомпенсированная стадия, неосложненная.

Лечение

Показания к госпитализации

При остром ларингите и ларинготрахеите без стеноза гортани госпитализации не требуется.

При стенозирующем ларингите в стадии компенсации или субкомпенсации дети должны быть госпитализированы.

Немедикаментозное лечение

При **остром ларингите** необходимо поить больного ребенка теплым щелочным питьем (молоко с содой: $^1/_2$ чайной ложки соды на 1 стакан молока, молоко с минеральной водой «Боржоми»).

При **стенозирующем остром ларингите** на догоспитальном этапе необходимо успокоить ребенка и соблюдать обстановку, исключающую отрицательные эмоции. До приезда машины «скорой помощи» необходимо обеспечить доступ свежего воздуха в помещение, где находится ребенок. Температура в помещении должна быть 18–20 °С. Необходимо увлажнить воздух в комнате, где находится ребенок (использование влажных простыней, бытового увлажнителя воздуха), или поместить ребенка в ванную комнату, наполнив ее водяным паром, хорошо в это же время сделать ребенку теплые ванночки для рук и ног. Дать больному теплое щелочное питье (молоко с содой — $^1/_2$ чайной ложки соды на 1 стакан молока, молоко с минеральной водой).

Медикаментозное лечение

При остром вирусном ларингите, ларинготрахеите, не сопровождающемся стенозом гортани, показана **противовоспалительная терапия** фенспиридом (эреспалом♠) и у детей старше 2,5 лет **противовоспалительная** и **бактерицидная терапия** фузафунгином (биопароксом♠). При аллергическом анамнезе у ребенка или атопии показаны **антигистаминные ЛС**, чтобы предупредить развитие стеноза гортани. Из симптоматических средств показаны **жаропонижающие** по показаниям и **противокашлевые препараты обволакивающего действия** и **муколитики** (см. раздел «Острый синусит»).

При развитии у больного ребенка I стадии стенозирующего ларингита показано назначение фенспирида (эреспала♠). Детям старше 2,5 лет назначают с бактерицидной и противовоспалительной целью фузафунгин (биопарокс♠). По поводу «лающего» кашля назначают муколитики, которые вводят преимущественно ингаляционным путем через небулайзер, но можно (при отсутствии небулайзера) и внутрь.

- Ацетилцистеин:
  — ингаляции — 150–300 мг на ингаляцию;
  — до 2 лет: 100 мг 2 раза в сутки внутрь;
  — от 2 до 6 лет: 100 мг 3 раза в сутки внутрь;
  — старше 6 лет: 200 мг 3 раза в сутки или АЦЦ Лонг♠ 1 раз на ночь внутрь.
- Амброксол:
  — ингаляции — 2 мл раствора на ингаляцию;
  — до 2 лет: сироп 7,5 мг 2 раза в сутки внутрь;
  — от 2 до 5 лет: сироп 7,5 мг 2–3 раза в сутки внутрь;
  — от 5 до 12 лет: сироп 15 мг 2–3 раза в сутки внутрь;
  — старше 12 лет: 1 капсула (30 мг) 2–3 раза в сутки внутрь.

Учитывая роль аллергического компонента в патогенезе стенозирующего ларингита, назначают **антигистаминные средства I поколения**: диметинден (фенистил♠), хлоропирамин (супрастин♠) или **II поколения**: цетиризин (зиртек♠), лоратадин (кларитин♠).

- Диметинден (фенистил♠) в каплях назначают в течение 7–14 сут:
  — детям старше 1 мес и до года по 3–10 капель 3 раза в сутки;
  — детям 1–3 лет по 10–15 капель 3 раза в сутки;
  — детям старше 3 лет по 15–20 капель 3 раза в сутки.
- Хлоропирамин (супрастин♠) назначают внутрь в течение 7–14 сут:
  — детям 1–12 мес по 6,25 мг 2–3 раза в сутки;
  — детям 2–6 лет по 8,33 мг 2–3 раза в сутки.
- Цетиризин (зиртек♠) назначают внутрь детям от 6 мес до 2 лет по 2,5 мг 1–2 раза в сутки.
- Лоратадин (кларитин♠) назначают внутрь детям массой тела менее 30 кг по 5 мг 1 раз в сутки в течение 14 сут и более.

При гипертермии назначают **жаропонижающие средства** (см. раздел «Острый ринофарингит»).

При I–IV стадиях стенозирующего ларингита применяют **ГК**, которые становятся препаратами выбора в этих ситуациях. Наиболее целесообразно ингаляционное введение ГК через небулайзер: флутиказон ингаляционно 100–200 мкг 2 раза в сутки или будесонид в суспензии 0,5–1–2 мг ингаляционно до 2–3 раз в сутки. Можно применять также преднизолон внутрь из расчета 1–2 мг/кг или в/м дексаметазон 0,4–0,6 мг/кг. Остальные назначения те же, что при I стадии.

Для этиотропного лечения вирусного стенозирующего ларингита в тяжелых случаях показан **препарат рекомбинантного действия** интерферон альфа-2 (виферон♠) по 1 свече ректально 2 раза в сутки в течение 5 дней, потом через 2 сут (на 3-й день) по 1 свече 2 раза в сутки. Таких курсов должно быть 3–4 (см. раздел «Острый ринофарингит»).

При остром ларингите и остром стенозирующем ларингите, обусловленным вирусами гриппа А и В, особенно А, можно применять у детей старше года римантадин или тамифлю♠ в первые 2 сут в начале болезни (см. раздел «Острый ринофарингит»).

Показанием к применению **антибиотиков** при вирусном стенозирующем ларингите служат бактериальные осложнения. Применение антибиотиков также оправдано при бактериальной этиологии стенозирующего ларингита. Показания к назначению системных антибиотиков:

- слизисто-гнойный или гнойный характер мокроты, если она есть;
- обнаружение гнойных и фибринозно-гнойных наложений на слизистой оболочке при ларингоскопии;
- затяжное течение заболевания и его рецидивирование.

При выборе антибиотиков предпочтение отдают **цефалоспоринам III** и **IV поколений**: цефтриаксону, цефотаксиму, цефепиму (см. раздел «Острый синусит»). При III–IV стадиях стенозирующих ларингитов применяют также карбапенемы (имипенем, меропенем).

При затяжном течении стенозирующего ларингита и рецидивирующем стенозирующем ларингите следует исключать хламидийную этиологию инфекции и применять макролиды (азитромицин, кларитромицин, джозамицин, рокситромицин, спирамицин и др.) (см. раздел «Острый ринофарингит»).

При рецидивирующем стенозирующем ларингите применяют рекомбинантный интерферон альфа-2 (виферон♠) в свечах, по 1 свече 2 раза в день в течение 5–7 сут, затем по 1 свече 2 раза в 3 дня в течение не менее 1–2 мес. Кроме того, при рецидивирующем стенозирующем ларингите в периоде реконвалесценции для предупреждения формирования гиперчувствительности слизистой оболочки гортани и бронхов необходима длительная в течение 1–2 мес гипосенсибилизирующая терапия **блокаторами H_1-гистаминовых рецепторов** лоратадином или цетиризином.

Хирургическое лечение

При асфиксии показаны интубация трахеи и трахеостомия.

Прогноз

Прогноз при остром ларингите, ларинготрахеите благоприятный. При стенозирующем ларингите благоприятный при рано начатом лечении. При поздно начатом лечении, особенно в терминальной стадии, возможен летальный исход.

Глава 38

Бронхиты

Бронхит — воспаление слизистой оболочки бронхов различной, чаще всего вирусной этиологии, включает бронхиолит (поражения мелких бронхиол) и трахеит или трахеобронхит (поражение трахеи).

Код по МКБ-10

- J20. Острый бронхит.

Этиология и эпидемиология

Острый бронхит — самая частая форма поражения нижних дыхательных путей у детей (75–250 на 1000 детей в год, чаще в грудном и раннем возрасте), в большинстве своем — проявление ОРВИ. В возрасте до 2 лет чаще вызывается РС-вирусом, риновирусами и вирусами парагриппа, протекая с выраженными явлениями обструкции с пиком заболеваемости в холодное время года. Бронхиты, вызванные *Mycoplasma pneumoniae*, учащаются в конце лета и осенью, на их долю, как и на долю бронхитов, вызванных хламидийной инфекцией (*Chlamidophila pneumonia*), приходится 2–5% всех бронхитов.

В мокроте детей с бронхитом (как, впрочем, и при любой ОРВИ) увеличивается плотность условно-патогенной флоры, в основном бескапсульной *H. influenzae* и *S. pneumoniae*, однако это не говорит об их этиологической роли и не дает основания для использования антибиотиков, неэффективность которых доказана большим числом работ. Бактериальные бронхиты развиваются при грубых нарушениях мукоцилиарного клиренса вследствие аспирации пищи или инородного тела, привычной аспирации пищи, стеноза гортани, интубации и трахеостомы, их вызывает как кокковая, так и грамотрицательная кишечная флора.

У части детей бронхиты повторяются несколько раз в год на фоне ОРВИ; основанием для диагноза «рецидивирующий бронхит (РБ)» или «рецидивирующий обструктивный бронхит (РОБ)» является наличие таких факторов, как аллергия, бронхиальная гиперреактивность (БГР), дисплазия соединительной ткани (синдром Элерса–Данло), загрязнение внутрижилищного воздуха (курение) или промышленного загрязнения атмосферы.

Рецидивирующими бронхитами страдают 45% часто болеющих детей, из них у 70–80% наблюдается обструктивная форма.

Профилактика

Ежегодные прививки от гриппа, борьба с пассивным курением. Закаливание и занятия лечебной физкультурой снижают БГР. Для жителей крупных городов хорошим профилактическим эффектом обладает длительное (2–3 мес) проживание за городом на свежем воздухе, что также сопровождается снижением БГР. У детей с очагами в ЛОР-органах показана их консервативная санация; хирургическая санация должна проводиться только по строгим показаниям. Для профилактики ОРВИ у больных с РБ и РОБ, в том числе с проявлениями аллергии, эффективны бактериальные вакцины (ИРС-19, рибомунил и др.).

У детей групп риска во время РС-вирусного сезона показаны 5 ежемесячных инъекций моноклональных антител к РС-вирусу — паливизумаб (синагис♠) по 15 мг/кг.

Клиническая картина

Описание клинических форм, приводимое ниже, соответствует классификации бронхитов, принятой в РФ.

Острый бронхит (**простой**), протекающий без признаков бронхиальной обструкции, развивается на 1–3-е сутки ОРВИ. На фоне субфебрильной температуры при умеренном токсикозе появляется кашель (сухой, через 1–2 сут становится влажным), сухие и влажные крупо- и среднепузырчатые хрипы, изменчивые, но не исчезающие при кашле. Асимметричность хрипов может указывать на пневмонию. Мокрота слизистая, на 2-й неделе может стать зеленоватой из-за примеси продуктов дегидратации фибрина, что не требует назначения антибиотиков. Состояние нормализуется через 2–4 сут, но кашель может сохраняться до 2 нед (при трахеобронхите — до 4–6 нед). Если кашель продолжается более 2 нед при отсутствии хрипов, следует думать (особенно у школьников) о стертой форме коклюша, в раннем возрасте — об инородном теле.

Микоплазменный бронхит (чаще у детей старше 5 лет) протекает с высокой температурой и отличается от вирусного наличием конъюнктивита (без выпота), обилием мелкопузырчатых влажных хрипов, обычно асимметричных, нередко обструктивным синдромом.

Хламидийный бронхит, вызванный *Chlamidophila pheumoniae,* можно заподозрить по сопутствующему фарингиту. Мнение о частоте обструкции и развитии БГР не подтверждается. У детей первых месяцев жизни бронхит может вызывать *Chlamidophila trachomatis* (перинатальная инфекция), он протекает без наруше-

ния общего состояния, иногда приобретая приступообразный характер, но без реприз.

Обструктивные формы бронхита протекают с фебрильной или, чаще, с субфебрильной температурой, обычны кашель, одышка экспираторного типа, тахипноэ 50–70 в минуту. Для обструктивного бронхита характерны свистящие и необильные мелкопузырчатые хрипы, для бронхиолита (обычно первый эпизод) — мелкопузырчатые влажные хрипы, дыхательная недостаточность, развивающиеся на 2–4-е сутки ОРВИ; обструкция достигает максимума за 1–2 дня, исчезая на 7–14-й дни.

Признаками тяжести бронхиолита, часто требующими ИВЛ, являются:

- ослабление дыхательного шума на вдохе;
- сохранение цианоза при дыхании 40% O_2;
- снижение болевой реакции;
- падение PaO_2 <60 мм рт.ст. и/или увеличение $PaCO_2$ > >55 мм рт.ст.

Тяжелое течение РС-вирусной инфекции наблюдается у детей групп риска: недоношенных, с бронхолегочной дисплазией, врожденными пороками сердца, нейро-мышечными заболеваниями.

Прогрессирующее нарастание дыхательной недостаточности (обычно на фоне фебриллитета) может указывать на развитие **облитерирующего бронхиолита**, вызываемого аденовирусами и приводящего к развитию синдрома сверхпрозрачного легкого (Маклеода).

Подозрение на пневмонию при бронхиолите возникает при температуре тела >38 °С более 3 дней, токсикозе, укорочении перкуторного звука, высоком лейкоцитозе.

Рецидивирующий бронхит (простой и обструктивный) наблюдается обычно у часто болеющих детей, у которых часть эпизодов ОРВИ протекает в форме бронхита, обычно с частотой 2–3 раза в год в течение 1–3 лет. Около 80% этих детей имеют положительные кожные пробы и/или повышенный уровень IgE, но сенсибилизация к аэроаллергенам выявляется лишь у 15% детей с РБ и у 30% с РОБ (в сравнении с астмой — у 80%). Более половины больных имеют ту или иную степень БГР.

При РБ не наблюдается нарушений гуморального иммунитета, редко отмечается селективное снижение IgA, роль хронических очагов инфекции в развитии РБ не доказана. У многих детей отмечаются не только признаки соединительнотканной дисплазии (повышенная эластичность кожи и высокая подвижность суставов), но и пролапс митрального клапана.

РОБ диагностируется обычно у детей до 4 лет, эпизоды, в отличие от астматических, не имеют приступообразного характера и не связаны с неинфекционными аллергенами, но при их учащении (более 3 в год) оправдан диагноз «бронхиальная астма».

Аспирационный бронхит — форма РБ у грудных детей вследствие дисфагии. Характерно длительное сохранение хрипов

и/или обструкции; которые усиливаются во время ОРВИ, когда и становятся заметны родителям. Обращают внимание «необъяснимый» кашель во время кормления, особенно в горизонтальном положении, одышка, иногда приступы апноэ. Диагноз решает обнаружение поперхивания во время кормления ребенка, обычно сопровождающегося появлением или повышением обилия хрипов. Во время обострения повышается температура тела, усиливается одышка, в аспирате из бронхов обнаруживают смешанную кишечную флору.

Хронический бронхит — хроническое воспаление бронхов, протекающее с повторными обострениями. У детей практически всегда вторичный на фоне приобретенных (пневмосклероз), врожденных дефектов легких и бронхов (пороки развития, цилиарная дискинезия, муковисцидоз и др.) или иммунодефицита (первичный, ВИЧ-инфекция). Достоверных описаний первичного хронического бронхита в литературе практически нет.

Диагностика

Диагноз бронхита — клинический. В анализе крови при вирусных и микоплазменном бронхитах обычно нет изменений, но иногда увеличивается СОЭ. Показания к рентгенографии:

- подозрение на пневмонию (высокая лихорадка более 3 дней, асимметрия хрипов, лейкоцитоз $>15\times10^9$/л, у детей до 3 мес $>20\times10^9$/л, повышение уровней С-реактивного белка >30 мг/л и прокальцитонина >2 нг/мл);
- инородное тело (анамнез, ослабление дыхания с одной стороны);
- сдавливающий процесс в средостении (упорный металлический кашель).

На рентгенограмме для бронхита типично усиление бронхососудистого рисунка и вздутие легких при отсутствии инфильтративных или очаговых теней. У грудных детей с аспирационным бронхитом часто выявляются изменения в верхних долях (аспирационная пневмония в разных стадиях обратного развития). При облитерирующем бронхиолите выявляются мягкотеневые сливающиеся очаги, чаще односторонние, без четких контуров — «ватное легкое» с картиной воздушной бронхограммы.

Этиологическая расшифровка микоплазменного и хламидийного бронхита имеет существенные ограничения, поскольку нарастание титра антител позволяет поставить лишь ретроспективный диагноз, а специфические IgM-антитела появляются поздно (на 2–3-й неделях), давая в начале болезни ложноотрицательный результат, и могут определяться месяцами (ложноположительный результат). Обнаружение возбудителя методом ПЦР дает достоверную информацию, однако высокая частота носительства этих возбудителей позволяет говорить о наличии инфекции только при соответствующей клинической картине острого бронхита.

Диагноз бронхита, вызванного *C. trachomatis,* подтверждает наличие IgM-антитела в титре ⩾1:8 и/или IgG-антител в титре ⩾1:64 при условии, что титр выше, чем у матери.

При бронхиолите важен контроль сатурации O_2, в тяжелых случаях — P_aO_2 и P_aCO_2. При РОБ показано исследование уровня IgE, выявление скрытого бронхоспазма, при аспирационном бронхите — исключение рефлюкса (рентгенография пищевода с контрастом, pH-метрия пищевода, гастроскопия).

При признаках хронического бронхита ребенок должен обследоваться пульмонологом, в любом случае важно бактериологическое исследование мокроты для подбора антибиотика.

Лечение

Предлагаемые протоколы лечения острых бронхитов включают необходимые и достаточные назначения. Доказательных оснований для применения многочисленных «бронхитных» порошков, микстур и притираний нет. Лечение проводится на дому, в госпитализации нуждаются дети с дыхательной недостаточностью, аспирацией пищи и тяжелой пневмонией.

Поскольку подавляющее большинство острых бронхитов имеют вирусную природу, применение при них антибиотиков без дополнительных показаний является грубой ошибкой. Антибиотики группы макролидов [азитромицин (сумамед♠[1]) по 10 мг/кг в первые сутки, затем по 5 мг/кг в сутки в течение 4 дней; джозамицин по 40 мг/кг 7 дней] оправданы при бронхите, вызванном микоплазмой или хламидиями. Азитромицин (сумамед♠) характеризуется созданием максимальных концентраций антибиотика в инфицированной ткани и наиболее высокой активностью в отношении *M. pneumoniae.* Макролиды снижают температуру тела и уменьшают обилие хрипов.

При любом бронхите показано обильное питье порядка 100 мл/кг в сутки. Противокашлевые средства центрального действия назначают кратковременно (на 1–2 дня при сухом надсадном кашле). Отхаркивающие средства используют при влажном малопродуктивном кашле, но они не ускоряют выздоровления. Более оправданы аэрозоли с физиологическим раствором, амброксолом для снижения обилия пневмотропной флоры при сочетании с фарингитом и как смягчающее средство — ингаляции фузафунгина (биопарокс♠) с возраста 2,5 лет. В качестве противовоспалительного средства при обструктивных формах следует применять фенспирид (эреспал♠). При трахеобронхите с длительным кашлем эффект дают ингаляционные ГК в средних дозах.

---

[1] Сумамед® (азитромицин), производитель Плива Хрватска д.о.о. входит в Группу компаний Teva; лекарственные формы: порошок для приготовления суспензии 100 мг/5 мл, порошок для приготовления суспензии 200 мг/5 мл, таблетки 125 мг № 6, таблетки 500 мг № 3, капсулы 250 мг № 6.

У детей со снижением кашлевого рефлекса после бронхита его активная стимуляция позволяет избавиться от «клокочущих» звуков при дыхании вследствие скопления слизи в трахее.

При обструктивном бронхите, бронхиолите антибиотики также не показаны, используют O_2 при снижении сатурации, ингаляции через небулайзер 3 раза в день: сальбутамол (на прием 0,15 мл/кг, максимально — 2,5 мл для детей до 6 лет, 5 мл — старше 6 лет) или ипратропия бромид + фенотерол (беродуал♠, на прием 2 капли/кг, максимально — 10 капель детям до 6 лет, 20 капель — старше 6 лет), возможно с амброксолом. Оценку эффекта проводят через 30–60 мин (уменьшение частоты дыхания на 10–15 в минуту, снижение обилия и интенсивности свистящих хрипов), при отсутствии эффекта — повторная ингаляция. При сохранении респираторного дистресса используют в/м, в/в 0,3 мг/кг дексаметазона или 1–1,5 мг/кг преднизолона.

При повторных эпизодах детям с признаками аллергии к тем же ингаляциям можно добавить будесонид (пульмикорт по 0,125–0,25 мг на прием 2 раза в день), что, однако, не снижает риск развития повторного эпизода. Противокашлевые средства, горчичники не назначают.

При облитерирующем бронхиолите используют антибиотики (например, цефтриаксон), системные ГК, гепарин♠ по 100–200 ЕД/кг в сутки, борьба с токсикозом по возможности с минимумом в/в инфузий жидкости (не более 15–20 мл/кг в сутки), ИВЛ по показаниям.

Лечение острого эпизода РБ или РОБ проводят как лечение острого бронхита. В межрецидивном периоде назначают кетотифен по 0,05 мг/кг в сутки или противогистаминные средства II–III поколений в течение 3–6 мес. Они могут сократить общий срок рецидивирования. Ингаляционные ГК в течение 1–3 мес (продолжение курса, начатого в периоде обострения) у детей с вероятной астмой — фактически базовая терапия последней.

Лечение аспирационного бронхита: подбор позиции кормления, величины отверстия в соске, антибиотики (цефалоспорины III поколения, лучше по чувствительности флоры) вводят при наличии лихорадки и системных симптомов. Антирефлюксные меры включают:

- введение густой пищи, уменьшение объема пищи на один глоток;
- сон с поднятым на 30° головным концом кроватки, дренаж 4–6 раз в день;
- антациды, домперидон (мотилиум♠) по 1,5 мг/кг в сутки до еды.

Лечение обострений хронического бронхита требует назначения антибиотиков, лучше по данным посева мокроты. Эмпирически оправдано применение амоксициллина/клавулановой кислоты в дозе 90 мг/кг в сутки в течение 2–3 нед.

Прогноз

Прогноз острых бронхитов благоприятный. Рецидивы РБ прекращаются обычно в течение 2–3 лет, у 1/3 детей они длятся до 5 лет, продолжаясь и в 1–2-м классах школы. У 10–15% больных эпизоды приобретают характер обструктивных, типичная астма диагностируется у 2% детей. У 60–70% детей с РОБ, не имеющих признаков аллергии, обострения прекращаются в возрасте 3–4 лет, у остальных — в 4–5 лет. У детей с РОБ при уровне IgE >100 МЕ/мл за 10 лет наблюдения бронхиальная астма диагностирована в 45% случаев, при уровне IgE <100 МЕ/мл развитие астмы — редкость. В группы риска по бронхиальной астме входят дети с РОБ, у которых имеются:

- кожные аллергические проявления на 1-м году жизни;
- уровни IgE >100 МЕ/мл или положительные кожные пробы;
- родители (в меньшей степени — другие родственники) с аллергическими заболеваниями;
- три и более острых обструктивных эпизодов;
- приступообразные обструктивные эпизоды, возникающие без температуры.

Прогноз при аспирационном бронхите у детей с поражением ЦНС серьезный из-за повторных пневмоний, возможности асфиксии на почве аспирации. У детей без грубой патологии выраженность аспирации обычно уменьшается и после 1-го года жизни прекращается. Прогноз хронического бронхита зависит от характера патологии, его обусловившей.

Глава 39

Бронхиальная астма

БА — хроническое аллергическое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление обусловливает развитие бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к повторным эпизодам свистящих хрипов, одышке, чувству заложенности в груди и кашлю, особенно по ночам или ранним утром. Во время этих эпизодов обычно отмечают диффузную, вариабельную бронхиальную обструкцию, обратимую спонтанно или под действием лечения.

Коды по МКБ-10

- J45.0. Астма с преобладанием аллергического компонента.
  - J45.1 Неаллергическая астма.
  - J45.9 Астма неуточненная.
- J46. Астматический статус [*status asthmaticus*].

Эпидемиология

Среди хронической патологии органов дыхания БА занимает ведущее место. По данным D.B. Coultas и J.M. Samet (1993), распространенность астмы варьирует в популяции в зависимости от половозрастных характеристик. Установлено, что в раннем возрасте чаще болеют мальчики, чем девочки (6% по сравнению с 3,7%), однако в пубертатном периоде частота заболевания одинакова у лиц обоих полов. У жителей города БА регистрируют чаще, чем у жителей села (7,1 и 5,7% соответственно). В исследованиях, выполненных в разных странах, показана большая распространенность БА в регионах с влажным и теплым климатом и меньшая — в высокогорных районах. Распространенность БА среди подростков РФ 5,1% (GA^{2}LEN, 2010).

Профилактика

Профилактика БА — система комплексных мер, направленная на предупреждение заболевания, обострения болезни, а также уменьшение неблагоприятных последствий. Различают первичную, вторичную и третичную профилактику БА.

Первичная профилактика

Первичная профилактика направлена на лиц группы риска и предусматривает предотвращение у них аллергической сенсибилизации (образование IgE). Известно, что сенсибилизация может возникнуть уже внутриутробно, во II триместре беременности. Именно поэтому профилактикой аллергии у плода в этом периоде служит предупреждение патологического течения беременности.

Фактически единственное мероприятие, направленное на развитие толерантности в постнатальном периоде, — сохранение естественного вскармливания ребенка до 4–6 мес жизни. Однако следует обратить внимание, что эффект грудного вскармливания носит транзиторный и кратковременный характер. Среди мероприятий первичной профилактики обосновано исключение влияния табачного дыма, воздействие которого как в пренатальном, так и в постнатальном периодах имеет неблагоприятное влияние на развитие и течение заболеваний, сопровождаемых бронхиальной обструкцией.

Вторичная профилактика

Мероприятия вторичной профилактики ориентированы на детей, у которых при существовании сенсибилизации симптомы БА отсутствуют. Для этих детей характерны:

- отягощенный семейный анамнез в отношении БА и других аллергических заболеваний;
- другие аллергические заболевания (атопический дерматит, АР и др.);
- повышение уровня общего IgE в крови в сочетании с выявлением значимых количеств специфических IgE к коровьему молоку, куриному яйцу, аэроаллергенам.

Третичная профилактика

Цель третичной профилактики — улучшение контроля БА и уменьшение потребности в медикаментозном лечении путем устранения факторов риска неблагоприятного течения заболевания. Большое значение имеет здоровый образ жизни, профилактика респираторных инфекций, санация ЛОР-органов, рациональная организация быта с исключением активного и пассивного табакокурения, контактов с пылью, животными, птицами, устранением плесени, сырости, тараканов в жилом помещении. Необходима известная осторожность в применении лекарственных препаратов, особенно антибиотиков и НПВП у детей с атопией. Существенное влияние на контроль астмы может оказывать лечение сопутствующих заболеваний: аллергического бронхолегочного аспергиллеза, гастроэзофагеального рефлюкса, ожирения (ограниченное число исследований), ринита/синусита. Важный раздел третичной профилактики — регулярное базисное противовоспалительное лечение (см. раздел «Лечение»).

Элиминационный режим

В ряде исследований показано, что несоблюдение элиминационного режима даже на фоне адекватного базисного лечения способствовало повышению бронхиальной гиперреактивности и усилению симптомов БА и не позволяло достичь полного контроля над заболеванием. Важно использовать комплексный подход, так как большинство вмешательств по элиминации, применяемых по отдельности, в целом нерентабельны и неэффективны.

Скрининг

Всем детям старше 5 лет с рецидивирующими свистящими хрипами проводят:

- спирометрию;
- пробы с бронхолитиком;
- пикфлоуметрию с ведением дневника самоконтроля;
- аллергологическое обследование.

Классификация

Классификации БА:

- по этиологии;
- по степени тяжести и уровню контроля;
- по периоду болезни.

Классификация бронхиальной астмы по этиологии

Различают аллергическую и неаллергическую формы болезни. У детей в 90–95% случаев имеет место аллергическая/атопическая БА. К неаллергической относят неиммунные формы астмы. Поиск специфических причинных факторов окружающей среды важен для назначения элиминационных мероприятий и в определенных ситуациях — проведения аллергенспецифической иммунотерапии.

Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести

Классификация тяжести БА, представленная в GINA (2006), прежде всего ориентирована на клинико-функциональные параметры заболевания [следует учитывать количество дневных и ночных симптомов в день/неделю, кратность применения β_2-адреномиметиков короткого действия, значения пиковой скорости выдоха (ПСВ) или объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) и суточные колебания ПСВ (вариабельность)]. Помимо клинико-функциональных нарушений, характерных для данной патологии, при классификации астмы учитывают объем текущего лечения, степень контроля над заболеванием, а также его период. Классификация по периоду болезни предусматривает два периода — обострение и ремиссию.

Клинико-функциональные критерии диагноза бронхиальной астмы

Классификация БА у детей по степени тяжести предполагает, что для каждой степени характерны определенные изменения клинико-функциональных параметров. Важно, что наличие хотя бы одного признака, соответствующего более высокой, чем остальные признаки, степени тяжести, позволяет определить ребенка в данную категорию. Стоит отметить, что использовать критерии степени тяжести для верификации диагноза астмы следует лишь в тех случаях, если пациент никогда не получал противовоспалительного лечения или использовал противоастматические препараты (см. раздел «Лечение») более 1 мес назад. Такой подход к оценке тяжести болезни используют для решения вопроса о стартовой терапии и оценки тяжести нарушений/ограничений жизнедеятельности при медико-социальной экспертизе.

Определение уровня контроля в зависимости от ответа на лечение

Для принятия решения об изменении объема текущего лечения эксперты GINA предложили различать не только степень тяжести, но и уровень контроля над заболеванием (табл. 39.1).

Таблица 39.1. Уровни контроля над бронхиальной астмой (GINA, 2006)

Характеристики	Контролируемая БА (все перечисленное)	Частично контролируемая БА (любое проявление в течение 1 нед)	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Нет (≤2 эпизодов в неделю)	>2 в неделю	Наличие трех или более признаков частично контролируемой БА в течение любой недели
Ограничение активности	Нет	Есть — любой выраженности	
Ночные симптомы / пробуждения	Нет	Есть — любой выраженности	
Потребность в препаратах неотложной помощи	Нет (≤2 эпизодов в неделю)	>2 в неделю	
Показатели функции легких (ПСВ или $ОФВ_1$)[1]	Норма	>80% от должного (или от наилучшего показателя для данного пациента)	
Обострения	Нет	1 в год или более[2]	Любая неделя с обострением[3]

[1] Исследование функции легких не служит надежным методом у детей 5 лет и младше.
[2] При каждом обострении необходим пересмотр поддерживающего лечения и оценка его адекватности.
[3] По определению, развитие любого обострения говорит о том, что бронхиальная астма не контролируется.

Периодическая оценка уровня контроля над БА в соответствии с критериями позволит наиболее индивидуально подбирать пациенту режим фармакотерапии (см. раздел «Лечение»).

Диагноз аллергической и неаллергической астмы у детей

Принято различать аллергическую и неаллергическую формы БА, их характеризуют специфические клинические и иммунологические признаки. Термин «аллергическая астма» используют как базовый для астмы, опосредованной иммунологическими механизмами. При неаллергическом варианте аллергенспецифические антитела при обследовании не выявляют, характерен низкий уровень сывороточного IgE, отсутствуют другие доказательства вовлечения иммунологических механизмов в патогенез заболевания.

Классификация в зависимости от периода болезни

Обострение — эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, заложенности в грудной клетке или какой-либо комбинации перечисленных клинических проявлений. Стоит отметить, что присутствие симптомов у пациентов с астмой в соответствии с этими критериями — проявление заболевания, а не обострение. В том случае, когда у пациента к существующим симптомам добавляется дополнительная (сверх существующей) потребность в бронхолитиках короткого действия, увеличивается количество дневных и ночных симптомов, возникает выраженная одышка, констатируют обострение астмы, которое также необходимо классифицировать по степени тяжести (см. раздел «Определение степени тяжести обострений»).

Контроль — устранение проявлений заболевания на фоне текущего базисного противовоспалительного лечения астмы. Полный контроль (контролируемая астма) сегодня определен экспертами GINA как основная цель лечения астмы.

Ремиссия — полное отсутствие симптомов болезни на фоне отмены базисного противовоспалительного лечения. Так, контроль над заболеванием будет достигнут, если при назначении соответствующего степени тяжести астмы фармакотерапевтического режима в течение некоторого времени произойдет уменьшение или полное исчезновение клинических проявлений болезни и восстановление функциональных параметров легких. В случае же если функция легких остается неизмененной, а симптомов БА нет и после отмены лечения, констатируют ремиссию.

Диагностика

Анамнез и физикальное обследование

Вероятность БА возрастает, если в анамнезе присутствуют атопический дерматит; аллергический риноконъюнктивит; отя-

гощенный семейный анамнез по БА или другим атопическим заболеваниям.

Диагноз БА часто можно предположить, если у пациента присутствуют следующие симптомы:

- эпизоды одышки;
- свистящие хрипы;
- кашель, усиливающийся преимущественно в ночные или предутренние часы;
- заложенность в грудной клетке.

Появление или усиление симптомов:

- после эпизодов контакта с аллергенами (при контакте с животными, клещами домашней пыли, пыльцевыми аллергенами);
- в ночные и предутренние часы;
- при контакте с триггерами (химические аэрозоли, табачный дым, резкий запах);
- при перепадах температуры окружающей среды;
- при любых острых инфекционных заболеваниях дыхательных путей;
- при сильных эмоциональных нагрузках;
- при физической нагрузке (пациенты отмечают типичные симптомы БА или иногда длительный кашель, обычно возникающий через 5–10 мин после прекращения нагрузки, редко — во время нагрузки, который самостоятельно проходит в течение 30–45 мин).

При осмотре необходимо обратить внимание на следующие признаки, характерные для БА:

- одышка;
- эмфизематозная форма грудной клетки;
- вынужденная поза;
- дистанционные хрипы.

При перкуссии возможен коробочный перкуторный звук.

Во время аускультации определяют удлинение выдоха или свистящие хрипы, которые могут отсутствовать при обычном дыхании и обнаруживаться только во время форсированного выдоха.

Необходимо учитывать, что в связи с вариабельностью астмы проявления болезни могут отсутствовать, что не исключает БА.

Лабораторные и инструментальные методы

Спирометрия

У детей старше 5 лет необходимо проводить оценку функции внешнего дыхания. Спирометрия позволяет оценить степень обструкции, ее обратимость и вариабельность, а также тяжесть течения заболевания. Однако спирометрия позволяет оценивать состояние ребенка только на момент осмотра. При проведении спирометрии оценивают следующие показатели:

- $ОФВ_1$;
- ФЖЕЛ;

- отношение ОФВ$_1$/ФЖЕЛ;
- обратимость бронхиальной обструкции — увеличение ОФВ$_1$ по крайней мере на 12% (или 200 мл) после ингаляции сальбутамола либо в ответ на пробное лечение ГКС.

Пикфлоуметрия

Пикфлоуметрия (определение ПСВ) — важный метод диагностики и последующего контроля лечения БА. При анализе показателей ПСВ у детей используют специальные номограммы, но более информативен ежедневный мониторинг ПСВ в течение 2–3 нед для определения индивидуального наилучшего показателя. ПСВ измеряют утром (обычно наиболее низкий показатель) до ингаляций бронхолитиков, если ребенок их получает, и вечером перед сном (как правило, наиболее высокий показатель). Мониторинг ПСВ может быть информативен для определения ранних симптомов обострения заболевания. Дневной разброс показателей ПСВ более 20% рассматривают как диагностический признак БА, а величина отклонений прямо пропорциональна тяжести заболевания. Результаты пикфлоуметрии свидетельствуют в пользу диагноза БА, если ПСВ увеличивается по крайней мере на 15% после ингаляции бронхолитика или при пробном назначении ГКС.

Выявление гиперреактивности дыхательных путей

У пациентов с симптомами, характерными для БА, но с нормальными показателями функции легких, в постановке диагноза БА может помочь исследование реакции дыхательных путей на физическую нагрузку (6-минутный протокол нагрузки бегом). Использование этого метода исследования совместно с определением ОФВ$_1$ или ПСВ может быть полезно для постановки точного диагноза БА.

Для выявления бронхиальной гиперреактивности можно применять тест с метахолином℘. В педиатрии он назначается редко (в основном у подростков), с большой осторожностью, по особым показаниям. При диагностике БА эти тесты имеют высокую чувствительность, но низкую специфичность.

Специфическую аллергологическую диагностику проводят врачи-аллергологи/иммунологи в специализированных учреждениях (отделениях/кабинетах), она обязательна для всех больных с БА и включает сбор аллергологического анамнеза, проведение кожного тестирования, определение уровня общего IgE (и специфических IgE в случаях, когда невозможно проведение кожных проб).

Определение степени тяжести обострений бронхиальной астмы и показаний к госпитализации при обострении

Обострения БА классифицированы в соответствии с критериями, указанными в табл. 39.2.

Таблица 39.2. Определение тяжести обострений бронхиальной астмы

Показатель	Легкое обострение	Среднетяжелое обострение	Тяжелое обострение	Остановка дыхания неизбежна
Одышка	При ходьбе; может лежать	При разговоре; плач тише и короче, трудности при кормлении; предпочитает сидеть	В покое; прекращает принимать пищу; сидит, наклоняясь вперед	
Речь	Предложения	Отдельные фразы	Отдельные слова	
Уровень бодрствования	Может быть возбужден	Обычно возбужден	Обычно возбужден	Заторможен или в состоянии спутанного сознания
ЧДД[1]	Повышена	Повышена	Высокая (>30 в минуту)	Парадоксальное дыхание
Участие вспомогательных мышц в акте дыхания, втяжение надключичных ямок	Обычно нет	Обычно есть	Обычно есть	Парадоксальные движения грудной клетки и брюшной стенки
Свистящие хрипы	Умеренные	Громкие	Обычно громкие	Отсутствуют
ЧСС[1]	<100/мин	100–120 в минуту	>120 в минуту	Брадикардия
ПСВ	>80%	60–80%	<60%	
P_aO_2	Обычно нет необходимости измерять	>60 мм рт.ст.	<60 мм рт.ст.	
P_aCO_2	<45 мм рт.ст	<45 мм рт.ст.	>45 мм рт.ст.	
S_aO_2	>95%	91–95%	<90%	
Парадоксальный пульс	Отсутствует, <10 мм рт.ст	Возможен, 10–25 мм рт.ст.	Часто, 20–40 мм рт.ст.	Отсутствие указывает на усталость дыхательных мышц

[1] Указаны показатели для детей школьного возраста и подростков, в каждом конкретном случае необходимо ориентироваться на возрастную норму.

Нормальная частота дыхания у детей:
- более 2 мес — <60 в минуту;
- 2–12 мес — <50 в минуту;
- 1–5 лет — <40 в минуту;
- 6–8 лет — <30 в минуту.

Нормальный пульс у детей:
- 2–12 мес — <160 в минуту;
- 1–2 лет — <120 в минуту;
- 2–8 лет — <110 в минуту.

Дифференциальная диагностика

При повторных эпизодах свистящих хрипов необходимо исключать следующие заболевания:
- аспирацию инородного тела;
- муковисцидоз;
- бронхолегочную дисплазию;
- пороки развития сердца и легких;
- синдром первичной цилиарной дискинезии;
- гастроэзофагеальный рефлюкс;
- хронический риносинусит;
- туберкулез;
- иммунодефицитные состояния;
- обструкциию верхних дыхательных путей (респираторный папилломатоз);
- обструктивные и необструктивные заболевания легких (например, диффузные поражения паренхимы легких);
- гипервентиляционный синдром и панические атаки;
- дисфункцию голосовых связок;
- тяжелую деформацию грудной клетки со сдавлением бронхов;
- трахео- или бронхомаляцию.

Примеры формулировки диагноза

- БА, аллергическая (бытовая, грибковая, пищевая аллергия), средней степени тяжести, персистирующая, частично контролируемая (J45.0).
- БА, атопическая (пыльцевая сенсибилизация), средней степени тяжести, персистирующая, обострение средней степени тяжести (J45.0).
- БА, неаллергическая, тяжелая, персистирующая, контролируемая (J45.1).

Лечение

- Проведение элиминационных мероприятий, направленных на уменьшение или исключение воздействия причинных аллергенов.
- Фармакотерапия.
- Аллергенспецифическая иммунотерапия.
- Обучение больных и членов их семей.

Показания к госпитализации

- Тяжелое обострение:
  — затрудненное дыхание в покое, вынужденное положение, отказ от еды у младенцев, возбуждение, сонливость или

спутанное сознание, брадикардия или одышка (ЧДД более 30 в минуту);
  - громкие свистящие хрипы или их отсутствие;
  - частота сердечных сокращений (ЧСС) более 120 в минуту (у детей грудного возраста более 160 в минуту);
  - ПСВ менее 60% от должной или наилучшей индивидуальной величины, даже после начального лечения;
  - истощение ребенка.
- Отсутствие быстрой и сохраняемой на протяжении не менее 3 ч явной реакции на бронходилататор.
- Отсутствие улучшения после начала лечения ГКС в течение 2–6 ч.
- Дальнейшее ухудшение состояния.
- Жизнеугрожающие обострения БА в анамнезе или госпитализация в реанимационное отделение, интубация по поводу обострения БА.
- Социальное неблагополучие.

Фармакотерапия

Различают две большие группы препаратов, используемых для лечения астмы у детей:
- средства базисного (поддерживающего, противовоспалительного) лечения;
- симптоматические.

К препаратам базисного лечения относят:
- ЛС с противовоспалительным и/или профилактическим эффектом (ГКС, антилейкотриеновые препараты, кромоны, анти-IgE-препараты);
- длительно действующие бронходилататоры (длительно действующие β_2-адреномиметики, препараты теофиллина с медленным высвобождением).

Наибольшая клиническая и патогенетическая эффективность в настоящее время показана при использовании ИГКС. Все препараты базисного противовоспалительного лечения принимают ежедневно и длительно. Такой принцип использования противовоспалительных ЛС (базисных) позволяет достичь контроля над болезнью и поддерживать его на должном уровне.

Средства, облегчающие симптомы:
- ингаляционные короткодействующие β_2-адреномиметики (наиболее эффективные бронходилататоры);
- антихолинергические препараты;
- препараты теофиллина с немедленным высвобождением;
- пероральные короткодействующие β_2-адреномиметики.

Эти препараты также называют средствами «скорой помощи»; использовать их необходимо для устранения бронхообструкции и сопутствующих ей острых симптомов (свистящие хрипы, чувство стеснения в груди, кашель). Данный режим применения ЛС (т.е. только в тех случаях, когда есть необходимость

устранить появившиеся симптомы астмы) называют «режимом по требованию».

Препараты для лечения БА вводят различными путями: внутрь, парентерально и ингаляционно. Последний предпочтительнее. У детей применяют три типа устройств для ингаляции: небулайзеры, дозирующие аэрозольные ингаляторы и порошковые ингаляторы (табл. 39.3).

Таблица 39.3. Средства доставки при бронхиальной астме (возрастные приоритеты)

Средство	Рекомендуемая возрастная группа	Комментарии
Дозирующий аэрозольный ингалятор (ДАИ)	>5 лет	Сложно координировать момент вдоха и нажатия на клапан баллончика, особенно детям. Около 80% дозы оседает в ротоглотке, необходимо полоскание полости рта после каждой ингаляции
ДАИ, активируемый вдохом	>5 лет	Применение данного средства доставки показано пациентам, не способным координировать момент вдоха и нажатия на клапан обычных ДАИ. Нельзя использовать ни с одним из существующих спейсеров, кроме «оптимизатора» для данного типа ингаляторов
Порошковый ингалятор	≥5 лет	При правильной технике использования эффективность ингаляции может быть выше, чем при применении ДАИ. Необходимо полоскать полость рта после каждого применения с целью снижения системной абсорбции
Спейсер	>4 лет <4 лет при применении лицевой маски	Применение спейсера снижает оседание препарата в ротоглотке, позволяет применять ДАИ с большей эффективностью, в случае наличия маски (в комплекте со спейсером) может быть использован у детей младше 4 лет
Небулайзер	<2 лет Пациенты любого возраста, которые не могут использовать спейсер или спейсер/лицевую маску	Оптимальное средство доставки для использования в специализированных отделениях и отделениях интенсивной терапии, а также при оказании неотложной помощи, так как необходимы наименьшие усилия от пациента и врача

Противовоспалительные (базисные) препараты

Ингаляционные ГК и комбинированные средства, их содержащие

В настоящее время ИГКС — самые эффективные препараты для контроля БА, поэтому их рекомендуют для лечения персистирующей БА любой степени тяжести. У детей используют беклометазон, флутиказон, будесонид. Эквипотентные дозы, представленные в табл. 39.4, выработаны эмпирически, поэтому при выборе и смене ИГКС необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента (ответ на лечение).

Таблица 39.4. Рассчитанные эквипотентные суточные дозы ингаляционных ГК

Препарат	Низкие суточные дозы, мкг	Средние суточные дозы, мкг	Высокие суточные дозы, мкг
Дозы для детей младше 12 лет			
Беклометазона дипропионат℘	100–200	>200–400	>400
Будесонид[1]	100–200	>200–400	>400
Флутиказон	100–200	>200–500	>500
Дозы для детей старше 12 лет			
Беклометазона дипропионат℘	200–500	>500–1000	>1000–2000
Будесонид	200–400	>400–800	>800–1600
Флутиказон	100–250	>250–500	>500–1000

[1] Сопоставления препаратов основаны на данных об их сравнительной эффективности.

ИГКС входят в состав комбинированных препаратов для лечения астмы [салметерол + флутиказон (серетид♠) и формотерол + будесонид (симбикорт♠)]. В большом количестве клинических исследований показано, что комбинация длительно действующих β_2-адреномиметиков и ИГКС в низкой дозе более эффективна, чем увеличение дозы последнего. Комбинированное лечение способствует лучшему контролю БА, чем длительно действующий β_2-адреномиметик и ИГКС в отдельных ингаляторах. Отмечают значительное улучшение показателей эффективности лечения: ПСВ, $ОФВ_1$, частоты обострений, качества жизни. В том случае если применение низких доз ИГКС у детей не позволяет достичь контроля над БА, рекомендован переход на использование комбинированных препаратов, что может быть хорошей альтернативой повышению дозы ИГКС.

Влияние ИГКС на рост. Неконтролируемая или тяжелая БА замедляет рост детей и уменьшает итоговый рост во взрослом возрасте. Ни в одном из продолжительных контролируемых исследований не показано никакого статистически или клинически значимого влияния на рост лечения ИКГС в дозе 100–200 мкг/сут. Дети с БА, получающие ИГКС, достигают нормального роста, хотя иногда позднее, чем другие дети.

Влияние на костную ткань. Ни в одном исследовании не было показано статистически значимого увеличения риска переломов костей у детей, получающих ИГКС.

Влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Лечение ИГКС в дозе <200 мкг/сут (в пересчете на будесонид) не сопровождается сколько-нибудь значимым угнетением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Для более высоких доз также обычно нехарактерны клинически значимые изменения.

Кандидоз полости рта. Клинически выраженную молочницу отмечают редко, вероятно, она связана с сопутствующим лечением антибиотиками, применением высоких доз ИГКС и большой частотой ингаляций. Использование спейсеров и полоскание рта уменьшает частоту кандидоза.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Антилейкотриеновые препараты обеспечивают частичную защиту от бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, в течение нескольких часов после приема. Добавление антилейкотриеновых препаратов к лечению в случае недостаточной эффективности низких доз ИГКС обеспечивает умеренное клиническое улучшение, в том числе статистически значимое уменьшение частоты обострений. При применении антагонистов лейкотриеновых рецепторов в качестве монотерапии у больных с легкой и среднетяжелой БА отмечают умеренное улучшение функции легких (у детей до 6 лет и старше) и контроля БА (у детей 2 лет и старше).

Кромоны

Кромоны обладают слабым противовоспалительным действием и по эффективности уступают даже низким дозам ИГКС. Кромоны противопоказаны при обострении БА, когда необходима интенсивная терапия бронхорасширяющими препаратами быстрого действия. Препараты данной группы не используют для стартовой терапии среднетяжелой и тяжелой астмы. Кромоны не следует сочетать с β_2-адреномиметиками длительного действия, так как применение данных препаратов без ИГКС повышает риск смерти от астмы.

Анти-IgE-препараты

Антитела к IgE — принципиально новый класс препаратов, используемых в настоящее время для улучшения контроля над тяжелой персистирующей атопической БА. Омализумаб, наиболее изученный, первый и единственный рекомендованный к применению препарат в этой группе, разрешен для лечения неконтролируемой БА у взрослых и детей старше 6 лет в различных странах мира, в том числе и в России. Высокая стоимость лечения омализумабом, а также необходимость ежемесячных визитов к врачу для инъекционного введения препарата оправданы у больных, нуждающихся в повторных госпитализациях, экстренной медицинской помощи, применяющих высокие дозы ингаляционных и/или системных ГК.

Метилксантины длительного действия

Применение теофиллинов для лечения БА у детей проблематично из-за возможности тяжелых быстро возникающих (сердечная аритмия, смерть) и отсроченных (нарушение поведения, проблемы в обучении и др.) побочных эффектов. Возможно их применение только под строгим фармакодинамическим контролем (в большинстве клинических рекомендаций, существующих

для лечения БА, в разных штатах США теофиллины вообще не разрешены к применению у детей).

Длительнодействующие β_2-адреномиметики

Классификация β_2-адреномиметиков:

- короткодействующие, быстродействующие (сальбутамол);
- длительнодействующие:
  - быстродействующие (формотерол);
  - с более медленным началом действия (салметерол).

Сальбутамол — «золотой стандарт» купирования симптомов астмы в режиме «по потребности»!

Ингаляционные β_2-адреномиметики длительного действия

Препараты этой группы эффективны для поддержания контроля БА. На постоянной основе их применяют только в комбинации с ИГКС и назначают тогда, когда стандартные начальные дозы используемого ИГКС не позволяют достичь контроля над заболеванием. Эффект этих препаратов сохраняется на протяжении 12 ч. Формотерол в виде ингаляций оказывает свое терапевтическое действие (расслабление гладкой мускулатуры бронхов) через 3 мин, значимый эффект салметерола отмечают через 10–20 мин после ингаляции однократной дозы. Согласно рекомендациям GINA (2006), длительно действующие β_2-адреномиметики применяют только у больных, уже получающих регулярное поддерживающее лечение ИГКС. Препараты данной группы назначают только совместно с базисным лечением ИГКС, так как монотерапия β_2-адреномиметиками длительного действия без ИГКС увеличивает вероятность смерти больных!

Пероральные β_2-адреномиметики длительного действия

Препараты этой группы включают лекарственные формы сальбутамола длительного действия. Эти ЛС можно использовать в дополнение к ИГКС, если последние в стандартных дозах не обеспечивают достаточного контроля ночных симптомов. В нашей стране в детской клинической практике данные ЛС используют редко.

Антихолинергические препараты

Ингаляционные антихолинергические средства не рекомендованы для длительного применения (базисного лечения) у детей с БА.

Системные ГК

Учитывая риск побочных эффектов при длительном применении, пероральные ГК используют у детей с астмой только в случае развития тяжелых обострений, как на фоне вирусной инфекции, так и в ее отсутствие.

Аллергенспецифическая иммунотерапия

Аллергенспецифическая иммунотерапия уменьшает выраженность симптомов и потребность в лекарственных препаратах, снижает аллергенспецифическую и неспецифическую бронхиальную гиперреактивность. Проводится врачом-аллергологом.

Средства неотложного лечения (препараты «скорой помощи»)

Ингаляционные β_2-адреномиметики быстрого действия (короткодействующие) — самые эффективные из существующих бронхолитиков, они служат препаратами выбора для лечения острого бронхоспазма. Антихолинергические средства играют ограниченную роль в лечении БА у детей (табл. 39.5).

Таблица 39.5. Препараты неотложной помощи при бронхиальной астме

Препарат	Доза	Побочные эффекты	Комментарии
β_2-Адреномиметики*			
Сальбутамол (ДАИ)	1 доза — 100 мкг; по 1–2 ингаляции до 4 раз в сутки	Тахикардия, тремор, головная боль, раздражительность	Рекомендованы только в «режиме по требованию»
Сальбутамол (небулайзер)	2,5 мг/2,5 мл		
Фенотерол (ДАИ)	1 доза — 100 мкг; по 1–2 ингаляции до 4 раз в сутки		
Фенотерол (раствор для небулайзерного лечения)	1 мг/мл		
Антихолинергические препараты			
Ипратропия бромид (ДАИ) с 4 лет	1 доза — 20 мкг; по 2–3 ингаляции до 4 раз в сутки	Незначительная сухость и неприятный вкус во рту	Преимущественно применяют у детей до 2 лет
Ипратропия бромид (раствор для небулайзерного лечения) с рождения	250 мкг/мл		
Комбинированные препараты			
Фенотерол + ипратропия бромид (ДАИ)	По 2 ингаляции до 4 раз в сутки	Тахикардия, тремор скелетных мышц, головная боль, раздражительность, незначительная сухость и неприятный вкус во рту	Характерны побочные эффекты, указанные для каждого из входящих в состав комбинации средств
Фенотерол + ипратропия бромид (раствор для небулайзерного лечения)	1–2 мл		
Теофиллин короткого действия			
Аминофиллин (эуфиллин♠) в любой лекарственной форме	150 мг; >3 лет по 12–24 мг/кг в сутки	Тошнота, рвота, головная боль, тахикардия, нарушения сердечного ритма	В настоящее время использование аминофиллина для купирования симптомов БА у детей не оправдано

* Препарат выбора — сальбутамол.

Ведение больных, направленное на достижение контроля бронхиальной астмы

Цель лечения БА — достижение и поддержание контроля над клиническими проявлениями заболевания. С помощью медикаментозного лечения, разработанного врачом в сотрудничестве с пациентом и членами его семьи, эта цель может быть достигнута у большинства пациентов. В зависимости от текущего уровня контроля каждому пациенту назначают лечение, соответствующее одной из пяти «ступеней терапии»; в процессе его постоянно оценивают и корректируют на основе изменений уровня контроля астмы.

Оценка уровня контроля бронхиальной астмы

Оценка состояния каждого пациента включает определение объема текущего лечения, степени выполнения рекомендаций врача и уровня контроля БА.

В соответствии с GINA (2006) различают три уровня — контролируемую, частично контролируемую и неконтролируемую БА (см. табл. 39.2). Уровень контроля определяет характер лечебных мероприятий у конкретного пациента (рис. 39.1).

В настоящее время разработано несколько инструментов для интегральной оценки. Один из них — Тест по контролю над БА у детей (*Childhood Asthma Control Test*) — валидизированный вопросник, позволяющий врачу и пациенту (родителю) быстро оценить выраженность проявлений БА и потребность в увеличении объема лечения.

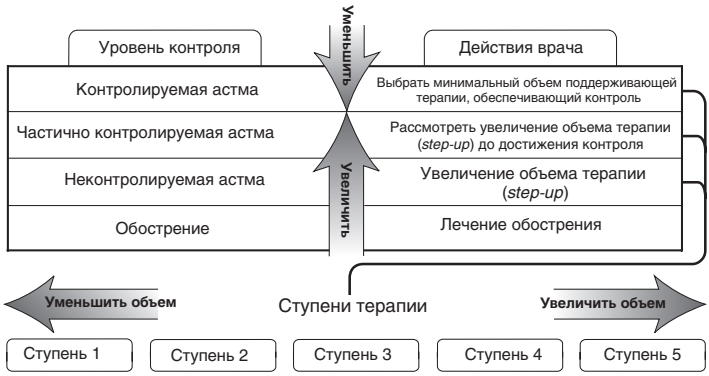


Рис. 39.1. Определение объема текущего лечения в зависимости от уровня контроля над БА у детей старше 5 лет и взрослых

Лечение, направленное на поддержание контроля

Выбор медикаментозного лечения зависит от текущего уровня контроля над астмой и текущей терапии. Так, если лечение не обеспечивает контроля над БА, необходимо увеличивать объем терапии (переходить на более высокую ступень) до достижения полного контроля. В случае сохранения его в течение 3 мес и более возможно уменьшение объема поддерживающего лечения с целью достижения минимального объема и наименьших доз препаратов, достаточных для поддержания контроля (см. ниже раздел «Лечение с целью поддержания контроля»). На этих принципах основана схема, однако выбор и последовательность назначения лекарственных препаратов в каждом медицинском учреждении будут зависеть от доступности (с учетом стоимости или иных причин), приемлемости и предпочтений врача и пациента.

Ступени лечения, направленного на достижение контроля над бронхиальной астмой (на основе руководства GINA, 2006)

Большинство препаратов, используемых при БА, отличаются достаточно благоприятными отношениями польза/риск по сравнению со средствами для лечения других хронических заболеваний. Объем лечения возрастает от ступени 2 к ступени 5; хотя на ступени 5 выбор лечения зависит также от доступности и безопасности лекарственных препаратов. У большинства больных с симптомами персистирующей БА, ранее не получавших поддерживающего лечения, следует начинать его со ступени 2 или 3. Если клинические проявления БА при первичном осмотре чрезвычайно выражены и указывают на отсутствие контроля, лечение начинают со ступени 3. На каждой ступени лечения пациенты должны использовать препараты для быстрого облегчения симптомов БА (бронходилататоры быстрого действия). Однако регулярное их применение — один из признаков неконтролируемой БА, указывающий на необходимость увеличения объема поддерживающего лечения. Именно поэтому уменьшение или отсутствие потребности в препаратах неотложной терапии — важная цель и критерий эффективности лечения.

Если контроль над БА достигнут на фоне базисного лечения комбинацией ИГКС и β_2-адреномиметика длительного действия и поддерживается не менее 3 мес, возможно постепенное уменьшение его объема. Начинать следует со снижения дозы ИГКС не более чем на 50% в течение 3 мес при продолжении лечения β_2-адреномиметиком длительного действия. При сохранении полного контроля на фоне использования низких доз ИГКС и длительно действующих β_2-агонистов 2 раза в сутки следует отменить последние и продолжать применение ИГКС. Другая схема уменьшения объема базисного лечения у больных, получающих длительно действующие β_2-агонисты и ИГКС, предполагает отмену первых на первом этапе при продолжении монотерапии ГК в дозе, которая была в фиксированной комбинации. В последующем постепенно уменьшают количество ИГКС не более чем на 50% в течение 3 мес при условии сохранения полного контроля над БА.

При уменьшении объема противовоспалительного лечения необходимо учитывать спектр чувствительности пациентов к аллергенам. Например, перед сезоном цветения у пациентов с БА и пыльцевой сенсибилизацией категорически нельзя уменьшать дозы применяемых базисных средств, напротив, объем лечения на этот период следует увеличить!

Увеличение объема лечения в ответ на утрату контроля над бронхиальной астмой

Объем лечения при утрате контроля воздействия на организм ребенка БА (увеличение частоты и тяжести симптомов БА, потребности в ингаляции β_2-адреномиметиков в течение 1–2 сут, снижение показателей пикфлоуметрии или ухудшение переносимости физической нагрузки) необходимо увеличивать. Объем лечения БА регулируют в течение 1 года в соответствии со спектром сенсибилизации причинно-значимыми аллергенами. Для купирования у больных БА остро возникших нарушений бронхиальной проходимости используют сочетание бронхолитических препаратов (β_2-адреномиметики, антихолинергические препараты) и ГК. Предпочтение отдают ингаляционным формам доставки, позволяющим достичь быстрого эффекта при минимальном общем воздействии на организм ребенка.

Обучение пациента

Образование — необходимая и важная составная часть комплексной программы лечения детей с БА, оно подразумевает установление партнерства между пациентом, его семьей и медицинским работником. Хорошее взаимопонимание очень важно как основа для дальнейшей приверженности лечению (комплаентности).

Прогноз

У детей с повторяющимися эпизодами свистящих хрипов на фоне острой вирусной инфекции, не имеющих признаков атопии и атопических заболеваний в семейном анамнезе, симптомы обычно исчезают в дошкольном возрасте, и БА в дальнейшем не возникает, хотя возможно сохранение минимальных изменений функции легких и бронхиальной гиперреактивности. При возникновении свистящих хрипов в раннем возрасте (до 2 лет) при отсутствии других симптомов семейной атопии вероятность того, что они будут сохраняться и в более позднем возрасте, невелика. У детей раннего возраста с частыми эпизодами свистящих хрипов, БА в семейном анамнезе и проявлениями атопии риск развития БА в возрасте 6 лет значительно увеличивается. Мужской пол — фактор риска для возникновения БА в препубертатном периоде, однако существует большая вероятность того, что БА по достижению взрослого возраста исчезнет. Женский пол — фактор риска персистирования БА во взрослом возрасте.

Приложение 1. Тест по контролю над астмой у детей

Тест по контролю над астмой у детей — надежный инструмент для оценки эффективности лечения при БА. АСТ (*Childhood Asthma Control Test*) на сегодняшний день служит единственным инструментом оценки контроля над астмой у детей в возрасте 4–11 лет. Тест состоит из семи вопросов, причем вопросы 1–4 предназначены для ребенка (4-балльная оценочная шкала ответов: от 0 до 3 баллов), а вопросы 5–7 — для родителей (6-балльная шкала: от 0 до 5 баллов; рис. 39.2, 39.3, см. цв. вклейку). Результат теста — сумма оценок за все ответы в баллах (максимальная оценка — 27 баллов), от величины которой будут зависеть рекомендации по дальнейшему лечению пациентов. Оценка за Тест по контролю над астмой у детей 20 баллов и выше соответствует контролируемой астме, 19 баллов и ниже означает, что астма контролируется недостаточно эффективно; пациенту рекомендуют воспользоваться помощью врача для пересмотра плана лечения. В этом случае необходимо также расспросить ребенка и его родителей о препаратах для ежедневного применения, чтобы убедиться в правильности техники ингаляций и соблюдении режима лечения.

Глава 40

Пневмонии

Пневмония — острое инфекционное заболевание, преимущественно бактериальной природы, характеризующееся очаговым поражением респираторных отделов легких и наличием дыхательных расстройств и внутриальвеолярной экссудации, а также инфильтративными изменениями на рентгенограммах легких.

Коды по МКБ-10

- J12. Вирусная пневмония, не классифицированная в других рубриках.
- J13. Пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae.*
- J14. Пневмония, вызванная *Haemophilus influenzae* (палочкой Афанасьева–Пфейффера).
- J15. Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках.
- J16. Пневмония, вызванная другими инфекционными возбудителями, не классифицированная в других рубриках.
- J17. Пневмония при болезнях, классифицированных в других рубриках.
- J18. Пневмония без уточнения возбудителя.

Эпидемиология

Пневмонию диагностируют приблизительно в 15–20 случаях на 1000 детей первого года жизни, приблизительно в 36–40 случаях на 1000 детей в дошкольном возрасте, а в школьном и подростковом возрасте — в 7–10 случаях на 1000 детей. Частота госпитальных пневмоний составляет до 27% случаев всех нозокомиальных инфекций.

Смертность от пневмонии (вместе с гриппом) в РФ составляет 13,1 на 100 000 населения.

Профилактика

Основа профилактики внебольничной пневмонии — адекватное лечение инфекции верхних дыхательных путей, особенно у часто болеющих детей и у детей с бронхообструктивным синдромом, детей, страдающих энцефалопатиями, врожденными поро-

ками развития, детей с гипотрофией II–III степени и детей, страдающим хроническими заболеваниями легких (бронхолегочной дисплазией, БА), заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек (нефриты), онкогематологическими заболеваниями и пациентам с иммунодефицитом.

Классификация

Все пневмонии делят **по условиям инфицирования** на 2 группы: внебольничные (домашние) и внутрибольничные (госпитальные, нозокомиальные). Внутрибольничными считают пневмонии, развившиеся через 72 ч пребывания в стационаре или в течение 72 ч после выписки из него. Отдельно рассматривают пневмонии у пациентов с иммунодефицитом.

Среди госпитальных пневмоний принято выделять вентилятор-ассоциированные пневмонии (ВАП), т.е. пневмонии, которые возникают у детей, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), и вентиляторнеассоциированные, или просто госпитальные пневмонии. Вентилятор-ассоциированные пневмонии, в свою очередь, принято делить на ранние (возникают в первые 3 сут ИВЛ) и поздние (возникают у ребенка, находящегося на ИВЛ более 3 сут).

По этиологии пневмонии делят на вирусные, бактериальные, грибковые, паразитарные, смешанные.

По патогенезу пневмонии делят на первичные, которые развиваются у детей без существенных преморбидных нарушений противоинфекционной защиты организма, и вторичные, которые развиваются у детей с существенными нарушениями ведущих звеньев противоинфекционной защиты. В диагнозе в этом случае пневмонию указывают как проявление или осложнение других тяжелых заболеваний.

По клинико-рентгенологическим данным различают очаговую, очагово-сливную, долевую (крупозную), сегментарную и интерстициальную пневмонии.

По течению выделяют острые и затяжные пневмонии. При полноценном лечении неосложненные пневмонии регрессируют за 2–4 нед, осложненные — за 1–2 мес. Затяжное течение диагностируют при отсутствии обратной динамики в сроки от 1,5 до 6 мес.

По тяжести течения различают нетяжелые и тяжелые пневмонии, а также осложненные.

Пневмонии могут протекать с легочными и внелегочными **осложнениями**. Легочные осложнения: плеврит, внутрилегочная деструкция (буллы, абсцессы), пневмоторакс, пиопневмоторакс, эмпиема плевры. Внелегочные осложнения: инфекционно-токсический шок, ДВС-синдром, острая почечная недостаточность.

Этиология

Внебольничные пневмонии

Этиология в 50% случаев представлена смешанной микрофлорой, причем в 30% случаев пневмония вызвана вирусно-бактериальной ассоциацией. Чаще это наблюдается у детей раннего и дошкольного возраста. В остальных 50% этиология только бактериальная. Вид бактерии-возбудителя зависит от возраста ребенка. Ведущую роль в первые 6 мес жизни играют *E. coli*, *K. pneumoniae* и *S. aureus* и *epidermidis*. Они обусловливают наиболее тяжелые формы заболевания у детей, осложняющиеся развитием инфекционно-токсического шока и деструкции легких. Другая группа пневмоний в этом возрасте — пневмонии, вызванные атипичными возбудителями, в основном *Chlamydia trachomatis*. Кроме того, возможно заражение *Pneumocystis carinii* (особенно у недоношенных).

С 6-месячного возраста и до 6–7 лет пневмонии в основном вызваны *Streptococcus pneumoniae*, на который приходится до 60% всех случаев пневмоний. Нередко при этом высевают также бескапсульную гемофильную палочку. *Haemophilus influenzae* тип b выявляют в 7–10% случаев. Данный возбудитель обусловливает тяжелые пневмонии, осложненные деструкцией легких и плевритом. Пневмонии, вызванные атипичными возбудителями, у детей этого возраста обусловлены в основном *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. Микоплазменную чаще диагностируют на втором–третьем годах жизни. *C. pneumoniae* выявляют, как правило, у детей старше 5 лет.

Этиология пневмоний у детей старше 7 лет практически не отличается от таковой у взрослых. До 35–40% всех случаев пневмонии вызваны *S. pneumoniae*, 23–44% — *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* в 15–30% случаев.

Вирусы также могут вызывать пневмонию. Они могут быть как самостоятельной причиной заболевания, так и (значительно чаще) создавать вирусно-бактериальные ассоциации. Наибольшее значение имеет РС-вирус (в 50% случаев); в 25% случаев — вирусы парагриппа 1-го и 3-го типов. Вирусы гриппа А, В и аденовирусы играют небольшую роль.

Внутрибольничные пневмонии

Спектр бактериальных и грибковых возбудителей госпитальной вентиляторнеассоциированной пневмонии находится в определенной зависимости от профиля стационара, где находится больной (табл. 40.1).

Кроме того, до 20% случаев занимают респираторные вирусы. Вирусы вызывают заболевание самостоятельно или чаще в виде вирусно-бактериальной ассоциации, в 7% случаев — в виде ассоциации грибов рода *Candida* с вирусами или вирусами и бактериями. Среди вирусов доминируют вирусы гриппа А, В.

Среди вентилятор-ассоциированных госпитальных пневмоний выделяют ранние и поздние пневмонии. Этиология их различна. Пневмонии, развившиеся в первые 72 ч после интубации, обычно имеют ту же этиологию, что и внебольничные пневмонии у пациентов того же возраста. Это обусловлено тем, что в их патогенезе основное значение имеет микроаспирация содержимого ротоглотки. При поздней ВАП в этиологии преобладают такие возбудители, как *Ps. aeruginosa*, *S. marcescens*, *Acinetobacter spp*, а также *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Candida* и др., так как поздние ВАП обусловлены госпитальной микрофлорой, колонизирующей дыхательную аппаратуру (табл. 40.2).

Таблица 40.1. Бактериальная этиология вентиляторнеассоциированных госпитальных пневмоний в зависимости от отделения пребывания больного

Отделение	Возбудители пневмоний
Реанимация, интенсивная терапия	*Ps. aeruginosa.* *S. aureus et epidermidis.* *E. coli.* *K. pneumoniae.* *Acinetobacter spp.* *Candida spp.*
Хирургия, ожоговое отделение	*Ps. aeruginosa.* *K. pneumoniae.* *E. coli.* *Acinetobacter spp.* *S. aureus et epidermidis.* Анаэробы
Онкогематология	*Ps. Aeruginosa.* *K. Pneumoniae.* *E. coli и др. энтеробактерии.* *S. aureus et epidermidis.* *Aspergillus spp.*
Терапевтические отделения	*S. aureus et epidermidis.* *K. pneumonia.* *S. pneumoniae*
Отделения второго этапа выхаживания недоношенных	*S. aureus et epidermidis.* *K. pneumonia.* *Pneumocystis carinii*

Таблица 40.2. Этиология вентилятор-ассоциированных госпитальных пневмоний у детей

Вентилятор-ассоциированные пневмонии	Возбудители пневмоний
Ранние	Этиология соответствует возрастной этиологической структуре внебольничных пневмоний
Поздние	*Ps. aeruginosa.* *Acinetobacter spp.* *S. Marsensens.* *S. Aureus.* *K. Pneumoniae.* *E. Coli.* *Candida spp.*

У детей с первичными клеточными иммунодефицитами, ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом пневмония чаще вызвана *Pneumocystis carinii* и грибами рода *Candida*, а также *M. avium intracellulare* и вирусом герпеса, цитомегаловирусом. При гуморальных иммунодефицитах пневмония чаще вызвана *S. pneumoniae*, а также стафилококками и энтеробактериями, при нейтропениях — грамотрицательными энтеробактериями и грибами.

Клиническая картина

Классические клинические проявления пневмонии — одышка, кашель, повышение температуры тела, симптомы интоксикации (слабость, нарушение общего состояния ребенка и др.). При пневмонии, вызванной атипичными возбудителями (например *C. trachomatis*), лихорадки, как правило, не бывает; температура тела или субфебрильная, или нормальная. Кроме того, наблюдают бронхообструкцию, вообще не характерную для пневмонии. Таким образом, диагноз пневмонии следует предполагать, если у ребенка появляется кашель и/или одышка (с числом дыхательных движений более 60 в минуту для детей до 3 мес, более 50 в минуту для детей до года, более 40 в минуту для детей до 5 лет), особенно в сочетании с втяжением уступчивых мест грудной клетки и с лихорадкой выше 38 °С в течение 3 сут и более или без лихорадки.

Соответствующие перкуторные и аускультативные изменения в легких, а именно: укорочение перкуторного звука, ослабление или, наоборот, появление бронхиального дыхания, крепитация или мелкопузырчатые хрипы — определяют лишь в 50–70% случаев. При физикальном обследовании внимание обращают на выявление следующих признаков:

- укорочение (притупление) перкуторного звука над пораженным участком/участками легкого;
- локальное бронхиальное дыхание, звучные мелкопузырчатые хрипы или инспираторная крепитация при аускультации;
- у детей старшего возраста и подростков — усиление бронхофонии и голосового дрожания.

Клинические проявления госпитальной пневмонии такие же, как при внебольничной пневмонии. Таким образом, диагноз госпитальной пневмонии следует предполагать, если у ребенка, находящегося в стационаре, появляется кашель и/или одышка (с числом дыхательных движений более 60 в минуту для детей до 3 мес, более 50 в минуту для детей до 1 года, более 40 в минуту для детей до 5 лет), особенно в сочетании с втяжением уступчивых мест грудной клетки и с лихорадкой более 38 °С в течение 3 сут и более или без лихорадки.

При ВАП необходимо учитывать, что ребенок находится на ИВЛ, поэтому ни одышка, ни кашель, ни физикальные изменения не характерны. Пневмония сопровождается выраженным

нарушением общего состояния больного: ребенок становится беспокойным или, наоборот, «загруженным», снижен аппетит, у детей первых месяцев жизни появляются срыгивания, иногда рвота, метеоризм, расстройство стула, присоединяются и нарастают симптомы сердечно-сосудистой недостаточности, нарушения ЦНС и экскреторной функции почек, иногда наблюдают некупируемую гипертермию или, наоборот, — прогрессирующую гипотермию.

Для госпитальных пневмоний в неблагоприятных случаях характерно молниеносное течение, когда пневмония в течение 3–5 сут приводит к летальному исходу вследствие дыхательной, сердечно-сосудистой и полиорганной недостаточности, а также вследствие развития инфекционно-токсического шока. Нередко присоединяется ДВС-синдром, сопровождающийся кровотечениями, в том числе и из легких.

Осложнения

Внутрилегочная деструкция

Внутрилегочная деструкция представляет собой нагноение в легких на месте клеточной инфильтрации с образованием булл или абсцессов, вызываемых некоторыми серотипами пневмококка, стафилококками, *H. influenzae* типа b, реже — гемолитическим стрептококком, клебсиеллой, синегнойной палочкой.

Синпневмонический плеврит

Синпневмонический плеврит может быть вызван любыми бактериями и вирусами. Для гнойного экссудата характерно резкое притупление перкуторного звука, ослабление дыхания, иногда дыхание вообще невозможно прослушать. Кроме того, характерен низкий pH (7,0–7,3) содержимого плевральной полости (при исследовании пунктата), лейкоцитоз выше 5000 мл. Экссудат может быть также фибринозно-гнойным или геморрагическим. Полный регресс плеврита происходит через 3–4 нед.

Метапневмонический плеврит

Метапневмонический плеврит обычно развивается при пневмококковой пневмонии, реже — при внебольничной пневмонии, вызванной гемофильной палочкой. В развитии метапневмонического плеврита основная роль принадлежит иммунным процессам. В частности, на фоне распада микробных клеток иммунные комплексы образуются в полости плевры, которая является шоковым органом. Метапневмонический плеврит развивается в стадии разрешения пневмонии, когда через 1–2 сут нормальной или субфебрильной температуры температура вновь повышается до 39,5–40,0 °С. Выражено нарушение общего состояния. Лихорадочный период продолжается в среднем 7–9 сут, причем антибактериальная терапия не влияет на его длительность.

При рентгенологическом исследовании обнаруживают плеврит, у некоторых детей при ЭхоКГ выявляют перикардит. В ана-

лизе периферической крови количество лейкоцитов нормальное или сниженное, а СОЭ увеличена до 50–60 мм/ч.

Рассасывание фибрина происходит медленно, в течение 6–8 нед.

Пиопневмоторакс

Пиопневмоторакс возникает в результате прорыва абсцесса или буллы в полость плевры. При наличии клапанного механизма увеличение количества воздуха в плевральной полости приводит к смещению средостения. Пиопневмоторакс обычно развивается быстро и неожиданно. У ребенка возникает острый болевой синдром, диспноэ, выраженная дыхательная недостаточность. При напряженном клапанном пиопневмотораксе показана срочная декомпрессия.

Диагностика

Лабораторная диагностика

Анализ периферической крови необходимо проводить всем больным с подозрением на пневмонию. Лейкоцитоз более 10–12×10^9/л и палочкоядерный сдвиг более 10% указывают на высокую вероятность бактериальной пневмонии. При установленном диагнозе пневмонии лейкопению менее 3×10^9/л или лейкоцитоз более 25×10^9/л считают неблагоприятными прогностическими признаками.

Биохимический анализ крови и **исследование кислотно-основного состояния крови** — стандартные методы обследования детей и подростков с тяжелой пневмонией, нуждающихся в госпитализации. Определяют активность печеночных ферментов, уровень креатинина и мочевины, электролитов.

Этиологический диагноз устанавливают главным образом при тяжелых пневмониях. Выполняют **посев крови**, который дает положительный результат в 10–40% случаев. **Микробиологическое исследование мокроты** в педиатрии не имеет широкого применения в связи с техническими трудностями забора мокроты в первые 7–10 лет жизни. Но в случаях проведения бронхоскопии микробиологическое исследование используют. Материалом для него служат аспираты из носоглотки, трахеостомы и эндотрахеальной трубки. Кроме того, для выявления возбудителя проводят **пункцию плевральной полости** и **посев пунктата** плеврального содержимого.

Серологические методы исследования также используют с целью выяснения этиологии заболевания. Нарастание титров специфических антител в парных сыворотках, взятых в острый период и период реконвалесценции, может свидетельствовать о микоплазменной или хламидийной этиологии пневмонии. Достоверными методами также считают выявление антигенов методами латекс-агглютинации, встречного иммуноэлектрофореза, ИФА, ПЦР и др.

Инструментальные методы

«Золотой стандарт» диагностики пневмонии — **рентгенологическое исследование органов грудной клетки**, которое считают высокоинформативным и специфичным методом диагностики (специфичность метода составляет 92%). При анализе рентгенограмм оценивают следующие показатели:

- размеры инфильтрации легких и ее распространенность;
- наличие или отсутствие плеврального выпота;
- наличие или отсутствие деструкции легочной паренхимы.

При отчетливой положительной динамике клинических проявлений внебольничной пневмонии нет необходимости в **контрольной рентгенографии**. Рентгенографическое исследование в динамике в острый период заболевания проводят только при наличии прогрессирования симптомов поражения легких или при появлении признаков деструкции и/или вовлечения плевры в воспалительный процесс. В случаях осложненного течения пневмонии проводят обязательный рентгенологический контроль перед выпиской больного из стационара.

При госпитальной пневмонии необходимо помнить, что если рентгенографическое исследование сделано за 48 ч до летального исхода, то в 15–30% случаев может быть отрицательный результат. Диагноз устанавливают только клинически на основании выраженной дыхательной недостаточности, ослабленного дыхания; нередко может быть кратковременный подъем температуры.

Рентгенографическое исследование в динамике при госпитальной пневмонии в острый период заболевания проводят при прогрессировании симптомов поражения легких или при появлении признаков деструкции и/или вовлечения плевры в воспалительный процесс. При отчетливой положительной динамике клинических проявлений пневмонии контрольную рентгенографию проводят при выписке из стационара.

У детей с тяжелой внебольничной пневмонией и госпитальной пневмонией, особенно ВАП, особое внимание уделяется показаниям **пульсоксиметрии**. Показано, что уровень сатурации кислорода (SaO_2), равный или менее 92 мм рт.ст., является предиктором неблагоприятного исхода болезни. В связи с этим снижение SaO_2 менее 92 мм рт.ст. — показание для оксигенотерапии. Необходим также мониторинг таких показателей, как частота дыхания, частота пульса, АД, кислотно-основное состояние, диурез, у детей первого полугодия жизни — масса тела.

КТ используют в случае необходимости при проведении дифференциальной диагностики, так как КТ обладает в 2 раза более высокой чувствительностью по сравнению с обзорной рентгенографией при выявлении очагов инфильтрации в нижней и верхней долях легких.

Фибробронхоскопия и другие инвазивные методики применяют с целью получения материала для микробиологического ис-

следования у пациентов с тяжелыми нарушениями иммунитета и при проведении дифференциальной диагностики.

Дифференциальная диагностика

При проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возраст ребенка, поскольку в разные возрастные периоды патологические процессы в легких имеют свои особенности.

В грудном возрасте клиническая картина дыхательной недостаточности может быть обусловлена такими состояниями, как аспирация, инородное тело в бронхах, не диагностированные ранее трахеоэзофагеальная фистула, гастроэзофагеальный рефлюкс, пороки развития легких (долевая эмфизема), сердца и крупных сосудов, муковисцидоз и дефицит α-антитрипсина. У детей 2–3-го годов жизни и в более старшем возрасте (до 6–7 лет) следует исключать синдром Картагенера, гемосидероз легких; неспецифический альвеолит; селективный дефицит IgA. В любом возрасте необходимо исключать туберкулез легких. Дифференциальная диагностика должна быть основана на использовании (помимо рентгенографии легких и анализа периферической крови) эндоскопического исследования трахеи и бронхов, проведении сцинтиграфии легких, ангиографии, проведении потовой и других проб на муковисцидоз, определении концентрации α_1-антитрипсина, изучении иммунограммы крови и других исследованиях.

При отсутствии положительной динамики процесса в течение 3–5 сут (максимально — 7 сут) терапии необходимо расширить план обследования как для выявления атипичных возбудителей (*C. psittaci*, *Ps. aerugenozae*, *Leptospira*, *Coxiella burneti*), так и для диагностики других заболеваний легких.

У пациентов с тяжелыми дефектами иммунитета при появлении одышки и очагово-инфильтративных изменений на рентгенограмме легких необходимо исключить вовлечение легких в основной патологический процесс, а также поражение легких как последствие проводимой терапии (лекарственное поражение легких, лучевой пневмонит и т.д.).

Пример формулировки диагноза

Пневмония правосторонняя нижнедолевая очагово-сливная, пневмококковой этиологии, нетяжелая.

Пневмония правосторонняя среднедолевая и нижнедолевая очагово-сливная, пневмококковая, тяжелая, осложненная правосторонним синпневмоническим плевритом.

Пневмония госпитальная правосторонняя двухдолевая (нижнедолевая и среднедолевая) сливная с подозрением на абсцедирование, тяжелая.

Лечение

Показания к госпитализации

Показания к госпитализации при пневмонии у детей и подростков: тяжелое течение заболевания, а также наличие факторов риска неблагоприятного течения болезни и наличие факторов риска развития неблагоприятного исхода у больного.

Пневмонию считают тяжелой, если:

- возраст ребенка менее 3 мес (независимо от тяжести и распространенности процесса);
- возраст ребенка до 3 лет при лобарной пневмонии;
- поражены 2 доли легких и более (независимо от возраста);
- есть плевральный выпот (независимо от возраста);
- есть подозрение на абсцедирование легких.

К факторам риска неблагоприятного течения пневмонии относят следующие заболевания у детей:

- тяжелые энцефалопатии;
- возраст до 1 года и наличие внутриутробной инфекции;
- гипотрофию II–III степени;
- врожденные пороки развития, особенно пороки сердца и крупных сосудов;
- хронические заболевания легких, в том числе бронхолегочную дисплазию, БА, заболевания сердечно-сосудистой системы, заболевания почек (нефриты), онкогематологические заболевания;
- иммунодефицитные состояния.

К факторам риска неблагоприятного исхода относятся следующие:

- одышка свыше 80 в минуту для детей первого года жизни и свыше 60 в минуту для детей старше года;
- втяжение яремной ямки при дыхании ребенка;
- стонущее дыхание, нарушение ритма дыхания (апноэ, гаспсы);
- признаки острой сердечно-сосудистой недостаточности;
- некупируемая гипертермия или прогрессирующая гипотермия;
- нарушение сознания, судороги.

Немедикаментозное лечение

Ребенку назначают постельный режим на период лихорадки, диета обычная.

Медикаментозное лечение

Основной метод лечения пневмонии — незамедлительно начатая антибактериальная терапия, которую назначают эмпирически. Показание к замене антибиотиков — отсутствие клинического эффекта в течение 36–72 ч, а также развитие побочных действий от назначенных препаратов. Критерии отсутствия эффекта: сохранение температуры тела более 38 °С и/или ухудшение

состояния ребенка, и/или нарастание изменений в легких или в плевральной полости; при хламидийной и пневмоцистной пневмониях — нарастание одышки и гипоксемии.

Антибиотикотерапия при внебольничной пневмонии

У детей первых 6 мес жизни препараты выбора даже при нетяжелой пневмонии — ингибитор-защищенный амоксициллин (амоксициллин + клавулановая кислота) или цефалоспорин II поколения (цефуроксим или цефазолин). При пневмонии, протекающей с нормальной или субфебрильной температурой, особенно при наличии обструктивного синдрома и указаний на вагинальный хламидиоз у матери целесообразно сразу назначить внутрь антибиотик из группы макролидов (азитромицин, рокситромицин или спирамицин). При подозрении на пневмоцистоз детям вместе с антибиотиками назначают ко-тримоксазол♠, потом при подтверждении пневмоцистной этиологии пневмонии переходят только на ко-тримоксазол♠, который ребенок получает не менее 3 нед.

Препараты выбора при тяжелой пневмонии, при пневмонии на фоне неблагоприятных сопутствующих заболеваний или пневмонии с высоким риском неблагоприятного исхода — ингибитор-защищенный амоксициллин в комбинации с аминогликозидами или цефалоспорины III или IV поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефепим) в монотерапии или в сочетании с аминогликозидами в зависимости от тяжести заболевания, карбапенемы. При подозрении на стафилококковую этиологию заболевания или при ее подтверждении показано назначение линезолида или ванкомицина отдельно или в комбинации с аминогликозидами.

Альтернативными препаратами, особенно в случаях развития деструктивных процессов в легких, могут быть линезолид, ванкомицин и карбапенемы (табл. 40.3).

Таблица 40.3. Выбор антибактериальных препаратов у детей первых 6 мес жизни при внебольничной пневмонии

Форма пневмонии	Препараты выбора	Альтернативная терапия
Нетяжелая типичная пневмония	Амоксициллин + клавулановая кислота или цефалоспорины II поколения	Цефалоспорины II и III поколения в виде монотерапии
Тяжелая типичная пневмония	Амоксициллин + клавулановая кислота + аминогликозид или цефалоспорины III или IV поколения в виде монотерапии или в комбинации с аминогликозидами. Линезолид или ванкомицин в виде монотерапии или в сочетании с аминогликозидами. Карбапенемы	Линезолид. Ванкомицин. Карбапенемы
Атипичная пневмония	Антибиотик из группы макролидов	—
Атипичная пневмония у недоношенного ребенка	Ко-тримоксазол♠	—

В возрасте от 6 мес до 6–7 лет при выборе стартовой антибактериальной терапии различают 3 группы больных:

- больные нетяжелой пневмонией;
- больные тяжелой пневмонией и больные, имеющие другие заболевания, утяжеляющие прогноз заболевания;
- больные тяжелой пневмонией с высоким риском неблагоприятного исхода.

Больным нетяжелой пневмонией целесообразно назначение антибактериальных препаратов внутрь. Могут быть использованы амоксициллин, амоксициллин + клавулановая кислота или цефалоспорин II поколения — цефуроксим. Но в некоторых случаях (достаточно тяжелое состояние ребенка при отказе родителей от госпитализации и другие подобные ситуации) оправдан ступенчатый метод проведения терапии, когда в первые 2–3 сут лечение проводят парентерально, а затем при улучшении или стабилизации состояния больного тот же антибиотик назначают внутрь. С этой целью используют цефуроксим в/м и цефуроксим (аксетин▲) внутрь.

Лечение нетяжелой пневмонии можно проводить макролидами. Учитывая этиологическую значимость гемофильной палочки у детей этой возрастной группы, препарат выбора — азитромицин (сумамед▲) (действует на *H. Influenzae)*. Другие макролиды могут быть для этой группы больных альтернативными препаратами при непереносимости β-лактамных антибиотиков. Кроме того, при неэффективности препаратов выбора в качестве альтернативы используют цефалоспорины III поколения.

Больным с тяжелой пневмонией и пневмонией на фоне сопутствующих заболеваний показано парентеральное введение антибиотиков или использование ступенчатого метода введения. Препараты выбора (в зависимости от тяжести и распространенности процесса) — амоксициллин + клавулановая кислота, цефуроксим или цефтриаксон, цефотаксим. Альтернативные препараты при неэффективности стартовой терапии — цефалоспорины III или IV поколения, карбапенемы.

Пациентам с высоким риском неблагоприятного исхода, тяжелыми гнойно-деструктивными осложнениями показано назначение антибактериальной терапии по деэскалационному принципу, предполагающему использование в качестве стартового препарата линезолид отдельно или в комбинации с аминогликозидом или комбинацию гликопептида с аминогликозидами, или цефалоспорина III или IV поколения с аминогликозидом. Альтернативная терапия — карбапенемы, тикарциллин + клавулановая кислота (табл. 40.4).

При выборе антибактериальных препаратов при пневмонии у детей старше 6–7 лет и подростков выделяют 2 группы пациентов:

- с нетяжелой пневмонией;
- с тяжелой пневмонией, требующей госпитализации, или с пневмонией у ребенка или подростка на фоне других заболеваний.

Таблица 40.4. Выбор антибактериальных препаратов для лечения пневмонии у детей от 6–7 мес до 6–7-летнего возраста

Форма пневмонии	Препарат выбора	Альтернативная терапия
Нетяжелая пневмония	Амоксициллин. Амоксициллин + клавулановая кислота. Цефуроксим. Азитромицин	Цефалоспорины II поколения. Макролиды
Тяжелая пневмония и пневмония при наличии модифицирующих факторов	Амоксициллин + клавулановая кислота. Цефуроксим или цефтриаксон. Цефотаксим	Цефалоспорины III или IV поколения отдельно или в комбинации с аминогликозидом. Карбапенемы
Тяжелая пневмония с высоким риском неблагоприятного исхода	Линезолид отдельно или в комбинации с аминогликозидом. Ванкомицин отдельно или в комбинации с аминогликозидом. Цефепим отдельно или в комбинации с аминогликозидом	Карбапенемы. Тикарциллин + клавулановая кислота

Антибиотиками выбора для первой группы больных считают амоксициллин и амоксициллин + клавулановая кислота (внутрь) или макролиды. Альтернативные антибиотики — цефуроксим (аксетин♠), или доксициклин (внутрь), или макролиды [азитромицин (сумамед♠)], если ранее назначали амоксициллин или амоксициллин + клавулановая кислота.

Антибиотики выбора для больных второй группы — амоксициллин + клавулановая кислота или цефалоспорины II поколения. Альтернативные антибиотики — цефалоспорины III или IV поколения. Макролидам следует отдавать предпочтение при непереносимости β-лактамных антибиотиков и при пневмонии, предположительно вызванной *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* (табл. 40.5).

Таблица 40.5. Выбор антибактериальных препаратов для лечения пневмонии у детей и подростков (возраст 7–18 лет)

Форма пневмонии	Препарат выбора	Альтернативная терапия
Нетяжелая пневмония	Амоксициллин. Амоксициллин + клавулановая кислота. Макролиды (азитромицин)	Макролиды. Цефуроксим. Доксициклин
Тяжелая пневмония, пневмония у детей и подростков, имеющих модифицирующие факторы	Амоксициллин + клавулановая кислота. Цефалоспорины II поколения	Цефалоспорины III или IV поколения

Антибактериальная терапия при госпитальной пневмонии

На выбор антибактериальной терапии при госпитальной пневмонии существенно влияет то, что для этого заболевания харак-

терно молниеносное течение с нередким развитием летального исхода. Поэтому при тяжелой госпитальной пневмонии и ВАП абсолютно оправдан деэскалационный принцип выбора препарата.

При нетяжелой и относительно тяжелой госпитальной пневмонии лечение начинают с препаратов, наиболее подходящих по спектру действия: в терапевтическом отделении, можно назначить амоксициллин + клавулановую кислоту внутрь, если позволяет состояние больного, или в/в. При тяжелой пневмонии показано назначение цефалоспоринов III (цефотаксим, цефтриаксон) или IV поколения (цефепим), или тикарциллина + клавулановой кислоты (тиментин♠). Если есть подозрение на нетяжелую стафилококковую госпитальную пневмонию, то возможно назначение оксациллина в виде монотерапии или в комбинации с аминогликозидами. Но если подозревают тяжелую стафилококковую пневмонию, особенно деструктивную, или такой диагноз уже установлен, то назначают линезолид или ванкомицин в виде монотерапии или в сочетании с аминогликозидами.

Недоношенным детям, находящимся на втором этапе выхаживания и заболевшим госпитальной пневмонией, при подозрении на пневмоцистную пневмонию (для которой характерно подострое течение, двустороннее поражение легких, мелкоочаговый характер инфильтративных изменений в легких, выраженная гипоксемия) параллельно с антибиотиками назначают ко-тримоксазол♠. При точно установленном диагнозе пневмоцистной госпитальной пневмонии лечение проводят одним котримоксазолом♠ не менее чем 3 нед.

Онкогематологическим больным (в случаях, когда заболевание начинается остро, с подъема температуры и появления одышки и нередко кашля) назначают цефалоспорины III поколения с антисинегнойным действием. Альтернативная терапия — карбапенемы (тиенам♠, меропенем) или тикарциллин + клавулановая кислота. При подозрении на стафилококковую госпитальную пневмонию, в частности при отсутствии кашля, при наличии одышки, угрозы деструкции легких с образованием булл и/или эмпиемы плевры, назначают линезолид или ванкомицин или в монотерапии, или в сочетании с аминогликозидами в зависимости от тяжести состояния.

Грибковые госпитальные пневмонии у онкогематологических больных обычно вызваны *Aspergillus spp*. Именно поэтому онкогематологическим больным с одышкой, помимо рентгенографии легких, показана КТ легких. При установлении диагноза госпитальной пневмонии, вызванной *Aspergillus spp*., назначают амфотерицин В в возрастающих дозах. Длительность курса не менее 3 нед. Как правило, терапия бывает более длительной.

У больных, находящихся в хирургических отделениях или отделениях для ожоговых больных, госпитальные пневмонии чаще вызваны *Ps. aeruginosa*, на втором месте по частоте — *K. pneumoniae* и *E. coli*, *Acenetobacter spp*. и др. *S. aureus et epidermidis* выявляют

редко, иногда обнаруживают и анаэробов, которые чаще составляют ассоциации с *Ps. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *E. coli*. Поэтому выбор антибиотиков приблизительно такой же, как у онкогематологических больных с госпитальной пневмонией. Назначают цефалоспорины III поколения с антисинегнойным действием (цефтазидим) и IV поколения (цефепим) в комбинации с аминогликозидами. Альтернативная терапия — терапия карбапенемами (тиенам♠, меропенем) или тикарциллин + клавулановая кислота или в монотерапии, или в сочетании с аминогликозидами в зависимости от тяжести процесса. При подозрении на стафилококковую госпитальную пневмонию, назначают линезолид или ванкомицин или в монотерапии, или в сочетании с аминогликозидами в зависимости от тяжести процесса. При анаэробной этиологии пневмонии показан метронидазол.

Особенности развития госпитальной пневмонии у больных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, требуют назначения такого же спектра антибиотиков, что и у хирургических и ожоговых больных. При поздней ВАП этиология госпитальной пневмонии точно такая же. Именно поэтому и антибактериальная терапия должна быть такой же, как у больных, находящихся в хирургических и ожоговых отделениях. При ранней ВАП этиология госпитальной пневмонии и соответственно спектр антибактериальной терапии зависят от возраста ребенка и повторяют спектр при внебольничной пневмонии.

Дозы наиболее часто применяемых при лечении пневмонии антибактериальных препаратов, пути их введения и кратность применения приведены в табл. 40.6.

Антибактериальная терапия у пациентов с иммунодефицитом

При пневмониях у пациентов с иммунодефицитом эмпирическую терапию начинают с цефалоспоринов III или IV поколения или с ванкомицина в сочетании с аминогликозидами. В дальнейшем, по мере уточнения этиологии болезни, или продолжают начатую терапию, или назначают другие препараты (табл. 40.7).

Длительность курса при внебольничной пневмонии составляет 6–10 сут и продолжается 2–3 сут после получения стойкого эффекта. Осложненная и тяжелая пневмонии обычно требуют 2–3-недельного курса антибиотикотерапии.

Длительность антибактериальной терапии при госпитальной пневмонии составляет не менее 3 нед. Показание к отмене антибактериальной терапии — отсутствие клинических проявлений болезни при обязательном рентгенологическом контроле.

У пациентов с иммунодефицитом курс лечения антибактериальными препаратами составляет не менее 3 нед, но может быть и более длительным.

Иммунокорригирующая терапия

Показания к назначению свежезамороженной плазмы и иммуноглобулина для в/в введения следующие:

Таблица 40.6. Дозы наиболее часто встречающихся антибиотиков, их пути и кратность введения

Антибиотик	Дозы	Пути введения	Кратность введения
Пенициллин и его производные			
Бензилпенициллин	Детям до 12 лет 100 000–150 000 ЕД/кг в сутки. Для детей старше 12 лет 2–3 г/сут 3–4 раза в сутки	В/м, в/в	3–4 раза в сутки
Ампициллин	Детям до 12 лет 50–100 мг/кг в сутки. Для детей старше 12 лет 2–4 г каждые 6 ч	В/м, в/в	3–4 раза в сутки
Амоксициллин	Детям до 12 лет 25–50 мг/кг в сутки. Для детей старше 12 лет по 0,25–0,5 г каждые 8 ч	Внутрь	3 раза в сутки
Амоксициллин + клавулановая кислота	Детям до 12 лет 20–40 мг/кг в сутки (по амоксициллину). Для детей старше 12 лет при нетяжелой пневмонии по 0,625 г каждые 8 ч или по 1 г каждые 12 ч	Внутрь	2–3 раза в сутки
Амоксициллин + клавулановая кислота	Детям до 12 лет 30 мг/кг в сутки (по амоксициллину). Для детей старше 12 лет 1,2 г каждые 8 или 6 ч	В/в	2–3 раза в сутки
Оксациллин	Детям до 12 лет 40 мг/кг в сутки 4–12 г/сут	В/в, в/м	4 раза в сутки
Тикарциллин + клавулановая кислота	100 мг/кг в сутки	В/в	3 раза в сутки
Цефалоспорины I и II поколения			
Цефазолин	Детям до 12 лет 60 мг/кг в сутки. Для детей старше 12 лет 1–2 г каждые 8 ч	В/м, в/в	3 раза в сутки
Цефуроксим (цефуроксим натрия♠)	Детям до 12 лет 50–100 мг/кг в сутки. Для детей старше 12 лет по 0,75–1,5 г каждые 8 ч	В/м, в/в	3 раза в сутки
Цефуроксим (аксетин♠)	Детям до 12 лет 20–30 мг/кг в сутки. Для детей старше 12 лет по 0,25–0,5 г каждые 12 ч	Внутрь	2 раза в сутки
Цефалоспорины III поколения			
Цефотаксим	Детям до 12 лет 50–100 мг/кг в сутки. Для детей старше 12 лет по 2 г каждые 8 ч	В/м, в/в	3 раза в сутки
Цефтриаксон	Детям до 12 лет 50–75 мг/кг в сутки. Для детей старше 12 лет 1–2 г 1 раз в сутки	В/м, в/в	1 раз в сутки
Цефтазидим	Детям до 12 лет 50–100 мг/кг в сутки. Для детей старше 12 лет по 2 г каждые 8 ч	В/м, в/в	2–3 раза в сутки
Цефоперазон + сульбактам	Детям до 12 лет 75–100 мг/кг в сутки. Для детей старше 12 лет 1–2 г каждые 8 ч	В/в, в/м	3 раза в сутки
Цефалоспорины IV поколения			
Цефепим	Детям до 12 лет 100–150 мг/кг в сутки. Для детей старше 12 лет 1–2 г каждые 12 ч	В/в	3 раза в сутки

Таблица 40.6. *Продолжение*

Антибиотик	Дозы	Пути введения	Кратность введения
Карбапенемы			
Имипенем	Детям до 12 лет 30–60 мг/кг в сутки. Для детей старше 12 лет 0,5 г каждые 6 ч	В/м, в/в	4 раза в сутки
Меропенем	Детям до 12 лет 30–60 мг/кг в сутки. Для детей старше 12 лет 1 г каждые 8 ч	В/м, в/в	3 раза в сутки
Гликопептиды			
Ванкомицин	Детям до 12 лет 40 мг/кг в сутки. Для детей старше 12 лет 1 г каждые 12 ч	В/м, в/в	3–4 раза в сутки
Оксазолидиноны			
Линезолид	Детям до 12 лет 10 мг/кг в сутки. Для детей старше 12 лет 10 мг/кг в сутки 2 раза в сутки	В/м, в/в	3 раза в сутки
Аминогликозиды			
Гентамицин	5 мг/кг в сутки	В/м, в/в	2 раза в сутки
Амикацин	15–30 мг/кг в сутки	В/м, в/в	2 раза в сутки
Нетилмицин	5 мг/кг в сутки	В/м, в/в	2 раза в сутки
Макролиды			
Эритромицин	Детям до 12 лет 40–50 мг/кг в сутки. Для детей старше 12 лет 0,25–0,5 г каждые 6 ч	Внутрь	4 раза в сутки
Спирамицин	Детям до 12 лет 15 000 ЕД/кг в сутки. Для детей старше 12 лет 500 000 ЕД каждые 12 ч	Внутрь	2 раза в сутки
Рокситромицин	Детям до 12 лет 5–8 мг/кг в сутки. Для детей старше 12 лет 0,25–0,5 г каждые 12 ч	Внутрь	2 раза в сутки
Азитромицин	Детям до 12 лет 10 мг/кг в сутки в 1-е сут, далее 5 мг/кг в сутки в течение 3–5 сут. Для детей старше 12 лет по по 500 мг в 1-е сутки, затем 250 мг в сутки в течение 4 дней	Внутрь	1 раз в сутки
Кларитромицин	Детям до 12 лет 7,5–15 мг/кг в сутки. Для детей старше 12 лет 0,5 г каждые 12 ч	Внутрь	2 раза в сутки
Тетрациклины*			
Доксициклин	Детям 8–12 лет 5 мг/кг в сутки. Для детей старше 12 лет 0,5–1 г каждые 8–12 ч	Внутрь	2 раза в сутки
Доксициклин	Детям 8–12 лет 2,5 мг/кг в сутки. Для детей старше 12 лет 0,25–0,5 г каждые 12 ч	В/в	2 раза в сутки

Таблица 40.6. *Окончание*

Антибиотик	Дозы	Пути введения	Кратность введения
Антибактериальные препараты разных групп			
Сульфаметоксазол + триметоприм (ко-тримоксазол*)	20 мг/кг в сутки (по триметоприму)	Внутрь	4 раза в сутки
Метронидазол	Детям до 12 лет 7,5 мг/кг в сутки. Детям старше 12 лет 0,5 г каждые 8 ч	В/в, внутрь	3–4 раза в сутки
Амфотерицин В	Начинают с 100 000–150 000 ЕД, постепенно увеличивают на 50 000 ЕД на 1 введение 1 раз в 3 дня до 500 000–1 000 000 ЕД	В/в	1 раз в 3–4 сутки
Флуконазол	6–12 мг/кг в сутки	В/в, внутрь	1 раз в сутки

* Тетрациклины используют только у детей старше 8 лет.

Таблица 40.7. Выбор антибактериальных препаратов при пневмонии у пациентов с иммунодефицитом

Характер иммунодефицита	Этиология пневмонии	Препараты для терапии
Первичный клеточный иммунодефицит	*Pneumocystis carinii*. Грибы рода *Candida*	Ко-тримоксазол* 20 мг/кг по триметоприму. Флуконазол 10–12 мг/кг или амфотерицин В в возрастающих дозах начиная со 150 000 ЕД и до 500 000–1 000 000 ЕД
Первичный гуморальный иммунодефицит	Энтеробактерии (*K. pneumoniae*, *E. coli* и др.). Стафилококки (*S. aureus*, *epidermidis* и др.). Пневмококки	Цефалоспорины III или IV поколения в виде монотерапии или в комбинации с аминогликозидами. Линезолид или ванкомицин в виде монотерапии или в комбинации с аминогликозидами. Амоксициллин + клавулановая кислота в монотерапии или в комбинации с аминогликозидами
Приобретенный иммунодефицит (ВИЧ-инфицированные, больные СПИДом)	Пневмоцисты. Цитомегаловирусы. Герпесвирусы. Микобактерии туберкулеза. Грибы рода *Candida*	Ко-тримоксазол* 20 мг/кг по триметоприму. Ганцикловир. Ацикловир. Рифампицин и др. противотуберкулезные препараты. Флуконазол 10–12 мг/кг или амфотерицин В в возрастающих дозах
Нейтропения	Грамотрицательные энтеробактерии. Грибы рода *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*	Цефалоспорины III или IV поколения в виде монотерапии или в комбинации с аминогликозидами. Амфотерицин В в возрастающих дозах

- возраст детей до 3 мес;
- тяжелая пневмония, наличие у ребенка других тяжелых заболеваний;
- высокий риск неблагоприятного исхода пневмонии;
- осложненные пневмонии, особенно деструктивные.

Свежезамороженную плазму в дозе 20–30 мл/кг вводят в/в капельно не менее 3 раз или ежедневно, или через день в зависимости от тяжести заболевания. Стандартные иммуноглобулины для в/в введения (интраглобин♠, октагам♠ и др.) назначают максимально рано, в 1–2-е сутки терапии; вводят в обычных терапевтических дозах (500–800 мг/кг), минимум 2–3 раза, ежедневно или через день. При деструктивных пневмониях показано введение препаратов иммуноглобулинов для в/в введения, содержащих IgG и IgM (пентаглобин♠).

Госпитальная пневмония свидетельствует о том, что у детей, заболевших ею, есть вторичный или, реже, первичный иммунодефицит. Именно поэтому заместительная иммунотерапия свежезамороженной плазмой и иммуноглобулинами для в/в введения — обязательный метод лечения госпитальных пневмоний. Свежезамороженную плазму вводят в/в 1 раз в сутки ежедневно или 1 раз в 2–3 дня (всего 3–5 раз в зависимости от тяжести состояния). Иммуноглобулины для в/в введения назначают максимально рано, в 1–3-е сутки терапии. При госпитальных пневмониях, особенно тяжелых, показано введение препаратов иммуноглобулинов, содержащих IgG и IgM (пентаглобин♠).

Посиндромная терапия

Показания для проведения инфузионной терапии: эксикоз, коллапс, микроциркуляторные расстройства, ДВС-синдром. Объем вводимой жидкости 30–100 мл/кг (при эксикозе 100–120 мл/кг). Для инфузионной терапии используют 10% раствор глюкозы♠ с добавлением раствора Рингера♠, а также раствор реополиглюкина♠ из расчета 20–30 мл/кг.

Противокашлевая терапия занимает большое место в лечении пневмоний. Из противокашлевых ЛС препараты выбора — муколитики, которые хорошо разжижают бронхиальный секрет путем изменения структуры слизи. Муколитики используют внутрь и в ингаляциях в течение 3–10 сут. Применяют амброксол (амброгексал♠, амбробене♠), ацетилцистеин (АЦЦ♠), бромгексин, карбоцистеин.

Жаропонижающую терапию назначают при лихорадке выше 39,5 °С, фебрильных судорогах и метапневмоническом плеврите, часто осложняющемся выраженной лихорадкой. Жаропонижающие препараты — парацетамол и ибупрофен. Их назначают отдельно или в комбинации с антигистаминными ЛС I поколения (прометазин, хлоропирамин).

Парацетамол назначают внутрь или ректально из расчета 10–15 мг/кг в сутки в 3–4 приема. Ибупрофен назначают также внутрь из расчета 5–10 мг/кг в сутки в 3–4 приема. Прометазин

(пипольфен♠) назначают внутрь детям до 3 лет по 0,005 г 1 раз в сутки, детям до 5 лет — 0,01 г 1 раз в сутки, детям старше 5 лет — 0,03–0,05 г 1 раз в сутки; или назначают хлоропирамин (супрастин♠) внутрь в тех же дозах (детям до 3 лет по 0,005 г, детям до 5 лет — 0,01 г, детям старше 5 лет — 0,03–0,05 г 1 раз в сутки).

При температуре выше 40 °С используют литическую смесь, в которую входит хлорпромазин (аминазин♠) в дозе 0,5–1,0 мл 2,5% раствора, прометазин (пипольфен♠) в растворе 0,5–1,0 мл. Литическую смесь вводят в/м или в/в, однократно. В тяжелых случаях в смесь добавляют метамизол натрия (анальгин♠) в виде 10% раствора из расчета 0,2 мл на 10 кг массы тела.

Хирургическое лечение

Пункцию проводят при абсцедировании легких, синпневмоническом плеврите, пиопневмотораксе, эмпиеме плевры.

Прогноз

Подавляющее большинство пневмоний проходит бесследно. При неправильном и несвоевременном лечении (в основном у детей с хроническими заболеваниями легких, такими, как муковисцидоз, пороки развития и другие) возможно развитие сегментарного или долевого пневмосклероза и деформаций бронхов в зоне поражения.

Глава 41

Муковисцидоз

Муковисцидоз — аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, с полиорганной манифестацией, характеризуется поражением всех экзокринных желез жизненно важных органов и систем организма.

Коды по МКБ-10

- E84. Кистозный фиброз.
  - E84.0. Кистозный фиброз с легочными проявлениями.
  - E84.1. Кистозный фиброз с кишечными проявлениями.
  - E84.8. Кистозный фиброз с другими проявлениями.
  - E84.9. Кистозный фиброз неуточненный.

Эпидемиология

Распространенность МВ в Европе и Северной Америки составляет 1 на 5000 новорожденных, в России 1 на 11 000 новорожденных, числится более 2000 больных.

Классификация

- Формы МВ:
  - смешанная (легочно-кишечная) (80% всех случаев);
  - с преимущественно легочными проявлениями (15%);
  - с преимущественно кишечными проявлениями (5%).
- Фаза и активность процесса:
  - фаза ремиссии;
  - фаза обострения (бронхит, пневмония).

Этиология и патогенез

Причина МВ — мутации (более 2000 вариантов) гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости, расположенного в середине длинного плеча 7 хромосомы. Секреты экзокринных желез сгущаются, что приводит к развитию мультисистемного заболевания с поражением бронхолегочной системы, системы пищеварения, репродуктивной системы и др.

Бронхолегочная система

В патогенезе МВ основную роль играет повышение вязкости экзокринных секретов. Вязкий бронхиальный секрет способствует

застою мокроты, ее инфицированию. Нарушается механизм самоочищения бронхов и развивается гнойное воспаление. Разрушению легочной ткани способствует и чрезмерный иммунный ответ организма (повышение эластазы, протеазы нейтрофилов, провоспалительных цитокинов, ИЛ-1В, TNF-α, ИЛ-6, ИЛ-8). Особенно деструктивные процессы нарастают при колонизации в легких *P. aeruginosa*, выделяющей протеазы. Помимо этого микроколонии этого возбудителя образуют биопленку (мукоид), препятствующую действию антибиотиков и защитных факторов, что стимулирует лейкоцитарную инфильтрацию и выработку медиаторов воспаления. Отек слизистой оболочки бронхов усиливается, вызывает бронхоспазм и увеличивает продукцию вязкого секрета. Стенки мелких бронхов у больных МВ утолщаются, быстро развивается диффузный пневмофиброз и участки пневмосклероза.

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (0,5–11%) вызывается чаще грибами рода *Aspergillus fumigatus с* формированием бронхоэктазов и нарастанием вентиляционных расстройств.

Поджелудочная железа и гепатобилиарная система

Застой вязкого секрета поджелудочной железы ведет к нарушению ее внешнесекреторной функции и фиброзированию. Нарушаются процессы переваривания и всасывания жиров и белков, развивается дефицит жирорастворимых витаминов (A, D, E, K). Нарушение оттока желчи приводит к фиброзу печени и билиарному циррозу (в 5–10%).

Желудочно-кишечный тракт

Из-за клейкого секрета слизистой и плотных каловых масс развивается хроническая обструкция дистальных отделов тонкой и проксимальных отделов толстых кишок.

Мекониальный илеус — закупорка дистальных отделов тонкой кишки густым и вязким меконием у новорожденных, опасное осложнение — **мекониальный перитонит** (бывает внутриутробно).

К развитию кишечной непроходимости часто приводят **инвагинации тонкой кишки**. Острая или хроническая обструкция приводит к **кишечной непроходимости**, возникает в дистальных отделах тонкой и проксимальных отделах толстой кишки, т.н. «эквиваленты мекониального илеуса».

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) встречается часто, обусловлен задержкой эвакуации содержимого желудка и нарушением его перистальтики, повышенной продукцией соляной кислоты. Развитию ГЭР способствует прием некоторых ЛС, снижающих тонус НПС (беродуал, сальбутамол, фенотерол, теофиллин), и неправильное выполнение дыхательных упражнений. Заброс содержимого желудка в пищевод способствует развитию эзофагита, пищевода Барретта. Возможна аспирация желудочного содержимого и развитие аспирационной пневмонии.

Кожные покровы

Содержание NaCl в поте превышает норму в 3–5 раз. В жару чрезмерная потеря солей приводит к нарушению электролитного баланса и метаболическому алкалозу, возникает тепловой коллапс, рвота, потеря сознания.

Репродуктивная система

Вязкая слизь нарушает сперматогенез.

Первичная **азооспермия** — врожденная атрофия, обструкция семенного канатика у мужчин с МВ.

У женщин **фертильность** обусловлена повышением вязкости отделяемого цервикального канала матки, что затрудняет миграцию сперматозоидов из влагалища.

Клиническая картина

Симптоматика МВ многообразна. Смешанная форма является наиболее тяжелой. В раннем анамнезе отмечаются повторные тяжелые бронхиты и пневмонии с затяжным течением, постоянный кашель (часто коклюшеподобный) с выделением вязкой мокроты, кишечные нарушения и расстройство питания. В клинической картине доминируют изменения со стороны органов дыхания. Мукостаз способствует возникновению и прогрессированию хронического бронхита. Процессы самоочищения трахеобронхиального дерева нарушаются, что приводит к закупорке бронхиол и мелких бронхов. Поэтому неотъемлемой частью бронхолегочных изменений является нарушение бронхиальной проходимости. Растяжение воздушных пространств вызывает развитие эмфиземы. При наличии полной закупорки бронхов развиваются ателектазы, которые часто бывают мелкими и чередуются с участками эмфиземы. В тяжелых случаях на фоне указанных изменений возникают микроабсцессы, связанные с поражением бронхиальных подслизистых желез. У детей раннего возраста в процесс быстро вовлекается паренхима легкого — возникает острая пневмония, отличающаяся тяжелым, затяжным течением и склонностью к абсцедированию. Первые легочные проявления могут возникнуть в более поздние сроки. Эти проявления носят часто характер тяжелой затяжной пневмонии. У старших детей часто наблюдаются затяжные бронхиты с выраженным обструктивным синдромом. Воспалительные изменения, проявляющиеся диффузным бронхитом, рецидивирующими, нередко затяжными пневмониями, быстро приобретают хронический характер. Постепенно формируются пневмосклероз и бронхоэктазы, при поражении интерстициальной ткани — распространенный пневмофиброз. Аускультативно над всей поверхностью легких выявляются влажные, разнокалиберные хрипы.

В случае прогрессирования усиливается эмфизема, значительно нарушаются функции внешнего дыхания и происходят изменения в

малом круге кровообращения. С этим процессом связаны развитие деформации грудной клетки, изменения концевых фаланг по типу барабанных палочек и часовых стекол и формирование сердечной недостаточности по типу легочного сердца. Более редкими осложнениями являются легочное кровотечение, пневмо- и пиопневмоторакс. Наблюдаются также поражения носоглотки: полипы носа, аденоидные вегетации, хронический тонзиллит. Почти у всех детей обнаруживается хронический синусит, клиническими проявлениями которого являются обильная секреция, головные боли, гнусавость голоса.

Кишечный синдром обусловлен возникновением гнилостных процессов, сопровождающихся накоплением газов, отмечается метеоризм. Характерен частый (4–6 раз и более в день), обильный, жирный, зловонный, замазкообразный стул. Выпадение прямой кишки (до 20%).

Часто отмечаются боли в животе: схваткообразные при метеоризме, мышечные после мучительного приступообразного кашля, боли в области увеличенной печени при недостаточности правого сердца. Боли в эпигастральной области могут быть связаны с недостаточной нейтрализацией желудочного сока в двенадцатиперстной кишке вследствие сниженной секреции поджелудочной железой бикарбонатов. Расстройство пищеварения закономерно приводит к развитию гипотрофии, несмотря на повышенный аппетит (т.н. «волчий аппетит»). У детей грудного возраста иногда развивается отечный синдром (гипопротеинемические отеки). В развитии гипотрофии играет роль гипохлоремия и метаболический алкалоз, клинически проявляющиеся анорексией и рвотой.

Осложнения муковисцидоза

- Гемолитическая анемия у новорожденных.
- Обструкция дистальных отделов тонкой кишки.
- Назальный полипоз.
- Холелитиаз.
- Сахарный диабет.
- Фиброз и цирроз печени.

Диагностика

Диагноз МВ ставится по данным анамнеза, клиники, положительных результатов потовых тестов, данных ДНК-диагностики.

Анамнез

Необходимо уточнить случаи МВ у родственников, схожие симптомы, случаи смерти детей.

Лабораторные исследования

Потовая проба

Проведение потовой пробы классическим методом по Гибсону и Куку (1959) с предварительным электрофорезом с пилокарпи-

ном является «золотым стандартом», проводится трижды. Результаты:

- положительный — NaCl выше 60 ммоль/л при достаточной навеске пота более 100 мг;
- сомнительный — NaCl 40-60 ммоль/л при достаточной навеске пота более 100 мг;
- отрицательный — NaCl менее 40 ммоль/л при достаточной навеске пота более 100 мг.

Потовую пробу на аппарате «Макродакт» или «Нанодакт» проводят вне лаборатории, в течение 30 мин, с минимальной навеской пота (3–6 мкл), используют в рамках «массового скрининга».

Копрологическое исследование

Отмечается выраженная стеаторея (до обнаружения в кале капель нейтрального жира).

Определение *концентрации панкреатической эластазы-1 в кале* позволяет оценить степень недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы, не зависимо от проводимой заместительной терапии панкреатическими ферментами.

Инструментальные исследования

Рентгенография грудной клетки

Рентгенологическая картина легких характеризуется распространенностью и многообразием перибронхиальных, ателектатических, инфильтративных и склеротических изменений на фоне выраженной эмфиземы. Сочетание эмфиземы и резко усиленного, деформированного легочного рисунка на всех стадиях заболевания создает довольно типичную картину.

Исследование функции внешнего дыхания

ФВД подтверждает наличие обструктивных нарушений, значительный сдвиг КОС в сторону ацидоза. По мере прогрессирования хронического процесса в бронхолегочной системе снижается объем форсированного выдоха за 1 с, жизненная емкость легких и форсированная жизненная емкость легких. Деструкция паренхимы легких и нарастание рестриктивных расстройств приводят к резкому снижению этих показателей на поздних стадиях заболевания.

Измерение разности назальных потенциалов

Разность трансэпителиальных назальных потенциалов на поверхности слизистой оболочки дна нижнего носового хода и на предплечье при МВ составляет 40–90 мВ, в норме — 5–40 мВ.

Генетический анализ

Исследование ДНК у пациента в некоторых случаях позволяет определить мутацию в гене МВ (обнаружено более 2000 мутаций). Наиболее распространена мутация — делеция F-508.

Пренатальная диагностика

Для диагностики МВ у плода можно провести генетическое (на 8–12 нед беременности) либо биохимическое (на 18–20 нед бере-

менности) исследование. Отрицательные результаты тестов позволяют в 96–100% случаев гарантировать рождение здорового ребенка.

Неонатальная диагностика

В рамках приоритетного национального проекта «Здоровье» с 2006 г. в некоторых регионах, а с 1 января 2007 г. — во всех субъектах РФ включен массовый скрининг новорожденных на наличие МВ. Протокол скрининга на МВ включает четыре этапа, только первые три являются обязательными:

- первое определение концентрации иммунореактивного трипсина (на первой неделе жизни);
- повторное определение концентрации иммунореактивного трипсина (3–4-я неделя жизни);
- проведение потового теста;
- ДНК-диагностика.

Дифференциальная диагностика

МВ необходимо дифференцировать с другими заболеваниями, при которых может быть положительна потовая проба: псевдогипоальдостеронизм; врожденная дисфункция коры надпочечников и недостаточность функции; гипотиреоз; гипопаратиреоз; нефрогенный несахарный диабет; синдром Мориака; кахексия и нервная анорексия; гликогеноз II типа; недостаточность глюкозо-6-фосфатазы; атопический дерматит; эктодермальная дисплазия; СПИД; синдром Дауна; синдром Клайнфелтера; семейный холестатический синдром; фукозидоз; мукополисахаридоз; ХП; гипогаммаглобулинемия; целиакия.

Лечение

Общие принципы лечения

Лечение проводится в специализированных МВ центрах при участии кинезитерапевтов, диетологов, психологов, социальных работников, а также родителей пациента, начинается сразу после постановки диагноза. Схемы терапии индивидуальны.

Цели комплексного лечения

- Поддержание образа жизни пациента, максимально приближенного к жизни здоровых людей.
- Профилактика обострений хронического бронхолегочного процесса.
- Обеспечение адекватного питания и физического развития.
- Поддержание хорошего психо-эмоционального статуса пациента.

Обязательные составляющие комплексного лечения

- Лекарственная терапия — антибактериальная, муколитическая, бронхолитическая, заместительная ферментами под-

желудочной железы, применение гепатотропных препаратов, витаминотерапия, диетотерапия, лечение осложнений, симптоматическая терапия.

- Немедикаментозное лечение — кинезитерапия (специальная техника дренажа бронхиального дерева); психологическая коррекция; санаторно-курортная реабилитация.

Кинезитерапия: методики дренирования бронхиального дерева

Кинезитерапия составляет значительную часть комплексной терапии, во многом определяя длительность и качество жизни больного. Главная цель — очищение бронхиального дерева от вязкой мокроты и поддержание его в максимально функциональном состоянии. Начинается с момента постановки диагноза, с раннего возраста. Методики подбираются индивидуально: перкуссионный массаж грудной клетки и контактное дыхание; аутогенный дренаж; дыхание под повышенным давлением на выдохе; дренажные положения тела; активный цикл дыхания; занятия на гимнастическом мяче и батуте. Обязательна физическая активность с элементами спорта (плавание, бег, велосипед, гимнастика йоги и ушу, бадминтон).

Муколитическая терапия

Муколитическая терапия является обязательной для всех больных. Применяется N-ацетилцистеин — более 30 мг/кг/сут и/или амброксола гидрохлорида более 5 мг/кг/сут, в таблетках, в виде ингаляций. Дорназа-альфа (Пульмозим) через небулайзер по 2,5 мг/сут.

Антибактериальная терапия

Антибактериальная терапия — основа лечения МВ, ее проводят с учетом характера микрофлоры бронхиального секрета и ее чувствительности. Курсы антибиотиков при обострении не должны быть менее 3–4 нед, двумя препаратами (в тяжелых случаях — тремя), хотя бы один из которых вводят внутривенно. Используют максимальные разовые и суточные дозы.

При наличии в мокроте *H. influenzae* назначают защищенный пенициллин, при неуспехе — цефалоспорины II–III поколений, азитромицин. При высеве в мокроте *S. aureus* вводят пенициллины, устойчивые к лактамазе (амоксициллин/клавуланат, оксацциллин, клоксациллин), цефазолин + аминогликозид. Ванкомицин назначают в случаях, когда обострение процесса в бронхолегочной системе обусловлено инфицированием больного метициллинрезистентными штаммами *S. aureus*. Аминогликозиды + противопсевдомонадные цефалоспорины (цефтазидим, цефоперазон) показаны при сочетании стафилококковой и синегнойной инфекции. При инфекции *P. aeruginosa* используют карбопенемы, фторхинолоны, цефалоспорины, аминогликозиды,

а также азлоциллин, пиперациллин с тазобактамом. Одновременно назначают 2–3 противомикробных препарата из разных групп. Наиболее часто применяют комбинации аминогликозидов с цефалоспоринами 3–4 поколения или карбопенемами. Целесообразно периодически менять комбинации антибиотиков, эффективных в отношении синегнойной палочки, курсы терапии проводятся при обострении бронхолегочного процесса и профилактически — каждые 3–4 мес. Следует помнить, что лабораторное определение чувствительности микроорганизма к антибиотикам не всегда полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию. При хронической инфекции *P. aeruginosa* в базисную терапию входят специальные растворы антибиотиков, применяемые через компрессионный небулайзер: 1) раствор тобрамицина (по 300 мг 2 раза в день — 6 курсов в год) и 2) раствор полимиксина (1–2 г 2 раза в день постоянно). Такая терапия проводится пожизненно. Проникновению антибиотика в колонии псевдомонад способствует одновременное применение азитромицина — 2 раза в неделю по 1 дозе.

При обнаружении в мокроте *B. cepacia* используют котримоксазол в высоких дозах, доксициклин, хлорамфеникол, цефтазидим, меронем.

Противовоспалительная терапия

Макролиды обладают не только противомикробным действием, но и противовоспалительным, а также иммуномодулирующим. Препараты следует назначать как дополнение к базисной терапии: азитромицин, кларитромицин по 250 мг 2–3 раза в неделю, длительно.

Длительное применение **системных ГК** применяется у некоторых больных преднизолон назначают по 0,3–0,5 мг/кг в день.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) оказывают достаточно выраженный противовоспалительный эффект, но при их длительном применении часто развиваются серьезные осложнения в ЖКТ.

Заместительная ферментотерапия

Заместительная терапия микросферическими панкреатическими ферментами назначается всем пациентам, имеющим клинические проявления кишечного синдрома, низкую концентрацию эластазы-1 в кале. Эффективность терапии оценивают по динамике прибавки массы тела (у детей). Ферменты принимают во время еды. Доза подбирается индивидуально: детям грудного возраста следует принимать около 4000 ЕД на 100–150 мл молока; детям старше года: по 2000–6000 ЕД/кг массы тела ребенка в сутки; по 500–1000 ЕД/кг массы тела ребенка перед (или во время) основным приемом пищи; по 250–500 ЕД/кг массы тела ребенка перед (или во время) дополнительным приемом пищи. В случае повышения кислотности желудочного или панкреатического

соков в течение длительного времени следует принимать ЛС, угнетающие секрецию соляной кислоты слизистой оболочкой желудка: антагонисты H_2-рецепторов гистамина или ингибиторы протонного насоса.

Дополнительно необходимо постоянно принимать жирорастворимые витамины (А, Д, Е, К). При подборе суточной дозы необходимо учитывать, что она должна превышать стандартную возрастную дозу в 2 раза и более: витамин А по 5000–10 000 ед/сут; витамин D по 400–800 ед/сут; витамин Е до 6 мес по 25 мг, 6–12 мес — по 50 мг, 1–4 года — 100 мг, 4–10 лет — 200 мг, старше 10 лет — по 200–400 мг/сут; витамин К до 1 года по 2–5 мг/сут, старше 1 года — по 5–10/сут.

Диетотерапия

Коррекция нарушенной функции поджелудочной железы проводится минимикрокапсулированными ферментами при каждом приеме пищи (в среднем 5000 единиц липазы/кг массы тела в сутки). Показателями оптимальной дозы служат нормализация стула и исчезновение в кале нейтрального жира, прибавка массы тела. Детям грудного возраста следует давать относительно бедные жирами смеси, обогащенные белком (до 5 г/кг белка в сутки). Рацион по калорийности должен превышать на 20–50% возрастную норму, следует подсаливать пищу (1–5 г/сут). Необходимо обеспечить прием достаточного количества жидкости, особенно детям грудного возраста. Возмещается дефицит жирорастворимых витаминов — А, D, Е, К. Дополнительное питание показано детям с дефицитом массы тела >10%. Зондовое питание (через назогастральный зонд, еюно- или гастростому) применяют в течение 3 мес при дефиците массы тела >15%. Только в тяжелых случаях приходится переходить на частичное или полное ПП.

Генная терапия

Исследования по применению генной терапии при МВ продолжаются.

Лечение осложнений муковисцидоза

Мекониальный илеус

Новорожденным при диагностике мекониального илеуса без перфорации стенки толстой кишки проводят контрастные клизмы с высокоосмолярным раствором. При проведении контрастных клизм необходимо убедиться, что раствор достигает подвздошной кишки. Это стимулирует выделение в просвет толстого кишечника жидкости и оставшегося мекония. Следует проводить несколько контрастных клизм, сочетая их с внутривенным введением большого количества жидкости, в условиях стационара для возможного экстренного хирургического вмешательства.

Чаще новорожденным с мекониальным илеусом выполняют хирургическое вмешательство, в ходе которого очищают проксимальные и дистальные отделы кишечника, вымывают максимально возможное количество мекония, резецируют некротизированные или поврежденные участки кишки. Операции завершают наложением двойной энтеростомы или энтеро-энтеростомы, которые обычно закрывают по мере восстановления устойчивого пассажа каловых масс. Это позволяет обеспечить адекватное промывание кишечника в послеоперационном периоде.

Обструкция дистальных отделов тонкой кишки

- Ацетилцистеин принимают внутрь по 200–600 мг 3 раза в сутки до устранения симптомов.
- Лактулозу принимают внутрь до устранения симптомов 2 раза в сутки из расчета: детям младше года — по 2,5 мл; детям 1–5 лет — по 5 мл; детям 6–12 лет — по 10 мл.

Лечение проводится в хирургическом стационаре; следует контролировать электролитный и водный баланс организма пациента, вводить большое количество электролитных растворов (применяемых для очищения кишечника перед хирургическим вмешательством или рентгенографией), проводить контрастные клизмы с высокоосмолярным раствором. При тяжелом состоянии в контрастные клизмы добавляют 20–50 мл 20% раствора ацетилцистеина и 50 мл натрия хлорида, 2 раза в сутки.

Хирургическое вмешательство необходимо только при необратимой обструкции. Следует помнить, что, помимо обструкции дистальных отделов тонкой кишки, у пациентов с МВ могут возникать инвагинации кишки, аппендицит и БК.

Поражения печени

Доказана эффективность применения урсодезоксихолевой кислоты при появлении первых клинико-лабораторных признаков поражения печени: урсодезоксихолевая кислота внутрь перед сном из расчета 20–30 мг/кг массы пациента в сутки.

При **синдроме портальной гипертензии** на фоне цирроза печени для предотвращения кровотечений выполняют эндоскопическое склерозирование или лигирование варикозно-расширенных вен пищевода, портокавальное шунтирование с последующей трансплантацией.

Гастроэзофагеальный рефлюкс

При развитии ГЭР следует придерживаться традиционных рекомендаций, а также организовать дробное питание 5–6 раз в день; не лежать после еды в течение 1,5 ч; избегать тесной одежды, тугих поясов; ограничить прием ЛС, угнетающих моторику пищевода и снижающих тонус НПС (пролонгированные формы

нитратов, блокаторы медленных кальциевых каналов, теофиллин, сальбутамол), а также ацетилсалициловой кислоты и других НПВП; не принимать пищу перед сном; спать с приподнятым головным концом кровати (не менее чем на 15 см); исключить из кинезитерапии упражнения, усиливающие рефлюкс. Используют антациды, блокаторы H_2-рецепторов гистамина, ингибиторы протонного насоса, противорвотные ЛС.

Назальные полипы

Назальные полипы — типичное для МВ осложнение, часто протекающее бессимптомно. При обструкции носовых ходов назначают длительные ингаляции ГК через нос.

Пневмоторакс

Спонтанный пневмоторакс резко утяжеляет состояние, усугубляя дыхательную недостаточность, вплоть до угрозы жизни пациента. Требует наблюдения в хирургическом стационаре.

Кровохарканье

Бронхоэктазы могут способствовать развитию легочных кровотечений, которые чаще бывают небольшими (не более 25–30 мл/сут) и не наносят большого вреда здоровью пациентов. При эпизодических или повторных обильных (>250 мл крови) кровотечениях, обусловленных разрывом варикозно-расширенных коллатеральных бронхиальных кровеносных сосудов, требуется экстренная медицинская помощь, заключающаяся в эмболизации и окклюзии поврежденного сосуда. Если этот метод неэффективен или недоступен, показана хирургическая операция, в ходе которой накладывают лигатуры и при необходимости иссекают пораженный сегмент или долю легкого.

Холелитиаз

При развитии хронической желчно-каменной болезни, не сопровождающейся холециститом, эффективно применение урсодезоксихолевой кислоты.

Сахарный диабет

При развитии СД больных необходимо консультировать и наблюдать у эндокринолога. Для лечения СД, развившегося на фоне МВ, необходим инсулин.

Хроническое легочное сердце

При развитии этого осложнения медикаментозная терапия направлена на лечение и профилактику обострений хронического инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе, устранение дыхательной недостаточности, снижение давления в малом круге кровообращения, снижение степени недостаточности кровообращения.

Аллергический бронхолегочный аспергиллез

Необходимо исключить контакт с плесневым грибом *A. fumigatus*, для чего следует избегать пребывания в сырых помещениях с плесневым налетом на стенах, на сеновалах, ограничить употребление пищи, содержащей плесень (сыр и др.). Для лечения обострений принимают **преднизолон** (внутрь) из расчета 0,5–1 мг/кг/сут, 2–3 нед, до 2–3 мес. При положительных посевах мокроты и повышении титров специфических IgE применяют итраконазол.

Оценка эффективности лечения

Антибактериальная терапия

Эффективной антибактериальная терапия считается при стихании бронхолегочного процесса, улучшении состояния больного (масса тела, ФВД, характер отделяемой мокроты и др.).

Заместительная терапия ферментами поджелудочной железы

Доза ферментов считается адекватной при исчезновении синдрома мальабсорбции (нормализация частоты и характера стула) и при соответствующих лабораторных показателях (исчезновение стеатореи и креатореи, нормализация концентрации триглицеридов в липидограмме кала).

Лечение аллергического бронхолегочного аспергиллеза

Ремиссией считается ликвидация клинических симптомов, восстановление показателей ФВД до исходного уровня, регресс рентгенологических изменений, снижение общего IgE в плазме крови более чем на 35% в течение 2 мес. Для подтверждения регресса характерных для аспергиллеза рентгенологических изменений через 1–2 мес после начала лечения проводят контрольную рентгенографию грудной клетки, повторяют через 4–6 мес для подтверждения отсутствия новых инфильтратов в легких. После начала снижения дозы преднизолона в течение года необходимо ежемесячно контролировать содержание общего IgE в плазме крови.

Побочные эффекты

При применении ферментов в дозах выше 6000 ЕД/кг на прием пищи или 18 000–20 000 ЕД/кг в сутки возможно развитие

стриктуры толстого кишечника, что требует хирургического вмешательства.

Ошибки и необоснованные назначения

Противопоказаны противокашлевые ЛС. Антибиотики выбираются согласно результатам посева мокроты, одновременно назначаются препараты разных классов, смешивать в одном флаконе или шприце нельзя, внутривенное введение антибиотиков следует проводить раздельно.

Активное диспансерное наблюдение

Проводится активное диспансерное наблюдение в Центре МВ, регулярно 1 раз в 3 мес: измерение массы тела и роста, общий анализ крови и мочи, копрология, ФВД, посев мокроты на флору и грибы с определением чувствительности (при хроническом высеве стафилококка — 1 раз в мес), измерение сатурации. 1 раз в год проводится более полное обследование: рентгенография грудной клетки или КТ, биохимический анализ крови (протеинограмма, белковые фракции, электролиты, глюкоза, трансаминазы), гликозилированный гемоглобин (с 10-ти лет), УЗИ органов брюшной полости с допплерографией сосудов печени, ЭКГ, ЭхоКГ с измерением давления в легочной артерии, фиброэзофагогастродуоденоскопия, денситометрия.

Прогноз

Прогноз при МВ серьезный, но более благоприятен при диспансерном наблюдении и постоянной терапии. Качество жизни больного зависит от объема базисной терапии, кинезитерапии и физической активности, полноценного питания и активной социальной позиции.

Глава 42

Миокардиты

Миокардит — заболевание, характеризующееся поражением сердечной мышцы воспалительного характера, обусловленным непосредственным или опосредованным через иммунные механизмы воздействием инфекции, паразитарной или протозойной инвазии, химических и физических факторов, а также возникающим при аллергических, аутоиммунных заболеваниях и трансплантации сердца.

Миокардит может быть самостоятельным заболеванием или составляющей различных болезней (например, системные васкулиты, болезни соединительной ткани, инфекционный эндокардит и др.). У детей миокардиту нередко сопутствует перикардит (миоперикардит).

Коды по МКБ-10

- I01.2. Острый ревматический миокардит.
- I09.0. Ревматический миокардит.
- I40. Острый миокардит.
  - I40.0. Инфекционный миокардит.
  - I40.1. Изолированный миокардит.
  - I40.8. Другие виды острого миокардита.
  - I40.9. Острый миокардит неуточненный.
- I41.0. Миокардит при бактериальных болезнях, классифицированных в других рубриках.
- I41.1. Миокардит при вирусных болезнях, классифицированных в других рубриках.
- I41.2. Миокардит при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках.
- I41.8. Миокардит при других болезнях, классифицированных в других рубриках.
- I42. Кардиомиопатия.
- I51.4. Миокардит неуточненный.
- I98.1. Поражение сердечно-сосудистой системы при других инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках.

Эпидемиология

Частота миокардита в общей популяции неизвестна. Миокардит развивается в 3–6% случаев всех вирусных инфекций. По дан-

ным *G.R. Somers* (2005), среди внезапно умерших детей текущий миокардит диагностируется в 17–21% случаев, среди детей с внезапной смертью в воде — в 22,7%.

Классификация

Педиатры и детские кардиологи в нашей стране используют в своей практике классификацию кардитов, предложенную Н.А. Белоконь в 1984 г. (табл. 42.1).

Таблица 42.1. Классификация неревматических кардитов у детей (по Белоконь Н.А., 1984)

Период возникновения заболевания	Врожденный (ранний и поздний). Приобретенный
Этиологический фактор	Вирусный, вирусно-бактериальный, бактериальный паразитарный, грибковый, иерсиниозный, аллергический
Форма (по локализации)	Кардит. Поражение проводящей системы сердца
Течение	Острое — до 3 мес. Подострое — до 18 мес. Хроническое — более 18 мес (рецидивирующее, первично хроническое)
Тяжесть кардита	Легкий, средней тяжести, тяжелый
Форма и стадия сердечной недостаточности	Левожелудочковая I, IIA, IIБ, III стадии. Правожелудочковая I, IIA, IIБ, III стадии. Тотальная
Исходы и осложнения	Кардиосклероз, гипертрофия миокарда, нарушение ритма и проводимости, легочная гипертензия, поражение клапанов, констриктивный миоперикардит, тромбоэмболический синдром

Этиология

Воспалительный процесс в миокарде может быть вызван различными факторами (табл. 42.2). Вирусное поражение кардиомиоцитов является самой распространенной причиной миокардитов.

Патогенез

Механизмы повреждения кардиомиоцитов:

- прямое миокардиоцитолитическое воздействие вследствие проникновения вируса в миоцит с последующей репликацией и цитотоксическим эффектом вплоть до лизиса клетки;
- клеточное повреждение циркулирующими токсинами при системной инфекции;
- неспецифическое клеточное повреждение вследствие генерализованного воспаления;
- клеточное повреждение факторами специфических клеток или гуморальной иммунной системы, продуцируемыми в от-

вет на воздействующий агент, или вызванное неоантигенами. Среди многочисленных антигенов (сарколемма, миолемма, фибриллы, актин, миозин, Z-полоски, митохондрии и др.) самую существенную роль играют антимиолеммальные и антимиозиновые антитела.

Таблица 42.2. Факторы, приводящие к развитию миокардита

Инфекционные факторы	
Вирусы	Коксаки В, парвовирус В19, герпесвирусы (герпес 6-го типа, цитомегаловирус, Эпштейна—Барр, *Varicella zoster*, простого герпеса), ЕСНО-, адено-, гриппа А и В, полиомиелита, краснухи, кори, эпидемического паротита, РС-вирусы, гепатита, ВИЧ
Бактерии	*Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia, Rickettsia, Borrelia burgdorferi, Staphylococcus aureus, Enterococci spp., Corinebacteria diphtheriae*
Грибы	*Criptococcus neoformans*
Простейшие	*Toxoplasma gondii, Tripanosoma cruzi*
Паразиты	*Trichinella spiralis*, эхинококки
Неинфекционные факторы	
Эндокринные нарушения	Тиреотоксикоз, феохромоцитома
Аллергические реакции	Сульфаниламиды, пенициллин, тетрациклины, укусы насекомых
Токсическое воздействие	Аминосалициловая кислота, парацетамол, прокаинамид, стрептомицин, доксорубицин, циклофосфамид и др.
Другие заболевания	Болезнь Кавасаки, ревматоидный артрит, системные васкулиты, болезни соединительной ткани
Другие причины	Лучевая терапия, отторжение трансплантанта

Вероятно, последний механизм является обычным при повреждении миокарда. Запущенный антигеном (вирусом) как инициирующим агентом, в дальнейшем он поддерживается вновь вырабатываемыми аутоантигенами или антигенами кардиомиоцитов, которые идентичны инициирующим антигенам.

Клиническая картина

Миокардит в детском возрасте часто протекает без выраженных кардиальных симптомов. На современном этапе основные клинические формы миокардита — острый немолниеносный, острый молниеносный (фульминантный) миокардит и воспалительная КМП.

Первые признаки поражения сердца при остром миокардите, как правило, проявляются в конце 1-й или на 2-й неделе от начала инфекционного заболевания. Большинство пациентов асимптоматичны. На фоне угасания острого респираторного процесса кашель, боли в животе, диарею оценивают как осложнение. При этом единственным проявлением текущего миокардита могут

быть нарушения ритма/проводимости сердца, а желудочковая тахикардия может стать причиной внезапной смерти. Для течения острого (молниеносного, фульминантного) миокардита у детей характерна клиническая картина острой сердечной и сосудистой недостаточности различной степени выраженности. У детей раннего возраста отмечают затруднение при кормлении, повышенную потливость, нарастающее беспокойство, возбуждение. В старшем возрасте выявляют слабость, адинамию, возможны боли в животе, сопровождающиеся тошнотой и рвотой, синкопе. Обращает внимание кашель, усиливающийся при перемене положения тела, учащенное дыхание без углубления при острой левожелудочковой недостаточности и с затруднением дыхания по типу диспноэ при острой правожелудочковой или тотальной недостаточности. Определяют признаки гиповолемии (снижение венозного давления, спавшиеся вены, холодные конечности, сгущение крови) и нарушения иннервации сосудов (мраморный рисунок кожи с цианотичным оттенком, изменения АД, слабый пульс.

Воспалительная КМП ассоциируется с хроническим течением миокардита у детей раннего возраста. У более старших детей нередко является находкой при профилактическом осмотре и сопровождается толерантностью к физическим нагрузкам, одышкой, тахикардией, утомляемостью или манифестирует клинической картиной острой сердечной недостаточности на фоне интеркуррентных заболеваний.

Диагностика

Диагностика миокардита весьма затруднительна в связи с неспецифичностью симптоматики. Всем больным с подозрением на миокардит следует провести:

- сбор анамнеза (жизни, семейного, заболевания);
- физикальное обследование;
- лабораторные исследования;
- инструментальную диагностику.

В диагностический поиск обязательно включают тщательный анализ анамнеза заболевания, уделяя особое внимание связи кардиальных симптомов с предшествующими эпизодами вирусных, бактериальных инфекций и неясной лихорадки, всевозможными аллергическими реакциями, прививками. Однако нередко в педиатрической практике встречают случаи миокардитов, где нет определенной привязки заболевания сердца к конкретным этиологическим причинам.

Клиническое обследование

При обследовании обычно выявляют цианоз определенной локализации (акроцианоз, цианоз слизистых оболочек), нередко он бывает преходящим, что отличает его от такового при заболеваниях легких. Определяют ослабленный и слегка сдвинутый

влево верхушечный толчок, расширенные или нормальные границы сердечной тупости. Над нижними отделами обоих легких возможны влажные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца чаще приглушены, может быть «ритм галопа» и другие нарушения ритмической деятельности. Тахикардия не соответствует температуре тела и эмоциональному возбуждению ребенка, устойчива к лекарственной терапии, сохраняется во время сна. Неинтенсивный дующий систолический шум на верхушке сердца либо появляется, либо интенсивность присутствующего ранее шума ослабевает. Увеличение печени, а у детей младшего возраста и селезенки, периферические отеки и асцит определяют при правожелудочковой или тотальной недостаточности.

Лабораторная диагностика

В процессе верификации миокардита лабораторную диагностику осуществляют по следующим направлениям:

- определение активности в плазме кардиоселективных ферментов, отражающих повреждение кардиомиоцитов;
- выявление биохимических маркеров воспаления;
- оценка выраженности иммунного воспаления;
- выявление этиологических факторов;
- диагностика очагов хронической инфекции.

Повреждение кардиомиоцитов любой этиологии (гипоксической, воспалительной или токсической) сопровождается повышением активности кардиоселективных ферментов и белков (КФК, КФК-МВ, ЛДГ, тропонина Т).

Степень повреждения кардиомиоцитов при миокардитах в большинстве случаев не имеет массивного характера, поэтому концентрация кардиоселективных ферментов повышается лишь в 1,5–2 раза.

Изменение данных общепринятых биохимических маркеров воспаления, а также лейкоцитоз, увеличение СОЭ не имеют специфичности для воспаления миокарда, поэтому в качестве критериев собственно миокардита их не учитывают.

В последние годы отражением воспалительного поражения миокарда считают увеличение количества CD4 и изменение соотношения CD4/CD8, увеличение количества CD22, IgM, IgG, IgA и ЦИК. Чувствительным иммунологическим тестом служит определение кардиального антигена и специфических циркулирующих иммунных комплексов, содержащих кардиальный антиген, антитела к кардиомиоцитам, к проводящей системе сердца, что служит своеобразным индикатором аутоиммунного воспаления в сердечной мышце.

Определить этиологию миокардита (особенно вирусного) важно, но выделить возбудитель в случаях хронического течения воспалительного заболевания сердца удается крайне редко. Важно учитывать, что хронические очаги воспаления могут быть как источником развития инфекции, внедряющейся в миокард, так и

стать неблагоприятным фоном для формирования неадекватного иммунного ответа на внедрение в миокард другого инфекционного агента. Поиск возбудителя острых и хронических инфекционных патогенов в крови, носоглотке, аспирате из трахеи (вирусы, бактерии, спирохеты, простейшие и др.) и антител к ним осуществляют посредством культуральных методов, ПЦР, ИФА и др.

Инструментальные методы

Изменения на **ЭКГ** широко варьируют, наиболее часто отмечаются синусовая тахикардия, снижение вольтажа зубцов, нарушения ритма (экстрасистолия) и проводимости (АВ-блокады I–II степеней), неспецифические изменения сегмента *ST* и зубца *T*. Изменения данных ЭКГ в острый период характеризуются быстрой сменой патологических признаков, часто их совокупностью. При выздоровлении происходит полная нормализация параметров.

ЭхоКГ позволяет выявить нарушение систолической и/или диастолической функции левого желудочка, дилатацию полостей сердца, преимущественно левого желудочка, митральную регургитацию, экссудат в полости перикарда. При фокальном миокардите могут быть и нормальные показатели. Ценность ЭхоКГ при кардиомегалии состоит главным образом в исключении других возможных причин ухудшения состояния ребенка (врожденный порок сердца и др.).

Рентгенография органов грудной клетки дает более точное, чем при перкуссии, представление о степени увеличения сердца и состоянии малого круга кровообращения (застой в легких).

Сцинтиграфия миокарда с ^{67}Ga и антимиозиновыми антителами, меченных ^{111}In, позволяет определить некротические и воспалительные изменения. Однако ценность данного метода для клинической практики у детей не доказана.

Катетеризацию сердца и трансвенозная эндомиокардиальная биопсия с последующим гистологическим и иммунологическим исследованием миокарда применяют для выявления признаков воспаления миокарда и наличия персистенции вируса, что важно для терапии.

Дифференциальная диагностика

При выявлении кардиомегалии и признаков дисфункции миокарда **у новорожденных** следует исключить постгипоксический синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы, медикаментозно обусловленные морфофункциональные повреждения миокарда, диабетическую фетопатию, генетически обусловленную патологию.

У детей раннего возраста в первую очередь следует дифференцировать миокардит с врожденными пороками сердца, такими как коарктация аорты (КА), аномальное отхождение левой

коронарной артерии от легочного ствола, митральная недостаточность.

У детей старшего возраста дифференциальную диагностику приходится проводить с хронической ревматической болезнью сердца, инфекционным эндокардитом, аритмогенной дисфункцией миокарда, вазоренальной гипертензией.

Наиболее сложна дифференциальная диагностика тяжелого миокардита с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), в этом случае нередко невозможно обойтись без биопсии миокарда.

Лечение

Показания к госпитализации

Тактика ведения больных с миокардитом зависит от характера течения болезни. Острый вирусный миокардит часто протекает благоприятно без какого-либо лечения. Больные при остром клинически выраженном миокардите подлежат госпитализации. Хронический миокардит у 30–50% детей приобретает рецидивирующее течение, приводящее к прогрессированию ХСН. В этом случае необходимо проведение последовательного многоэтапного комплекса лечебно-восстановительных мероприятий сначала в стационаре, а затем в санатории или поликлинике. Стационарный этап лечения больных хроническим миокардитом составляет от 6 до 8 нед и включает немедикаментозное (мероприятия общего характера) и медикаментозное лечение, санацию очагов хронической инфекции, а также начальную физическую реабилитацию.

Немедикаментозное лечение

Немедикаментозное лечение включает устранение факторов, способных угнетать функции миокарда: ограничение физической активности (в острую фазу в течение 2–4 нед с учетом тяжести болезни), полноценное рациональное питание с достаточным количеством витаминов, белков, ограничением поваренной соли, соблюдение питьевого режима(под контролем диуреза).

Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение предусматривает несколько направлений:

- воздействие на воспалительные, аутоиммунные и аллергические процессы;
- сокращение синтеза биологически активных веществ;
- восстановление и поддержание гемодинамики;
- воздействие на метаболизм миокарда;
- активная санация очагов инфекции.

В зависимости от этиологии лечение миокардитов имеет свои особенности.

При **миокардитах, вызванных инфекционными возбудителями**, всем больным необходимо проведение неспецифического поддерживающего и симптоматического лечения (постельный режим с постепенной активизацией, дезинтоксикационная и общеукрепляющая терапия, витамины, антигистаминные препараты), а также назначение, по возможности, специфических ЛС.

При **миокардитах, возникших на фоне системных болезней соединительной ткани** (СКВ, ревматоидного артрита) или **эндокринных заболеваний** (тиреотоксикоз, феохромоцитома), прежде всего показано лечение основного заболевания.

При миокардитах вследствие аллергических реакций (чаще всего на сульфаниламиды, метилдопу, антибиотики, укусы насекомых) показано устранение действия аллергена и, при необходимости, назначение антигистаминных ЛС.

При токсических миокардитах (алкоголь, кокаин, фторурацил, циклофосфамид, доксорубицин, стрептомицин, ацетилсалициловая кислота) показано устранение действия провоцирующего фактора.

Этиотропная терапия

Выраженность воспалительного процесса в миокарде обусловлена вирулентностью возбудителя и адекватностью иммунного ответа организма. Наиболее выраженную воспалительную реакцию вызывают внеклеточные возбудители (стрептококки, стафилококки, пневмококки). Этиотропное лечение миокардитов (как правило, острых), вызванных внеклеточными бактериями, осуществляют достаточно успешно назначением антибиотиков (цефалоспоринов, макролидов). Участие внутриклеточных возбудителей (в большинстве случаев представленных ассоциацией микроорганизмов) в патологическом процессе при миокардите затрудняет полную санацию организма и предопределяет иной подход к этиотропной терапии. Возникает необходимость прибегать к повторным курсам антибиотиков, обладающих способностью воздействовать на наиболее часто встречающиеся внутриклеточные невирусные возбудители, для чего применяют макролиды, фторхинолоны. Одновременно необходимо воздействовать на вирусную инфекцию, в том числе посредством назначения иммуномодулирующих препаратов. Специфическое лечение миокардитов, вызванных вирусами Коксаки А и В, ЕСНО-вирусами, вирусом полиомиелита, энтеровирусами, а также вирусами эпидемического паротита, кори, краснухи, не разработано.

Неспецифическую противовоспалительную терапию широко применяют при комплексном лечении миокардитов. НПВП оказывают активное противовоспалительное действие, уменьшают окислительное фосфорилирование, приводящее к ограничению образования АТФ, снижают повышенную проницаемость капилляров, оказывают стабилизирующее влияние на мембраны лизосом. Следует учитывать, что при вирусной этиологии миокардита в острую фазу болезни (первые 2–3 нед) на-

значение НПВП противопоказано, поскольку они могут усилить повреждение кардиомиоцитов, однако в более позднем периоде их применение оправдано.

Внутрь НПВП следует принимать после еды, запивая киселем: ацетилсалициловая кислота внутрь после еды 0,05 мг/кг в сутки в 4 приема в течение 1 мес, затем 0,2–0,25 мг/кг в сутки в 4 приема, в течение 1,5–2 мес, или диклофенак внутрь после еды или ректально 3 мг/кг в сутки в 3 приема в течение 2–3 мес, или индометацин внутрь после еды или ректально 3 мг/кг в сутки в 3 приема в течение 2–3 мес.

Ацетилсалициловая кислота — ЛС выбора для лечения ревматической лихорадки и болезни Кавасаки. При болезни Кавасаки ацетилсалициловую кислоту назначают внутрь по 30–40 мг/кг в сутки в 4 приема в течение 14 сут, затем по 3–5 мг/кг в сутки в 4 приема в течение 1,5–2 мес.

Терапию глюкокортикоидами проводят только при крайне тяжелом течении миокардита (выраженной прогрессирующей сердечной недостаточности или тяжелых нарушениях ритма, рефрактерных к антиаритмической терапии) и в тех случаях, когда доказан выраженный аутоиммунный компонент воспаления (выявлены антитела к миокарду в больших титрах).

Оправданное назначение ГКС способствует быстрому купированию воспалительных и аутоиммунных реакций. Преднизолон целесообразно назначать коротким курсом. Учитывая, что при затяжном и хроническом течении миокардита в организме персистируют хронические внутриклеточные возбудители, следует провести курс противовирусной терапии, прежде чем назначать ГКС.

- Преднизолон внутрь 1 мг/кг в сутки в 3 приема в течение 1 мес с последующим постепенным снижением на 1,25 мг в 3 дня в течение 1,0–1,5 мес. При недостаточном эффекте поддерживающую дозу преднизолона (0,5 мг/кг/сут) продолжают принимать по показаниям в течение нескольких месяцев (6 мес и более).

При остром ревматическом миокардите рекомендованы: преднизолон внутрь 0,7–1,0 мг/кг в сутки в 3 приема с учетом физиологического биоритма коры надпочечников в течение 2–3 нед, а затем диклофенак 2–3 мг/кг в 3 приема в течение 1–1,5 мес.

Препараты, воздействующие на аутоиммунный процесс

В качестве иммуномодулирующих препаратов, обладающих противовирусным действием, в острый период болезни целесообразно использовать экзогенные интерфероны, индукторы эндогенного интерферона и противовирусные иммуноглобулины. В настоящий момент это единственные эффективные препараты в случае вирусного поражения миокарда. Их применение целесообразно и при рецидивах хронического миокардита.

- Иммуноглобулин человека нормальный [IgG + IgA + IgM] в/в 2 г/кг 1 раз в сутки, 3–5 сут.

- Интерферон альфа-2 (суппозитории) по 150 000 МЕ (детям до 7 лет); 500 000 МЕ (детям старше 7 лет) 2 раза в сутки в течение 14 сут, 2 курса с интервалом 5 сут.

В период реконвалесценции и ремиссии ребенку показано проведение курса профилактической вакцинотерапии препаратами, восстанавливающими систему фагоцитоза, активирующими функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов-макрофагов. Мы в своей практике используем низкомолекулярную терапевтическую вакцину рибосомального происхождения рибомунил♠.

Терапия цитостатиками

При подостром и хроническом течении миокардита ГКС можно применять в комбинации с иммунодепрессантами (циклоспорином). Убедительных доказательств эффективности иммуносупрессивной терапии не получено, хотя по некоторым данным, у 60% больных отмечено улучшение. Циклоспорин назначают внутрь 3–5 мг/кг в сутки в 2 приема на 3–4 нед.

Кардиотрофическая и метаболическая терапия

Для улучшения энергетического обмена в миокарде в комплексную терапию миокардиальной недостаточности включают метаболические препараты.

При снижении фракции выброса левого желудочка, синдроме «малого выброса», признаках ремоделирования миокарда используют неотон♠. После в/в введения неотона♠ купируются проявления энергетического дефицита, так как, проникая непосредственно в клетку, он способствует полноценному сокращению миофибрилл.

Неотон♠ вводят в/в капельно по 1–2 г в 50–100 мл 5% раствора глюкозы♠ 1–2 раза в сутки, длительность курса — 7–10 дней.

При хроническом течении миокардита оптимизацию энергоснабжения миокарда можно обеспечить за счет уменьшения потребления миокардом свободных жирных кислот, снижения интенсивности их окисления, стимуляции синтеза (глюкозо-инсулиновая смесь) и замещения макроэргов (неотон♠). Для этого используют прямые ингибиторы β-окисления свободных жирных кислот (триметазидин), а также ингибиторы функционирования карнитин-пальмитинового комплекса, обеспечивающего поступление жирных кислот в митохондрии (мельдоний, левокарнитин): триметазидин внутрь 35 мг 2 раза в сутки 1 мес, или левокарнитин в/в капельно 5–10 мл 10% раствора 1 раз в сутки 5 дней или внутрь 50–200 мг/кг в сутки в 1–2 приема в течение 1–2 мес, или мельдоний внутрь 100 мг 2 раза в сутки 1 мес.

Симптоматическая терапия

Терапию острой сердечной недостаточности осуществляют в несколько этапов: неотложная помощь и поддерживающая терапия.

В первую очередь, больному необходимо придать возвышенное положение (что обеспечит уменьшение притока венозной крови к сердцу — снижение преднагрузки), наладить ингаляции

кислорода (через 30% этиловый спирт) или с 2–3 мл 10% полиоксиметилгептаметилтетрасилоксана (антифомсилана♠), на нижние конечности накладывают венозные жгуты.

Для уменьшения объема циркулирующей жидкости в/в вводят диуретик быстрого действия фуросемид в/в 2–5 мг/кг в сутки в 1–2 введения до клинического улучшения. Первая доза фуросемида составляет половину или треть суточной дозы. Далее, в зависимости от выраженности сердечной недостаточности, переходят на в/м или пероральное применение фуросемида, дозу титруют и снижают до 0,5–1,0 мг/кг в сутки.

С целью снятия вторичного бронхоспазма и снижения легочной гипертензии в/в также вводят 2,4% раствор аминофиллина: 2,4% раствор 1 мл/год жизни (не более 5 мл) до клинического улучшения. При введении более 5 мл аминофиллина возможно нарастание тахикардии и артериальной гипотензии.

При отеке легких важное значение имеет тримеперидин (2% раствор, разовая доза в/в 0,1 мл/год жизни до клинического улучшения по состоянию). Препарат оказывает седативный эффект, способствует снижению чувствительности дыхательного центра к гипоксии, а также приводит к перераспределению крови за счет воздействия на периферические сосуды с уменьшением венозного притока к правым отделам сердца.

В критической ситуации применяют ГКС, их благоприятный гемодинамический эффект связывают с положительным инотропным, сосудорасширяющим, бронхоспазмолитическим, антиаллергическим и противошоковым действием. Преднизолон в/в 3–5 мг/кг в сутки, рекомендуют сразу ввести половину суточной дозы, далее — по состоянию.

Улучшению сократительной способности миокарда способствуют симпатомиметические амины. Эти препараты можно считать средствами выбора для краткосрочного лечения в тяжелых случаях. Лечение этими ЛС следует проводить в условиях отделения интенсивной терапии под тщательным мониторингом данных ЭКГ, поскольку их вводят посредством постоянной в/в инфузии до стабилизации состояния (добутамин в/в 2–10 мкг/кг в минуту или допамин в/в 2–20 мкг/кг в минуту в течение 4–48 ч).

Терапию нарушений ритма и проводимости проводят антиаритмическими препаратами наряду со средствами, используемыми для коррекции хронической сердечной недостаточности (ХСН). Если нарушения систолической функции миокарда выраженные, то предпочтение отдают амиодарону в связи с его наименьшим влиянием на насосную функцию сердца, возможно использование соталола (при условии назначения его методом титрования). Применение препаратов других групп может сопровождаться снижением систолической функции миокарда.

Терапия хронической сердечной недостаточности включает:

- ингибиторы АПФ, показаны всем больным с ХСН независимо от этиологии, стадии процесса и типа декомпенсации;

- β-адреноблокаторы — нейрогормональные модуляторы, применяемые дополнительно к ингибитору АПФ;
- антагонисты рецепторов к альдостерону, применяемые вместе с ингибитором АПФ и β-адреноблокатором у больных с выраженной ХСН;
- диуретики — показаны всем больным при клинических симптомах, связанных с избыточной задержкой натрия и воды в организме;
- сердечные гликозиды — в малых дозах;
- антагонисты рецепторов к AII можно применять не только в случаях непереносимости ингибиторов АПФ, но и наряду с ингибиторами АПФ в качестве средства первой линии для блокады ренин–ангиотензин–альдостероновой системы у больных с клинически выраженной декомпенсацией.

Прогноз

Острые миокардиты у детей в основном протекают благоприятно и заканчиваются выздоровлением даже без лечения, хотя известны случаи летальных исходов.

Появление симптомов выраженной сердечной недостаточности при остром миокардите у детей не считают свидетельством неблагоприятного исхода или перехода в хроническую фазу. В большинстве случаев лабораторные и инструментальные показатели нормализуются в течение месяца.

Бессимптомные миокардиты обычно заканчиваются полным выздоровлением. Однако у некоторых больных, преимущественно после длительного латентного периода, возможно развитие хронического миокардита с трансформацией в ДКМП.

Глава 43

Кардиомиопатии

КМП — неоднородная группа болезней миокарда, при которых происходят его структурные или функциональные нарушения, не обусловленные ишемической болезнью сердца, гипертензией, клапанными пороками и врожденными заболеваниями сердца.

Классификация

ВОЗ в 1995 г. и ЕОК в 2008 г. предложены классификации, согласно которым КМП группируются в зависимости от морфологического или функционального фенотипа.

- ГКМП характеризуется гипертрофией стенок и уменьшением полости левого и/или правого желудочков при сохраненной сократительной и нарушенной диастолической функции. Выделяют 2 формы:
  — с обструкцией;
  — без обструкции.
- ДКМП характеризуется дилатацией полостей сердца и снижением сократимости миокарда левого или обоих желудочков, проявляется сердечной недостаточностью и нарушением сердечного ритма.
- Аритмогенная правожелудочковая КМП (АКПЖ) определяется прогрессирующим замещением миокарда правого и/или левого желудочка фиброзно-жировой тканью, приводящем к тяжелым аритмиям и внезапной смерти.
- Рестриктивная КМП (РКМП) характеризуется дилатацией предсердий и нарушением диастолического наполнения желудочков. Выделяют 3 формы:
  — первичная миокардиальная;
  — эндомиокардиальная с эозинофилией;
  — эндомиокардиальная без эозинофилии.
- Неклассифицируемые: некомпактный миокард, КМП такотсубо (*takotsubo*).

ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

ДКМП — заболевание миокарда, характеризующееся резким расширением полостей сердца, снижением сократительной функ-

ции миокарда, развитием застойной сердечной недостаточности, часто рефрактерной к проводимому лечению и с плохим прогнозом.

Код по МКБ-10

- I42.0. Дилатационная кардиомиопатия.

Эпидемиология

ДКМП у детей является самой распространенной, встречается во всех странах мира и в любом возрасте, с частотой 5–10 случаев на 100 000 детского населения. На 1-м году жизни ДКМП проявляется гораздо чаще (в 13 раз), чем в старшем возрасте.

Этиология и патогенез

Выдвинуты различные гипотезы происхождения ДКМП, рассматривается многофакторный генез заболевания, включая роль хронической вирусной инфекции, аутоиммунного влияния и генетической детерминированности.

Большинство детей имеют идиопатическую ДКМП, когда этиологию заболевания установить не представляется возможным, что существенно ограничивает возможности специфической этиотропной терапии.

Доказана роль вирусов в патогенезе ДКМП, в частности группы коксаки-В (30%), адено- (58%), герпетической (12%).

Поражение миокарда у детей может быть обусловлено нарушением метаболизма в нем, в том числе связанным с дефицитом карнитина, таурина или селена.

В 20% случаев ДКМП носит семейный характер, генетически она неоднородна: встречаются аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и Х-сцепленный типы наследования. Митохондриальные ДКМП являются следствием аномалии митохондриальной структуры и дисфункции процесса окислительного фосфорилирования. Описаны точечные мутации и множественные делеции в митохондриальных ДНК как при спорадических случаях ДКМП, так и при семейных. Многие митохондриальные миопатии ассоциируются с неврологическими нарушениями (HELAS, MERRF, *Kearus-Sayre*-синдром). Существенный прогресс достигнут в изучении молекулярных основ.

Клиническая картина

Клиническая картина ДКМП вариабельна и определяется тяжестью недостаточности кровообращения. Кардиомегалию, изменения на ЭКГ часто выявляют случайно или при профилактических осмотрах, или при обращении к врачу по другому поводу.

Клинические проявления ДКМП у детей включают одышку (при физической нагрузке (кормлении), кашель, снижение толерантности к физическим нагрузкам, утомляемость. Возможны боли в животе, тошнота, рвота, диспепсические явления, синкопе, головокружения. В раннем возрасте доминируют потливость, беспокойство, отказ от груди. При присоединении правожелудочковой недостаточности детей нередко госпитализируют в инфекционные или хирургические стационары с подозрением на кишечную инфекцию или острую хирургическую патологию.

Диагностика

Дилатационная КМП не имеет специфических диагностических критериев. План обследования включает сбор анамнеза (жизни, семейного, заболевания), оценку клинического состояния, лабораторную и инструментальную диагностику (ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости и почек, ЭКГ, холтеровское мониторирование, рентгенографию органов грудной клетки).

Клиническое обследование

При физикальном обследовании выявляют:

- цианоз определенной локализации (акроцианоз, цианоз слизистых оболочек);
- хрипы влажные мелкопузырчатые над нижними отделами обоих легких;
- ослабленный и слегка сдвинутый влево верхушечный толчок;
- расширенные, редко нормальные, границы сердечной тупости по данным перкуссии;
- возвышенность грудной клетки над областью сердца («сердечный горб»);
- приглушенные тоны сердца, может быть ритм галопа и другие нарушения ритмической деятельности;
- неинтенсивный дующий систолический шум на верхушке сердца;
- увеличение печени, а у детей раннего возраста — и селезенки;
- периферические отеки, асцит;
- сосудистую недостатосность (холодные конечности, мраморный рисунок кожи, слабый пульс).

Лабораторная диагностика

При выявленной кардиомегалии целесообразно проведение комплексного серологического, иммунологического и биохимического исследования крови для исключения острого миокардита.

- Проведение иммунологических исследований позволяет выявить снижение активности естественных киллеров, повышение содержания фактора некроза опухоли, наличие специфических циркулирующих антител (антимиозиновые антитела к α- и β-тяжелым цепям миозина, антимитохондриальные

антитела, антитела к β-адренорецепторам) — важных маркеров ДКМП.
- Обнаружение повышенной активности КФК и КФК-МВ может свидетельствовать в пользу острого миокардита и нейромышечного заболевания.
- Повышение содержания железа и трансферрина в крови может свидетельствовать о гемохроматозе как причины ДКМП.
- Гипонатриемия в сочетании с повышением содержания креатинина, мочевины (признаки нарушения функций почек), снижение количества фибриногена, альбумина, повышение активности трансаминаз, концентрации билирубина (признаки нарушения функций печени) отражают выраженные нарушения гемодинамики.

Инструментальные методы

Результаты **ЭКГ** неспецифичны, отражают тяжесть поражения миокарда и позволяют выявить:
- нарушения ритма (синусовую тахикардию, желудочковую аритмию) и проводимости (блокады ножек (чаще левой) пучка Гиса, дистальные нарушения АВ-проводимости);
- признаки гипертрофии чаще левого, реже обоих желудочков и перегрузки левого предсердия;
- неспецифические изменения сегмента *ST* и зубца *T*.

При **рентгенологическом исследовании органов грудной клетки** выявляют расширение левого желудочка или расширение всех камер сердца, признаки легочного застоя, интерстициального или альвеолярного отека.

ЭхоКГ позволяет исключить пороки сердца, перикардит и другие причины кардиомегалии. В пользу ДКМП свидетельствуют: расширение полостей сердца, чаще левого желудочка и предсердия, интактные клапаны, снижение показателей сократимости левого желудочка (фракция выброса левого желудочка ниже 30–40%), митральная и трикуспидальная регургитация, нарушение диастолической функции левого желудочка, внутриполостные тромбы и легочная гипертензия.

При **радионуклидной вентрикулографии** определяют:
- расширение полостей сердца;
- нарушение локальной сократимости на фоне диффузного снижения сократимости миокарда;
- снижение фракции выброса желудочков.

При сцинтиграфии миокарда с ^{201}Tl выявляют диффузные и очаговые дефекты накопления препарата.

При сцинтиграфии миокарда с ^{67}Ga накопление изотопа в воспалительных очагах свидетельствует в пользу миокардита.

Коронарную ангиографию проводят для исключения аномалий расположения венечных артерий и их повреждения.

Пункционная (катетерная, эндомиокардиальная) биопсия позволяет исключить клинический диагноз ДКМП в случае

выявления патогистологических изменений, специфичных для миокардита, амилоидоза, саркоидоза и гемохроматоза сердца.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ДКМП у детей следует проводить с врожденными пороками сердца, хроническим миокардитом, аритмогенной дисфункцией миокарда, ревмокардитом, экссудативным перикардитом и специфическими КМП.

Лечение

Терапия базируется на коррекции основных клинических проявлений заболевания и его осложнений: хронической сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца и тромбоэмболий.

Немедикаментозное лечение

Режим с ограничением физической активности, приема жидкости и поваренной соли.

Медикаментозное лечение

Основными лекарственными средствами служат **диуретики** и **ИАПФ** (каптоприл, эналаприл) и **β-адреноблокаторы** (карведилол).

Кардиотонические препараты (дигоксин) добавляют при значительной дилатации миокарда и недостаточной эффективности мочегонных препаратов и ИАПФ.

Антиаритмическая терапия применяется в соответствии показаниям (амиодарон).

Ввиду предполагаемого аутоиммунного патогенеза значительной части случаев ДКМП и ее связи с вирусным миокардитом возникает вопрос о применении у больных **иммуносупрессивных** и **иммуномодулирующих препаратов**.

Хирургическое лечение

Включает ресинхронизирующую терапию, коррекцию клапанной патологии, реконструктивные операции на левом желудочке, применение устройств, уменьшающих размер и изменяющих форму полости левого желудочка, устройства механической поддержки кровообращения, трансплантацию сердца.

Прогноз

Прогноз заболевания серьезный. Исходы ДКМП зависят от причины, возраста и тяжести сердечной недостаточности в дебюте заболевания. Средняя продолжительность жизни составляет 3,5–5 лет. Причинами смерти больных с ДКМП являются ХСН, тромбоэмболии и нарушения ритма сердца. При отсутствии эффекта на фоне консервативной терапии ДКМП рассматривается

вопрос о трансплантации сердца, выживаемость при этом составляет более 70% через 10 лет.

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

ГКМП — заболевание миокарда, характеризующееся очаговой или диффузной гипертрофией миокарда левого и/или правого желудочка, чаще асимметричной, с вовлечением в гипертрофический процесс межжелудочковой перегородки, нормальным или уменьшенным объемом левого желудочка, сопровождающееся нормальной или увеличенной контрактильностью миокарда при значительном снижении диастолической функции.

Коды по МКБ-10

- I42.1. Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия.
- I42.2. Другая гипертрофическая кардиомиопатия.

Эпидемиология

ГКМП распространена во всем мире, встречается в любом возрасте, чаще у лиц мужского пола. Среди лиц молодого возраста (25–35 лет) частота составляет 2 на 1000. Диагностика ее представляет наибольшие трудности у детей первого года жизни, у которых клинические проявления ГКМП слабо выражены и нередко ошибочно расцениваются как симптомы заболевания сердца иного генеза.

Классификация

В РФ педиатрическая классификация ГКМП предложена И.В. Леонтьевой в 2002 г. (табл. 43.1).

Таблица 43.1. Рабочая классификация гипертрофической кардиомиопатии (Леонтьева И.В., 2002)

Вид гипертрофии	Выраженность обструктивного синдрома	Градиент давления, степень	Клиническая стадия
Асимметричная. Симметричная	Обструктивная форма. Необструктивная форма	I степень — до 30 мм. II степень — от 30 до 60 мм. III степень — более 60 мм	Компенсации. Субкомпенсации. Декомпенсации

Этиология

ГКМП вызывается мутациями генов, кодирующих синтез сократительных белков миокарда. В половине случаев заболевание носит семейный характер, тип наследования — аутосомно-доми-

нантный; у 40% таких больных имеется мутация гена тяжелой β-цепи сердечного миозина (MYH7). Этот ген расположен на 14-й хромосоме, при некоторых его мутациях прогноз особенно неблагоприятный. У 15% имеется мутация гена сердечного тропонина Т, у 10% — гена, связанного с миозином белка С, у 5% — гена α-тропомиозина. Остальные семейные случаи обусловлены мутацией других генов. При семейной ГКМП у трети родственников первой степени (родителей, родных братьев и сестер, детей) при ЭхоКГ находят гипертрофию левого желудочка, но чаще всего она выражена не столь сильно, нет обструкции выносящего тракта левого желудочка, жалоб тоже обычно нет.

ГКМП часто впервые проявляется в подростковом возрасте, поэтому однократное обследование ребенка еще не дает оснований исключить болезнь.

Патогенез

При ГКМП генетическая неполноценность сократительных белков обусловливает нарушение обменных и сократительных процессов в гипертрофированной мышце. Морфологические изменения левого желудочка определяют состояние кардиогемодинамики. Основные патогенетические факторы ГКМП:

- снижение эластичности и сократительной способности гипертрофированного миокарда левого желудочка с ухудшением его диастолического наполнения, в результате чего работа миокарда в пересчете на единицу массы миокарда существенно уменьшается;
- несоответствие коронарного кровотока в неизмененных сосудах степени гипертрофии миокарда;
- сдавление коронарных сосудов гипертрофированным миокардом;
- нарушение скорости проведения возбуждения в желудочках с асинхронным сокращением различных отделов миокарда;
- асинергизм сокращения отдельных участков миокарда со снижением пропульсивной способности левого желудочка.

Клиническая картина

Клинические проявления ГКМП полиморфны и неспецифичны, они варьируют от бессимптомных форм до тяжелого нарушения функционального состояния и внезапной смерти.

Основные жалобы у детей старшего возраста:

- быстрая утомляемость;
- одышка при физической нагрузке, а у части больных и в покое, по ночам, обусловлена венозным застоем крови в легких вследствие диастолической дисфункции гипертрофированного левого желудочка;

- кардиалгии, которые связывают с несоответствием коронарного кровотока массе миокарда; на развитие ишемии миокарда влияют нарушения процесса расслабления сердечной мышцы, повышение внутримиокардиального напряжения и сдавление интрамуральных коронарных сосудов;
- головокружения и обмороки, в части случаев связаны с резким снижением сердечного выброса вследствие усугубления препятствия изгнанию крови из левого желудочка, у детей чаще возникают при физической нагрузке и эмоциональном стрессе;
- ощущение сердцебиения, «перебои» в работе сердца, синкопальные состояния могут быть обусловлены нарушениями ритма сердца.

Диагностика

Важен семейный анамнез (случаи внезапной смерти родственников в молодом возрасте).

Клиническое обследование

При необструктивной форме ГКМП отклонений от нормы при осмотре может не быть, но иногда определяют увеличение продолжительности верхушечного толчка и IV тон сердца.

При обструктивной форме ГКМП выявляют: усиленный верхушечный толчок, занимающий всю систолу вплоть до II тона, систолическое дрожание вдоль левого края грудины, пульсацию сонных артерий, быстрый «отрывистый» пульс при пальпации сонных артерий, систолический шум с локализацией на верхушке сердца и в третьем–четвертом межреберьях слева у края грудины. Интенсивность шума нарастает в положении сидя, стоя, на выдохе, при пробе Вальсальвы, т.е. при усугублении препятствия изгнанию крови в результате уменьшения пред- и постнагрузки или увеличения сократимости. I тон на верхушке сердца в большинстве случаев нормальной звучности, а II тон на основании у ряда больных ослаблен, выявляют IV тон. Нередко определяют нарушение сердечного ритма.

Инструментальные методы

Интерпретация данных **ЭКГ** у больных с ГКМП часто представляет большие трудности, что связано с полиморфизмом изменений:

- вольтажные признаки гипертрофии миокарда левого желудочка и левого предсердия;
- нарушения процесса реполяризации желудочков (изменения интервала *ST*–*T*, зубца *T*);
- нарушение проводимости по левой ножке пучка Гиса (блокада передней ветви);
- укорочение интервала *P*–*Q*, феномен Вольфа–Паркинсона–Уайта;

- патологические зубцы *Q* в левых грудных и (реже) стандартных отведениях;
- нарушения ритма сердца.

При **рентгенографии органов грудной клетки** выявляют незначительное увеличение дуг левого желудочка и левого предсердия и закругление верхушки сердца, возможно усиление сосудистого рисунка (перенаполнение венозного русла).

Основные ЭхоКГ-признаки ГКМП:

- гипертрофия миокарда левого желудочка, распространенность, локализация и выраженность которой разнообразны;
- уменьшение полости левого желудочка;
- дилатация полости левого предсердия;
- признаки обструкции выводного тракта левого желудочка;
- митральная регургитация;
- нарушение диастолической функции миокарда.

МРТ дает возможность оценить морфологические изменения, распространенность и выраженность гипертрофии миокарда, особенно при верхушечной форме и гипертрофии нижней части МЖП и правого желудочка.

Позитронно-эмиссионная томография позволяет выявить и оценить степени нарушения регионарной перфузии и метаболизма миокарда.

Катетеризацию сердца проводят в случаях сопутствующей патологии сердца (ВПС) и перед хирургическим лечением.

Дифференциальная диагностика

При постановке диагноза необходимо исключить пороки сердца (стеноз устья аорты), АГ.

Лечение

Лечение ГКМП симптоматическое, с учетом факторов внезапной сердечной смерти (желудочковая тахикардия, выраженная гипертрофия левого желудочка, обмороки, некоторые мутации, случаи внезапной смерти в семье), направленное на уменьшение диастолической дисфункции и устранение нарушений ритма сердца.

К общим мероприятиям относят запрещение занятий спортом и ограничение физических нагрузок, способных вызывать усугубление гипертрофии миокарда, повышение внутрижелудочкового градиента и риска внезапной смерти даже у бессимптомных больных. Проводится профилактика инфекционного эндокардита. Наряду с применением различных лекарственных препаратов осуществляют и хирургическую коррекцию заболевания.

Медикаментозное лечение

Наличие клинических проявлений обструктивной ГКМП (обмороки, одышка, головокружения) при нормальной систолической функции — показание к назначению ЛС, улучшающих

диастолическое расслабление и уменьшающих градиент давления в левом желудочке [антагонисты кальция (верапамил) или β-адреноблокаторы (пропранолол, атенолол)]. Они обычно дают хороший симптоматический эффект, хотя не предупреждают внезапную смерть и не влияют на естественное течение заболевания.

Амиодарон оказывает антиаритмическое действие, при этом предупреждает возникновение как суправентрикулярных, так и желудочковых тахиаритмий.

При развитии прогрессирующей систолической дисфункции и сердечной недостаточности лечебная стратегия строится на принципах терапии застойной сердечной недостаточности, предусматривает осторожное назначение ИАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, диуретиков, сердечных гликозидов, β-адреноблокаторов и спиронолактона. Эти больные — потенциальные кандидаты для проведения трансплантации сердца.

Хирургическое лечение

Потенциальными кандидатами для проведения оперативного лечения бывают не менее 5% всех больных ГКМП (с выраженной асимметричной гипертрофией МЖП и субаортальным градиентом давления в покое, равным 50 мм рт.ст. и более). Классическая хирургическая методика включает иссечение зоны гипертрофированной МЖП. Операция обеспечивает хороший симптоматический эффект с полным устранением или значительным уменьшением внутрижелудочкового градиента давления у 95% больных.

Другим альтернативным методом лечения рефрактерной обструктивной ГКМП служит транскатетерная алкогольная септальная абляция. Методика предполагает инфузию через баллонный катетер в перфорантную септальную ветвь 1–3 мл 95% этилового спирта, вследствие чего возникает инфаркт гипертрофированного отдела МЖП, захватывающий от 3 до 10% массы миокарда левого желудочка (до 20% массы МЖП). При этом в 5–10% случаев возникает необходимость имплантации постоянного электрокардиостимулятора в связи с развитием АВ-блокады высокой степени. Пережившим остановку кровообращения и больным с угрожающими жизни желудочковыми аритмиями показана имплантация дефибриллятора.

Прогноз

Согласно данным исследований последних лет, базирующихся на широком применении ЭхоКГ и (особенно) генетических исследований семей больных ГКМП, клиническое течение этого заболевания, очевидно, более благоприятно, чем это считали ранее. Только в единичных случаях болезнь прогрессирует быстро, заканчиваясь летальным исходом.

Несмотря на относительно благоприятное течение, при ГКМП нередко возникают осложнения, становящиеся непосредственной

причиной смерти больных. У детей раннего возраста наиболее частой причиной летальных исходов бывает рефрактерная застойная сердечная недостаточность. Дети старшего возраста и взрослые в большинстве случаев умирают внезапно.

РЕСТРИКТИВНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

РКМП характеризуется резким снижением податливости желудочков с нарушением диастолической функции, повышением давления наполнения желудочков при нормальной или малоизмененной систолической функции миокарда и отсутствии его значимой гипертрофии. Явления недостаточности кровообращения не сопровождаются увеличением объема левого желудочка.

Код по МКБ-10

- I42.3. Эндомиокардиальная (эозинофильная) болезнь.
- I42.5. Другая рестриктивная кардиомиопатия.

Эпидемиология

Заболевание встречают в различных возрастных группах. Чаще болеют дети, подростки, молодые мужчины, и заболевание у них протекает тяжелее. На долю РКМП приходится 5% всех случаев КМП. Возможны семейные случаи заболевания.

Этиология

Болезнь может быть идиопатической (первичной) или вторичной, обусловленной инфильтративными системными заболеваниями (например, амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз и др.). Предполагают генетическую детерминированность болезни, однако характер и локализация генетического дефекта, лежащего в основе фибропластического процесса, пока не выяснены. Спорадические случаи могут быть следствием аутоиммунных процессов, спровоцированных перенесенными бактериальными (стрептококковыми) и вирусными (энтеровирусы Коксаки В или А) или паразитарными (филяриоз) заболеваниями. Одна из идентифицированных причин РКМП — гиперэозинофильный синдром.

Патогенез

При эндомиокардиальной форме ведущая роль в развитии РКМП принадлежит нарушениям иммунитета с гиперэозинофильным синдромом, на фоне которого вследствие инфильтрации дегранулированных форм эозинофильных гранулоцитов в эндоми-

окарде формируются грубые морфологические нарушения структуры сердца. В патогенезе имеет значение дефицит Т-супрессоров, приводящий к гиперэозинофилии, дегрануляции эозинофильных гранулоцитов, что сопровождается выделением катионных белков, оказывающих токсическое действие на клеточные мембраны и ферменты, участвующие в дыхании митохондрий, а также тромбогенное действие на поврежденный миокард. Повреждающие факторы гранул эозинофильных гранулоцитов частично идентифицированы, они включают нейротоксины, эозинофильный белок, имеющий основную реакцию, по-видимому, повреждающий эпителиальные клетки. Нейтрофильные гранулоциты также могут оказывать повреждающее действие на миоциты.

Вследствие эндомиокардиального фиброза или инфильтративного поражения миокарда уменьшается податливость желудочков, нарушается их наполнение, что приводит к росту конечного диастолического давления, перегрузке и дилатации предсердий и легочной гипертензии. Систолическая функция миокарда длительное время не нарушается, не отмечают и дилатации желудочков. Толщина их стенок обычно не увеличена (за исключением амилоидоза и лимфомы).

В дальнейшем прогрессирующий фиброз эндокарда приводит к нарушению диастолической функции сердца и развитию резистентной к лечению хронической сердечной недостаточности.

Клиническая картина

Заболевание длительное время протекает субклинически. Выявление патологии обусловлено развитием выраженных симптомов быстро прогрессирующей сердечной недостаточности с преобладанием застоя в большом круге кровообращения. Больные предъявляют жалобы на слабость, повышенную утомляемость, одышку при незначительной физической нагрузке, кашель, увеличение живота, отеки верхней половины туловища.

Диагностика

Диагноз подтверждают на основании семейного анамнеза, клинической картины, результатов физического обследования, данных ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографии органов грудной клетки, КТ или МРТ, а также катетеризации сердца и эндомиокардиальной биопсии. Данные лабораторных исследований неинформативны. Подозревать рестриктивное поражение миокарда следует у больных с ХСН при отсутствии дилатации и резко выраженных нарушений сократительной функции левого желудочка.

Клиническое обследование

При осмотре отмечают цианотический румянец, набухание шейных вен, более выраженное в горизонтальном положе-

нии. Пульс слабого наполнения, снижение систолического АД. Верхушечный толчок локализован, верхняя граница смещена вверх за счет атриомегалии. Часто выслушивают «ритм галопа», в значительной части случаев — неинтенсивный систолический шум митральной или трикуспидальной недостаточности. Гепатомегалия значительно выражена, печень плотная, край острый. Нередко отмечают периферические отеки, асцит.

Инструментальные методы

При **ЭКГ** регистрируют признаки гипертрофии пораженных отделов сердца, особенно выраженную перегрузку предсердий. Нередко отмечают снижение сегмента *ST* и инверсию зубца *T*. Возможны нарушения ритма сердца и проводимости. Тахикардия не характерна.

При **рентгенографии грудной клетки** размеры сердца немного увеличены или не изменены, отмечают увеличение предсердий и венозный застой в легких.

ЭхоКГ-признаки:

- систолическая функция не нарушена;
- дилатация предсердий выражена;
- уменьшение полости пораженного желудочка;
- функциональная митральная и/или трикуспидальная регургитация;
- рестриктивный тип диастолической дисфункции (укорочение времени изоволюмического расслабления, увеличение пика раннего наполнения, уменьшение пика позднего предсердного наполнения желудочков, увеличение отношения раннего наполнения к позднему);
- признаки легочной гипертензии;
- толщина стенок сердца обычно не увеличена.

ЭхоКГ позволяет исключить ДКМП и ГКМП, но недостаточно информативна для исключения констриктивного перикардита.

КТ и **МРТ** имеют значение для дифференциальной диагностики РКМП с констриктивным перикардитом, позволяют оценить состояние листков перикарда и исключить их кальциноз.

Эндомиокардиальную биопсию проводят для уточнения этиологии РКМП. Она позволяет выявить фиброз миокарда при идиопатическом миокардиальном фиброзе, характерные изменения при амилоидозе, саркоидозе и гемохроматозе.

Методику применяют редко в связи с инвазивным характером, высокой стоимостью и необходимостью в специально обученном персонале.

Дифференциальная диагностика

РКМП дифференцируют в первую очередь с констриктивным перикардитом. Для этого оценивают состояние листков перикарда, исключают их кальциноз с помощью КТ. Проводят также дифференциальную диагностику между РКМП, вызванными раз-

ными причинами (при болезнях накопления — гемохроматозе, амилоидозе, саркоидозе, гликогенозах, липидозах).

Лечение

Лечение малоэффективно, временное улучшение наступает при проведении терапевтических мероприятий в ранние сроки от начала заболевания. Проводят симптоматическую терапию в соответствии с общими принципами лечения сердечной недостаточности в зависимости от тяжести клинических проявлений, при необходимости — купирование нарушений сердечного ритма.

При гемохроматозе улучшения функций сердца достигают путем воздействия на основное заболевание. Терапия саркоидоза с применением ГКС не влияет на патологический процесс в миокарде. При эндокардиальном фиброзе резекция эндокарда с протезированием митрального клапана иногда позволяет улучшить состояние больных.

Единственный радикальный метод лечения идиопатической РКМП — трансплантация сердца.

Прогноз

Прогноз чаще неблагоприятный, больные умирают от рефрактерной хронической сердечной недостаточности, тромбоэмболий и других осложнений.

АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

АКПЖ — редкое заболевание неясной этиологии, характеризующееся прогрессирующим замещением миоцитов правого желудочка жировой или фиброзно-жировой тканью, приводящим к атрофии и истончению стенки желудочка, его дилатации, сопровождающееся желудочковыми нарушениями ритма различной степени тяжести, включая фибрилляцию желудочков.

Эпидемиология

Распространенность АКПЖ неизвестна, а точнее мало изучена вследствие того, что начало заболевания часто протекает бессимптомно. Кроме того, мало информации о естественном течении этого заболевания, влиянии на длительное клиническое течение и выживаемость больных. Однако считают, что АКПЖ бывает причиной внезапной смерти у 26% детей и подростков, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний.

Классификация

Не разработана.

Этиология и патогенез

Причина этой КМП до настоящего времени остается неясной и становится предметом многочисленных дискуссий. В качестве возможных этиологических факторов рассматривают наследственность, химические, вирусные и бактериальные агенты, апоптоз. Суждения о патогенезе миопатических сдвигов и аритмогенеза при АКПЖ сводятся к нескольким основным предположениям.

- В соответствии с одним из них АКПЖ — врожденное нарушение развития миокарда правого желудочка (дисплазия). Появление желудочковой тахиаритмии может быть отсрочено на 15 лет и более, пока размер аритмогенного субстрата не станет достаточным для возникновения стойких желудочковых аритмий.
- Другой вариант возникновения дисплазии связывают с метаболическими нарушениями, вызывающими прогрессирующее замещение миоцитов.

Конечным результатом одного или нескольких вышеперечисленных процессов становится замещение миокарда правого и/или левого желудочков жировой или фиброзно-жировой тканью, представляющей собой субстрат для желудочковых аритмий.

Клиническая картина

Длительное время заболевание протекает бессимптомно. В этот период органическое повреждение, лежащее в основе АКПЖ, медленно прогрессирует. Клинические признаки АКПЖ (сердцебиение, пароксизмальная тахикардия, головокружение или обмороки) обычно появляются в подростковом или юношеском возрасте. Ведущими клиническими проявлениями при этом становятся угрожающие жизни аритмии: желудочковая экстрасистолия или тахикардия (обычно имеет графику блокады левой ножки пучка Гиса), эпизоды фибрилляции желудочков, реже — суправентрикулярные нарушения (предсердные тахиаритмии, мерцание или трепетание предсердий). Первым проявлением заболевания может быть внезапная остановка кровообращения, происходящая во время физических нагрузок или напряженной спортивной активности.

Диагностика

Клиническое обследование

В целом клиническое обследование малоинформативно ввиду разных причин этого состояния, и точная идентификация воз-

можна только при длительном наблюдении. Иногда заболевание можно заподозрить при отсутствии увеличения размеров сердца на рентгенограмме.

Инструментальные методы

ЭКГ в покое у больных с АКПЖ имеет характерные особенности, позволяющие предположить наличие заболевания. Так, продолжительность желудочковых комплексов в правых грудных отведениях может превышать продолжительность комплексов *QRS* в левых грудных отведениях. Длительность комплекса *QRS* в отведении VI превышает 110 мс с чувствительностью 55% и специфичностью 100%. Большая продолжительность комплексов *QRS* в правых грудных отведениях по сравнению с левыми сохраняется и в случаях блокады правой ножки пучка Гиса.

Весьма характерны различные эктопические желудочковые аритмии, вплоть до стойкой желудочковой тахикардии, при которой желудочковые комплексы обычно имеют вид блокады левой ножки пучка Гиса, а электрическая ось сердца может быть отклонена как вправо, так и влево. Пароксизмальная желудочковая тахикардия в большинстве случаев возникает в правом желудочке и легко индуцируется при электрофизиологическом исследовании.

При **рентгенологическом исследовании органов грудной клетки** в большом проценте случаев выявляют нормальные морфометрические показатели.

ЭхоКГ-критерии АКПЖ:

- умеренная дилатация правого желудочка;
- локальное выпячивание и дискинезия нижней стенки или верхушки сердца;
- изолированное расширение выходного тракта правого желудочка;
- повышение интенсивности отраженных сигналов от правого желудочка;
- увеличение трабекулярности правого желудочка.

МРТ считают наиболее перспективным визуализирующим методом диагностики АКПЖ, позволяющим обнаруживать структурные нарушения, такие как фокальное истончение стенки и локальные аневризмы.

Ценную информацию дает **рентгеноконтрастная вентрикулография**. При этом характерна дилатация правого желудочка в сочетании с сегментарными нарушениями его сокращения, выпячиваниями контура в областях дисплазии и увеличением трабекулярности.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику аритмогенной дисплазии правого желудочка проводят с ДКМП с преимущественным поражением правого желудочка, при которой преобладают симптомы правожелудочковой недостаточности, а при аритмоген-

ной дисплазии правого желудочка — желудочковые аритмии. Предполагают, что эндомиокардиальная биопсия позволяет дифференцировать ДКМП и аритмогенную дисплазию правого желудочка. При гистологическом исследовании биоптатов и аутопсий выявляют изменения, характерные для аритмогенной дисплазии правого желудочка: жировую инфильтрацию (замещение) миокарда, атрофические или некротические изменения кардиомиоцитов, интерстициальный фиброз, интерстициальные инфильтраты из мононуклеаров. В случае правожелудочковой ДКМП в биоптатах отмечают заметную гипертрофию, частичную атрофию и интерстициальный фиброз.

Лечение

Лечение при АКПЖ направлено на устранение аритмий сердца. Для этого применяют антиаритмические препараты разных групп: соталол, амиодарон, верапамил и др. При устойчивой желудочковой тахикардии проводят катетерное разрушение аритмогенного очага или имплантируют кардиовертер-дефибриллятор.

Прогноз

Прогноз аритмогенной дисплазии правого желудочка часто неблагоприятный. Каждый 5-й больной молодого возраста, умирающий внезапно, страдает этой патологией, каждый 10-й пациент, страдающий аритмогенной дисплазией правого желудочка, умирает от застойной сердечной недостаточности и тромбоэмболических осложнений. Ведущей причиной смерти становится электрическая нестабильность миокарда.

Глава 44

Болезни перикарда

К патологии перикарда относят его врожденные дефекты, перикардиты, травмы, опухоли, кисты. Основное место в структуре болезней перикарда отводится воспалительному процессу. При заболеваниях, сопровождающихся общими нарушениями кровообращения, отеками, геморрагическим синдромом, а также при некоторых опухолях в полости перикарда возможно накопление жидкости невоспалительного происхождения — гидроперикард, гемоперикард, в редких случаях и хилоперикард — накопление лимфы при образовании фистулы между перикардиальной полостью и грудным лимфатическим протоком.

ПЕРИКАРДИТЫ

Перикардит — это полиэтиологическое инфекционное или неинфекционное воспаление перикарда, проявляющееся фиброзными изменениями и/или накоплением жидкости в его полости. Перикардиты нередко протекают доброкачественно, оставаясь нераспознанными, являясь проявлением или осложнением основного заболевания. Возможно, как бы изолированное, острое или хроническое течение воспаления листков перикарда без установленной причины.

Эпидемиология

Распространенность перикардита у детей неизвестна.

Классификация

По этиологическому принципу выделяют следующее:

- Идиопатический перикардит.
- Инфекционный перикардит:
  - вирусный (вирусы Коксаки А9, В1–4, ЕСНО-8, Эпштейна–Барр, эпидемического паротита, ветряной оспы, краснухи, цитомегаловирус, ВИЧ, парвовирус В19 и др.);
  - бактериальный (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitides*, *Haemophilus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Borrelia burgdorferi*. *Mycobacterium tuberculosis* и др.);
  - грибковый (*Candida*, *Histoplasma* и др.);

— паразитарный (*Entamoeba histolytica*, *Echinococcus*, *Toxoplasma* и др.);
— туберкулезный.

- Неинфекционный перикардит:
  — при системных аутоиммунных заболеваниях (СКВ, ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите, системном склерозе, дерматомиозите, узловом периартериите, гранулематозе Вегенера);
  — при аутоиммунных процессах 2-го типа (ревматической лихорадке, посткардиотомном синдроме);
  — при нарушениях метаболизма (почечной недостаточности уремии, микседеме, болезни Аддисона, диабетическом кетоацидозе; холестериновый перикардит);
  — травматический— прямое повреждение (проникающее ранение грудной клетки, перфорация пищевода, инородные тела) и непрямое повреждение (непроникающее ранение грудной клетки, раздражение средостения);
  — неопластические — первичные опухоли; вторичные метастатические опухоли; карцинома легких; карцинома другой локализации; лейкемия и лимфома; саркома; другие опухоли;
  — радиационные.

Клиническая классификация перикардитов включает следующие формы.

- Острый (продолжительность менее 6 нед):
  — сухой или фибринозный;
  — экссудативный (серозно-фибринозный, геморрагический и гнойный).
- Подострый (продолжительность от 6 нед до 6 мес) и хронический (продолжительность более 6 мес):
  — экссудативный;
  — слипчивый (неконстриктивный);
  — констриктивный.
- Рецидивирующий.

Патогенез

В основе поражения перикарда лежит:

- распространение инфекции или метастазов опухоли в полость перикарда по кровеносным и лимфатическим сосудам;
- непосредственно механическое, химическое или физическое повреждающее воздействие на перикард;
- контактное воспаление (при инфекционном эндокардите) и прорастание опухоли средостения или легкого;
- аутоиммунные механизмы (повреждение перикарда антителами или иммунными комплексами как результат иммунного ответа на эндо- и экзогенные антигены бактериального и тканевого происхождения).

Повреждающие серозную оболочку факторы обусловливают нарушение функционирования околосердечной сумки и внутриперикардиальной циркуляции жидкости.

Накопление в полости большого количества жидкости свидетельствует о нарушении эффективного всасывания и о широком вовлечении перикарда в воспаление. Исходом острого экссудативного перикардита может быть частичная или полная организация выпота с образованием перикардиальных сращений. Локальный перикардит к накоплению в полости жидкого выпота не приводит.

При констриктивном (сдавливающем) перикардите листки перикарда резко утолщены (2–3 см), представлены грубой рубцовой тканью с участками обызвествления. Участки перикарда сращены с сердцем, диафрагмой, плеврой, содержащей соли кальция и даже элементы окостенения. В отдельных случаях известковые отложения листков перикарда образуют сплошное кольцо вокруг сердца («панцирное» сердце).

При всем многообразии причин, приводящих к повреждению мезотелия перикарда, образованию и накоплению патологического экссудата, основным звеном в патогенезе функциональных расстройств является нарушение сердечной деятельности.

Клиническая картина

Клинические проявления определяются наличием, характером и скоростью накопления экссудата, локализацией и распространенностью спаечного процесса.

Перикардиты острые

В детском и юношеском возрасте (от 8 до 20 лет) в острой фазе чаще наблюдается фибринозный перикардит преимущественно в результате ревматического воспаления. В продромальном периоде обычно лихорадка ниже 39 °С, недомогание, слабость, утомляемость и миалгия. Характерны симптомы: боль в грудной клетке, шум трения перикарда и изменения на ЭКГ. Боль тупая, давящая, не связанная с физической нагрузкой, не снимается нитроглицерином, локализуется в области верхушки сердца, за грудиной с иррадиацией в шею, спину, левое плечо и уменьшается в положении сидя с наклоном туловища вперед, усиливается при вдохе. Шум трения перикарда преходящий, чаще однокомпонентный, выслушивается сразу после I тона во время выдоха, при наклоне вперед или на левом боку в зоне абсолютной тупости.

Острый экссудативный перикардит является следствием инфекционного воспаления и представляет следующую за сухим перикардитом стадию развития заболевания. Возможны общие симптомы воспаления (лихорадка, слабость, утомляемость). Клиника острого экссудативного перикардита зависит от скорости накопления жидкости в перикардиальной полости и тяжести

инфекционного процесса. При быстром накоплении выпота отмечаются выраженная одышка, сухой кашель, затруднение глотания, афония, набухание яремных вен, более выраженное в положении лежа, малый пульс, тахикардия, снижение АД. Определяют расширение границ сердца. Верхушечный толчок оттесняется от левой и нижней границы тупости в третьем–четвертом межреберьях у срединно-ключичной линии, но сохраняется даже при большом выпоте. Тоны сердца приглушены, возможно нарушение ритма. Шум трения перикарда по мере увеличения объема жидкости может ослабевать. При сдавлении экссудатом нижней полой вены увеличивается и становится болезненной печень, нарастает асцит, отеки.

Перикардиты хронические

Хронический экссудативный перикардит у детей встречается редко, часто причина остается неустановленной, характеризуется тяжелым течением и худшим прогнозом. Обычно заболевание развивается постепенно, возможно начало по типу острого, и в перикарде может накапливаться значительное количество выпота. Дети жалуются на одышку, утомляемость, боли в области сердца. При уплотнении наружного листка перикарда появляются симптомы тампонады сердца. В случаях уплотнения эпикарда или формирования «промежуточной» капсулы заболевание течет по констриктивному варианту.

Хронический адгезивный перикардит является следствием спаечного процесса между листками перикарда. Клинически проявляется по-разному, что зависит от локализации и выраженности спаечного процесса. При физической нагрузке возникают неприятные ощущения в области сердца, тахикардия, одышка. Редко выслушивается шум трения перикарда.

Между листками перикарда иногда откладывается известь, реже происходит обызвествление самих листков перикарда. В таких случаях говорят о «панцирном сердце», что сопровождается нарушением кровообращения.

Рецидивирующий перикардит

Термин «рецидивирующий перикардит» объединяет формы заболевания с интермиттирующим (период отсутствия симптомов различной продолжительности при прекращении лечения) и непрекращающимся (отмена противовоспалительной терапии приводит к рецидиву) течением.

Диагностика

Диагностика перикардита основывается на данных клинического обследования, результатах ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографии органов грудной клетки, лабораторных исследований.

Лабораторная диагностика

Лабораторные данные определяются основным заболеванием.

В анализе крови возможно повышение маркеров воспаления (СОЭ, лейкоцитоз, СРБ), увеличение активности кардиоспецифических ферментов (КФК-МВ, ЛДГ), а также возрастание уровня сердечной фракции тропонинов I и T, миоглобина и фактора некроза опухоли в крови.

Проводят кожную туберкулиновую пробу и ПЦР с кровью и перикардиальным выпотом для выявления ДНК микобактерий. Необходимы: бактериологическое исследование крови, вирусологические исследования, тест на ВИЧ, серологическое исследование для выявления грибов, определение антинуклеарных антител, ревматоидного фактора (при СКВ, ревматоидном артрите), титра антистрептолизина-О (при ревматизме), холодовых агглютининов (при микоплазменной инфекции), гетерофильных антител (при мононуклеозе), уровень гормонов щитовидной железы (при гипотиреозе), креатинина и азота мочевины в сыворотке крови (при хронической почечной недостаточности), мочевой кислоты (при подагре), исследование перикардиальной жидкости (цитологическое исследование, посев) при подозрении на наличие гноя или опухолевого процесса.

Инструментальные методы

В отсутствие значительного выпота на **ЭКГ** — конкордантный подъем сегмента *ST* во многих отведениях. Через 2 сут сегмент *ST* опускается ниже изолинии, зубец уплощается, становится отрицательным. Отрицательные зубцы *T* сохраняются длительно. Отсутствуют изменения комплекса *QRS*. Возможны нарушения ритма сердца, чаще наджелудочковые аритмии.

При значительном объеме выпота отмечают снижение амплитуды зубцов *P* и комплекса *QRS*. Нередко регистрируется альтернация зубцов ЭКГ.

Характерными ЭКГ-признаками констриктивного перикардита являются уширение и увеличение амплитуды зубца *P* при сниженном вольтаже зубцов комплекса *QRS*, отрицательный зубец *T*.

На **ЭхоКГ** при фибринозном перикардите специфических признаков нет. При наличии выпота выявляется сепарация листков перикарда.

КТ и **МРТ** превосходят информативность ЭхоКГ, особенно в диагностике осумкованных перикардиальных выпотов и кальцинатов.

Рентгенологическое исследование при сухом перикардите не является информативным и не обеспечивает точную диагностику. При умеренном и большом количестве жидкости тень сердца приобретает шаровидную, треугольную или трапециевидную форму. Возможно выявление сопутствующего выпота в плевральную полость (чаще справа).

Лечение

Медикаментозное лечение

Лечение проводят в условиях стационара с учетом характера основного заболевания. Наличие болей в груди, шума трения перикарда, признаков активного воспаления является основанием для назначения НПВП (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, диклофенак). При скоплении выпота возможно применение диуретических средств (фуросемид, спиронолактон). Лечение проводят от нескольких суток до недель, предпочтительно до исчезновения выпота в перикарде. Все больные нуждаются в защите слизистой оболочки ЖКТ. Для устранения острых проявлений заболевания и профилактики рецидивов в качестве монотерапии или в сочетании с НПВП эффективен также колхицин. Системное использование ГК должно быть ограниченным у больных с заболеваниями соединительной ткани, аутореактивным или уремическим перикардитом.

Хирургическое лечение

Перикардиоцентез показан при тампонаде сердца, гнойном или опухолевом перикардите.

Перикардэктомия показана только при частых рецидивах с тяжелыми симптомами, устойчивых к медикаментозному лечению. До операции больной не должен принимать ГК в течение нескольких недель.

Констриктивный перикардит

Констриктивный (сдавливающий) перикардит чаще всего развивается в исходе туберкулезного, гнойного и геморрагического перикардита. Длительность перикардита до сдавления варьирует от 1–2 мес до нескольких лет.

Классификация

К констриктивному перикардиту относят:

- циркулярное сжатие миокарда утолщенным склерозированным и неподатливым перикардом;
- хронический значительный выпот в полости перикарда, сдавливающий миокард;
- сдавление рубцами или обызвествленными участками определенных отделов сердца, его коронарных и магистральных сосудов.

Сердце теряет способность к полному расслаблению, в результате чего развиваются застойные явления, преимущественно по большому кругу.

Клиническая картина

К классической диагностической триаде констриктивного перикардита относят высокое венозное давление, асцит, «малое

тихое сердце». Различают три стадии: начальную, выраженную и дистрофическую. В начальной стадии венозное давление повышается только после нагрузок, венозный застой отсутствует. Выраженная стадия характеризуется постоянной венозной гипертензией, появлением асцита. Признаками дистрофической стадии являются гипопротеинемия, периферические отеки, трофические язвы.

При осмотре больного отмечаются цианоз щек, ушей, кистей рук, набухание и пульсация шейных вен в любом положении тела больного. Верхушечный толчок сердца не определяется, а иногда замещен систолическим втяжением в области верхушки сердца. Надчревная пульсация отсутствует. Границы сердечной тупости не расширены. При аускультации тоны сердца приглушены, отмечается трехчленный ритм. Тахикардия в покое и при физической нагрузке. АД снижено. Высокое венозное давление, иногда превышающее 250–300 мм вод.ст., увеличение размеров печени, опережающий появление периферических отеков асцит.

Дистрофическая стадия развивается на поздних этапах болезни. У больных возникает глубокая астения. Они резко истощены, мышцы атрофируются, ткани утрачивают тургор. Появляются трофические язвы, контрактуры крупных суставов. Наряду с асцитом в плевральных полостях имеется выпот; развиваются отеки нижних конечностей, затем половых органов, тела, лица и рук. Этому способствуют гипо- и диспротеинемия.

Диагностика

Диагноз констриктивного перикардита ставят на основании клинической картины, данных инструментального (ЭхоКГ, ЭКГ, рентгенографии органов грудной клетки) обследования. Наиболее информативными являются **КТ** и **МРТ**.

ЭКГ характеризуется триадой признаков: расширенный высокий зубец *P*, низковольтный комплекс *QRS*, отрицательный зубец *T*.

При **рентгенографии** отмечают нормальные размеры сердца, уменьшение сердечной пульсации, кальцификацию перикарда.

При **ЭхоКГ** выявляют утолщение, уплотнение, кальциноз перикарда, характерен рестриктивный тип диастолического наполнения.

С помощью КТ и МРТ можно более достоверно оценить состояние листков перикарда, исключить опухоль перикарда.

Дифференциальная диагностика

Констриктивный перикардит дифференцируют от РКМП, синдрома верхней полой вены, хронического гепатита и цирроза печени.

Лечение

Медикаментозное лечение

При выраженных симптомах констриктивного перикардита медикаментозное лечение малоэффективно.

Хирургическое лечение

Большинству больных требуется перикардэктомия.

Перикардит при почечной недостаточности

Почечная недостаточность — частая причина поражения перикарда. При этом в 20% случаев отмечается перикардиальный выпот большого объема. Описаны 2 формы перикардита, связанные с наличием почечной недостаточности:

- уремический перикардит, выявляемый у 6–10% больных с выраженной острой или хронической почечной недостаточностью до проведения диализа или вскоре после его начала. Развитие обусловлено воспалением висцерального и париетального листков перикарда на фоне азотемии (концентрация остаточного азота в крови более 60 мг/дл);
- перикардит, связанный с проведением диализа, отмечается у 13% больных и связан или с недостаточной эффективностью диализа и/или с перегрузкой жидкостью.

Диагностика

Клинические проявления: повышение температуры тела и плевральные боли в грудной клетке. Шум трения перикарда может присутствовать даже при возникновении большого выпота или быть преходящим. Во время развития тампонады частота сердечных сокращений может сохраняться на уровне 65–80 уд/мин (даже при наличии лихорадки и при артериальной гипотензии) из-за нарушения автономной регуляции на фоне уремии. Поскольку отсутствует воспаление миокарда, на ЭКГ нет диффузного повышения сегмента *ST* и/или зубца *T*, характерных для острого перикардита другой этиологии.

Лечение

Медикаментозное лечение

Гемо- или перитонеальный диализ необходимо проводить без гепарина, предотвращать гипокалиемию и гипофосфатемию. Эффективность применения НПВП и ГК не очень высока. При устойчивых к проведению гемодиализа тампонаде сердца или хроническом выпоте большого объема необходимо проведение перикардиоцентеза или внутриперикардиальной инстилляции глюкокортикоидами.

Хирургическое лечение

Выполнение перикардэктомии сопряжено с развитием осложнений и смерти.

Перикардит и поражение перикарда при системных аутоиммунных заболеваниях

Перикардит может развиться при многих системных аутоиммунных заболеваниях: ревматоидном артрите, СКВ, ССД, дерматомиозите, системных васкулитах, синдроме Бехчета, гранулематозе Вегенера и саркоидозе. При этом показано более интенсивное лечение основного заболевания и симптоматическое лечение перикардита.

Опухолевый перикардит

Первичные опухоли перикарда встречаются в 40 раз реже, чем метастатические. Наиболее распространенная первичная опухоль перикарда — мезотелиома. Вторичное злокачественное поражение перикарда у детей может быть обусловлено лимфомой, нейробластомой, саркомой, лейкозом и т.д. Объем выпота может быть разным, возможно развитие рецидивирующей тампонады или констрикции. Перикардит нередко является первым проявлением онкологического заболевания.

Диагноз основывается на подтверждении злокачественной инфильтрации полости перикарда. Важно помнить, что появление перикардиального выпота может быть вызвано другими причинами (рентгенотерапией или оппортунистической инфекцией).

Перикардит, связанный с воздействием препаратов и токсических веществ

Перикардит, связанный с воздействием препаратов и токсических средств, возникает редко. Однако данный этиологический фактор может быть причиной следующих заболеваний: перикардит, тампонада сердца, фиброз, сращение листков перикарда или сдавление сердца. Среди механизмов возникновения — волчаночная реакция, сывороточная болезнь, реакция на инородное вещество и иммунопатология. Лечение включает отмену препарата и симптоматические вмешательства.

Перикардиальный выпот при заболеваниях щитовидной железы

Выпот в перикарде выявляется у 5–30% больных с гипотиреозом. Жидкость накапливается медленно, и тампонада возникает редко. В некоторых случаях отмечается холестериновый перикардит. Диагноз гипотиреоза основывается на результатах определения уровня тироксина и тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови. В этих случаях на ЭКГ выявляется брадикардия, снижение амплитуды комплекса *QRS*, инверсия или сглаженность зубца *T*, на рентгенограммах органов грудной клетки выявляются признаки кардиомегалии, при выполнении ЭхоКГ определяется

перикардиальный выпот. Лечение тиреоидными гормонами способствует уменьшению выпота в перикарде.

ТАМПОНАДА СЕРДЦА

Тампонада сердца — состояние, характеризующееся прогрессирующим уменьшением диастолического наполнения желудочков в результате быстрого поступления жидкости в полость перикарда и резким повышением внутриперикардиального давления, приводящим к падению ударного объема. Объем жидкости, приводящий к развитию тампонады, находится в прямой зависимости от ригидности и толщины париетальной пластинки перикарда (150–2000 мл).

Клиническая картина

Клиническая картина: при локальном сдавлении могут появиться одышка, дисфагия, охриплость, икота или тошнота. Возникают распространенный цианоз, холодный пот, набухание яремных вен, которые не спадаются на вдохе. Характерны дискомфорт в грудной клетке, одышка и тахипноэ при нагрузке перерастают в ортопноэ. Появляются кашель и дисфагия, пульс малый альтернирующий или нитевидный, снижение АД вплоть до коллапса, иногда эпизоды потери сознания. При постепенном развитии тампонады сердца вследствие относительно медленного накопления жидкости в полости перикарда отмечаются асцит, отеки ног, увеличенная болезненная печень. Важнейшим признаком тампонады сердца является парадоксальный пульс. При большом объеме выпота обнаруживают приглушение тонов сердца, расширение границ абсолютной тупости сердца. По мере прогрессирования падения ударного объема желудочков появляются спутанность сознания, возбуждение, развиваются полиорганная недостаточность и шок.

Диагностика

Диагностика тампонады сердца основывается на клинической картине и резком снижении показателей гемодинамики.

На **ЭКГ** отмечается уменьшенный вольтаж комплексов *QRS* и зубцов *T*, депрессии сегмента *PR*, изменения интервала *ST–T*, блокада ножки пучка Гиса и электрическая альтернация (бывает и в отсутствие тампонады). При **рентгенографии грудной клетки** большой выпот в перикарде выглядит как кардиомегалия с четкими контурами. При **ЭхоКГ** расхождение листков перикарда можно выявить, когда количество выпота превышает 15–35 мл. Выявление расширенной нижней полой вены, не спадающейся на вдохе, подтверждает нарушения диастолического наполнения правого желудочка. Размер выпота, по данным **КТ** или **МРТ**, может быть больше, чем при ЭхоКГ.

Лечение

Медикаментозное лечение

Тампонаду сердца умеренной степени тяжести можно лечить консервативно, назначая мочегонные средства с одновременной терапией основного заболевания.

Хирургическое лечение

Повышенное центральное венозное давление требует удаления жидкости из перикарда. Перикардиальная жидкость может быть удалена с помощью пункции (перикардиоцентез) или других хирургических методик (перикардиостомия).

ПОСТПЕРИКАРДИОТОМНЫЙ СИНДРОМ

Посттравматический синдром поражения сердца развивается через несколько суток или месяцев после повреждения сердца и/или перикарда и является проявлением системного иммунопатологического процесса. Посттравматический синдром характеризуется быстрым и выраженным повышением титра антикардиальных антител (антитела к сарколемме и фибриллам). Выпот в перикарде может являться следствием ортотопической трансплантации сердца (в 21% случаев). Чаще операции клапанов сердца влекут за собой тампонаду сердца, что может быть связано с предоперационным использованием антикоагулянтов. После операции на сердце может развиться сдавливающий перикардит. Наибольший риск при выпоте в перикарде после операции связан с использованием варфарина, особенно если не осуществлен перикардиоцентез с дренированием выпота. Показано симптоматическое лечение, как и при остром перикардите (НПВП или колхицин). При рефрактерных формах показано длительное назначение ГК. Необходимость в перикардэктомии возникает редко.

ВРОЖДЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ ПЕРИКАРДА

Частота выявления врожденных дефектов перикарда при аутопсии составляет 1 случай на 10 000 и проявляется частичным левосторонним (70%), частично правосторонним (17%) или полным отсутствием перикарда. В 30% случаев врожденные дефекты перикарда сочетаются с другими врожденными аномалиями. Случаи полного отсутствия перикарда крайне редки и в большинстве случаев клинически не проявляются. При неосложненном дефекте перикарда симптомы могут отсутствовать, но в отдельных случаях описаны грыжи со странгуляцией сердца и возможным смертельным исходом. При странгуляции сердца необходимо хирургическое лечение.

ДИВЕРТИКУЛЫ И КИСТЫ ПЕРИКАРДА

Врожденные кисты перикарда выявляются редко, могут быть одиночными или множественными, имеют диаметр 1–5 см.

Приобретенные кисты перикарда возникают после гематом, при полостном перерождении опухолей перикарда, а также при паразитарной инвазии (эхинококк). Приобретенные дивертикулы перикарда обычно обусловлены организацией фибринозного экссудата при воспалении перикарда или переходом на перикард воспаления с плевры — так называемые воспалительные дивертикулы, которые исчезают при ликвидации воспалительного процесса и рассасывании экссудата. При рубцовых процессах в переднем средостении париетальный листок перикарда может вовлекаться в рубец, образовывая впоследствии тракционный дивертикул перикарда. Если при этом в полости перикарда накапливается большое количество жидкости, то выпячивание париетального листка пульсирует синхронно с сердечными сокращениями — образуется так называемый пульсионный дивертикул. В трети случаев дивертикулы и кисты перикарда не имеют клинических проявлений. Жалобы неспецифичны (неопределенные ощущения и боли в области сердца, одышка, утомляемость).

При кистах и дивертикулах большого размера, сдавливающих венечные сосуды, предсердия, бронхи, пищевод, возможны боли за грудиной, кровохарканье, признаки бронхиальной обструкции, дисфагия. Если эти образования расположены в правом кардиодиафрагмальном углу, больные могут жаловаться на боли в правом подреберье, иррадиирующие в правое плечо. Клиническая картина более четко выражена при дивертикулах, наполнение которых перикардиальной жидкостью изменяется при перемене положения тела, что вызывает раздражение интерорецепторов. Диагностика кист и дивертикулов перикарда основывается на результатах ЭхоКГ, но часто нужна также дополнительная визуализация с помощью КТ или МРТ.

Лечение

Медикаментозное лечение

При выраженной клинической симптоматике лечение заключается в чрескожной аспирации и склерозировании этанолом.

Хирургическое лечение

При невозможности использовать эти методы проводят операцию. Хирургическое иссечение эхинококковых кист не рекомендуется. При дивертикулах воспалительного происхождения проводится терапия основного заболевания.

Глава 45

Врожденные пороки сердца

Причины возникновения врожденных пороков сердца неясны. Наиболее уязвимым периодом являются 3–7-я недели беременности, когда происходит закладка и формирование структур сердца. Большое значение имеют тератогенные факторы внешней среды, заболевания матери и отца, инфекционные заболевания (чаще вирусной природы), а также алкоголизм родителей, прием наркотиков, курение матери. Многие хромосомные заболевания ассоциируются с ВПС.

Код по МКБ-10

- Q20. Врожденные пороки сердца.

Эпидемиология

ВПС являются одной из наиболее частых аномалий развития, занимая третье место после аномалий развития ЦНС и аномалий развития опорно-двигательного аппарата. Частота встречаемости врожденных пороков сердца у живорожденных составляет 0,7–2 на 1000 новорожденных. Без оперативного лечения ВПС протекают по-разному. Суммарная летальность при врожденных пороках сердца высока. К концу 1-й недели умирают 29% новорожденных, к 1-му месяцу — 42%, к 1-му году — 87% детей. В современных условиях состояния кардиохирургической помощи практически при всех ВПС можно выполнить операцию новорожденному. Однако не все дети с ВПС нуждаются в оперативном лечении сразу после выявления патологии. Операция не показана при незначительных анатомических нарушениях (у 23% детей с подозрением на ВПС изменения в сердце имеют транзиторный характер) или при тяжелой внесердечной патологии. С учетом тактики лечения пациенты с ВПС разделены на 3 группы:

- пациенты, которым операция по поводу ВПС необходима и возможна (около 52%);
- пациенты, которым операция не показана из-за незначительных нарушений гемодинамики (около 31%);
- пациенты, для которых невозможна коррекция ВПС, а также неоперабельные по соматическому состоянию (около 17%).

Перед врачом, впервые заподозрившим ВПС, стоят следующие задачи:

- выявление симптомов, свидетельствующих о ВПС;
- проведение дифференциального диагноза с другими заболеваниями, имеющими сходные клинические проявления;
- решение вопроса о необходимости срочной консультации специалиста (кардиолога, кардиохирурга);
- проведение патогенетической терапии, чаще всего терапии сердечной недостаточности.

Существует более 90 вариантов ВПС и множество их сочетаний.

Факторы выживаемости при ВПС следующие.

- Анатомо-морфологическая тяжесть, т.е. вид патологии. Выделяют следующие прогностические группы:
  — ВПС с относительно благоприятным исходом (открытый артериальный проток — ОАП, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, стеноз легочной артерии); при этих пороках естественная смертность на первом году жизни составляет 8–11%;
  — тетрада Фалло (ТФ), при которой естественная смертность составляет на 1-м году жизни 24–36%;
  — сложные врожденные пороки сердца, такие как гипоплазия левого желудочка, атрезия легочной артерии, общий артериальный ствол, естественная смертность при этих пороках составляет от 36–52 до 73–97%.
- Возраст больного на момент манифестации порока. Манифестация порока проявляется клиническими признаками гемодинамических нарушений.
- Наличие других (экстракардиальных) пороков развития, увеличивающих смертность у трети детей с ВПС до 90%.
- Масса тела при рождении и недоношенность.
- Возраст к моменту коррекции порока, другими словами — тяжесть и степень гемодинамических изменений, в частности степень легочной гипертензии.
- Вид и вариант кардиохирургического вмешательства.

Классификация

Существует несколько классификаций врожденных пороков сердца.

- Классификация болезней сердца у детей (ВОЗ, 1970) с кодами «SNOP» (систематическая номенклатура патологии), используемая в США, и с кодами «ISC» Международного общества кардиологов.
- Классификация врожденных пороков сердца и сосудов (ВОЗ, 1976), содержащая раздел «Врожденные аномалии (пороки развития)» с рубриками «Аномалии луковицы сердца и аномалии закрытия сердечной перегородки», «Другие врожденные аномалии сердца», «Другие врожденные аномалии системы кровообращения».

Создание единой классификации ВПС имеет определенные трудности в связи с огромным количеством разновидностей пороков, разных принципов, которые могут быть положены в ее основу. В Научно-исследовательском центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева была разработана классификация, в которой врожденные пороки сердца распределены с учетом анатомических особенностей и гемодинамических нарушений. В данной классификации все ВПС делят на 3 группы:

- ВПС бледного типа с артериовеозным шунтом, т.е. со сбросом крови слева направо (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный (Боталлов) проток;
- ВПС синего типа с веноартериальным сбросом, т.е. со сбросом крови справа налево (полная транспозиция магистральных сосудов, ТФ;
- ВПС без сброса, но с препятствием к выбросу из желудочков (стенозы легочной артерии и аорты, КА).

Существуют еще врожденные пороки сердца, которые не входят по своим гемодинамическим характеристикам ни в одну из трех представленных групп. Это пороки без сброса крови и без стеноза. К этим порокам, в частности, относятся врожденная недостаточность клапанов сердца, аномалия развития трехстворчатого клапана Эпштейна, корригированная транспозиция магистральных сосудов. К распространенным порокам развития коронарных сосудов относятся аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии (ЛА) и некоторые другие.

Диагностика

Клиническое обследование

Анамнез

При опросе родителей следует уточнить сроки становления статических функций ребенка: когда начал самостоятельно сидеть в кроватке, ходить. Необходимо выяснить, как ребенок прибавлял в весе на 1-м году жизни, поскольку сердечная недостаточность и гипоксия, сопутствующие порокам сердца, сопровождаются повышенной утомляемостью, «ленивым» сосанием и плохой прибавкой веса. Пороки с гиперволемией малого круга кровообращения могут сопровождаться частыми пневмониями и бронхитами. При подозрении на порок с цианозом следует уточнить сроки появления цианоза (с рождения или в течение первого полугодия жизни), при каких обстоятельствах появляется цианоз, его локализацию. Кроме того, пороки с цианозом всегда сопровождаются полицитемией, что может сопровождаться расстройствами со стороны ЦНС, такими как гипертермия, гемипарезы, параличи. В клинической практике возможны ситуации, когда подозрение о

врожденном пороке сердца впервые высказывает врач, проводящий массаж ребенку раннего возраста, наблюдая признаки ухудшения самочувствия в виде появления одышки, тахикардии.

Физикальное обследование

Изменения телосложения встречаются при немногих пороках. Так, КА сопровождается формированием «атлетического» телосложения, с преобладающим развитием плечевого пояса. В большинстве же случаев при ВПС обращает внимание пониженное питание (часто до 2–3 степеней гипотрофии) и/или гипостатура. Если отнести к особенностям телосложения форму ногтей, то следует обратить внимание на возможность формирования таких симптомов, как «барабанные палочки» и «часовые стекла», характерные для ВПС синего типа.

При пороках бледного типа отмечают бледность **кожного покрова**, при пороках с цианозом — диффузный цианоз кожи и видимых слизистых оболочек, с преобладающим акроцианозом. Однако насыщенная «малиновая» окраска концевых фаланг пальцев характерна и для высокой легочной гипертензии, сопровождающей пороки с лево–правым сбросом крови, в любом случае такая насыщенная окраска свидетельствует о повышении содержания восстановленного гемоглобина (более 5 ммоль/л).

Изменения со стороны **дыхательной системы** часто отражают состояние усиленного легочного кровотока и проявляются на ранних этапах одышкой, признаками диспноэ.

Сердечно-сосудистая система. Визуально отмечают наличие «сердечного горба», его расположение: бистернальное или левостороннее. Пальпаторно определяют наличие систолического или диастолического дрожания, локализацию выявленного феномена, расположение и характеристики верхушечного толчка, наличие патологического сердечного толчка. Перкуторно — изменение границ относительной сердечной тупости. Аускультативно — характеристику аускультативных феноменов, при наличии шума: в какую фазу сердечного цикла выслушивается, его продолжительность (какую часть систолы, диастолы занимает), изменяемость шума при перемене положения тела, проводимость шума.

Изменения АД как в направлении повышения, так и в направлении понижения при ВПС встречаются нечасто. Так, для КА характерно повышение АД на руках и значительное понижение на ногах. Однако подобные изменения АД могут быть и при сосудистой патологии, в частности при неспецифическом аорто-артериите, при этом имеет место значительная асимметрия АД на правой и левой руках, на правой и левой ногах. Понижение АД может быть при пороках с выраженной гиповолемией, например при аортальном стенозе.

Пищеварительная система. При ВПС признаком сердечной недостаточности является увеличение печени, иногда — селезенки (обычно не более чем на 1,5–2 см). Венозное полнокровие со-

судов брыжейки, пищевода может сопровождаться жалобами на рвоту, возникающую чаще при физической нагрузке и сопровождающуюся болями в животе (из-за растяжения печеночной капсулы).

Инструментальные методы

ЭКГ имеет значение уже на начальных этапах диагностики ВПС. Важна оценка всех параметров стандартной электрокардиограммы. Частота сердечных сокращений практически всегда увеличивается при ВПС из-за гипоксии и гипоксемии. Регулярность сердечного ритма меняется редко. В частности, нарушения сердечного ритма возможны при ДМПП (характерна экстрасистолия), при аномалии развития трехстворчатого клапана Эпштейна (приступы пароксизмальной тахикардии) внутрисердечных сбросов, вида анатомических и функциональных нарушений. Возможны отклонение электрической оси сердца при перегрузках полостей сердца, нарушения внутрижелудочковой проводимости.

Рентгенологическое исследование проводят в 3 проекциях: прямой и двух косых. Оценивают состояние легочного кровотока и камер сердца. Метод имеет значение в совокупности со всеми приведенными возможностями диагностического поиска.

В большинстве случаев **ЭхоКГ** является решающим методом в топической диагностике ВПС. Негативной стороной данного метода является элемент субъективности.

Фонокардиография к настоящему времени утратила свою диагностическую значимость, однако может внести уточнения в данные аускультации.

Ангиографию и **катетеризацию полостей сердца** проводят для определения давления, насыщения крови кислородом, направления внутрисердечных сбросов, вида анатомических и функциональных нарушений.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА БЛЕДНОГО ТИПА

К ВПС бледного типа относят пороки, при которых имеет место сброс крови слева направо. Величина сброса крови зависит от разницы давления между правыми и левыми отделами сердца. У здоровых детей давление в левом желудочке составляет 90–120 мм рт.ст., в правом — 30 мм рт.ст., в левом предсердии — 8–10 мм рт.ст., в правом — 0–2 мм рт.ст., в аорте — 90–120 мм рт.ст., в легочной артерии — 30 мм рт.ст.

Возможным **осложнением** пороков бледного типа является синдром Эйзенменгера, который характеризуется значительным повышением давления в легочной артерии, когда давление в легочной артерии становится равным или превышает давление в аорте. Шум сброса может ослабевать или полностью исчезать, нарастает акцент второго тона на легочной артерии. Сосуды мало-

го круга кровообращения могут склерозироваться, и наступает «склеротическая» стадия легочной гипертензии. Направление сброса крови может измениться на право–левый сброс, и порок бледного типа может трансформироваться в порок синего типа. При развитии синдрома Эйзенменгера больной с врожденным пороком становится неоперабельным.

Дефект межжелудочковой перегородки

Эпидемиология

Частота встречаемости среди ВПС составляет 15–20%. В зависимости от локализации дефекта выделяют перемембранозные (в мембранозной части перегородки) и мышечные дефекты. По величине — большие и малые.

Патогенез

При больших дефектах, всегда расположенных в мембранозной части перегородки, размерами более 1 см или более 1/2 диаметра устья аорты, гемодинамические изменения определяются степенью лево–правого сброса крови. Тяжесть состояния, как при всех пороках со сбросом крови слева направо, напрямую зависит от выраженности легочной гипертензии. В свою очередь, выраженность легочной гипертензии определяется двумя факторами: гиперволемией МКК и передаточным давлением с аорты на легочную артерию по закону сообщающихся сосудов, так как большие дефекты чаще расположены подаортально. Подаортальное расположение дефекта способствует тому, что струя сброса оказывает гемодинамический удар на аортальные створки, повреждает эндокард, создавая возможность присоединения инфекционного процесса. Сброс крови в правый желудочек, а затем в систему ЛА происходит под высоким давлением (до 100 мм рт.ст.). Быстрое развитие легочной гипертензии впоследствии может привести к перекрестному, а затем обратному сбросу через дефект.

Клиническая картина

Порок выявляется в первые недели и месяцы жизни. В 1/3 случаев данный порок является причиной развития тяжелой сердечной недостаточности у новорожденных.

Дети с ДМЖП рождаются чаще с нормальной массой тела, а затем плохо прибавляют в весе. Характерна потливость за счет выделения кожей задержанной жидкости и за счет гиперсимпатикотонии (в ответ на сердечную недостаточность). Кожный покров бледный с небольшим периферическим цианозом. Ранним симптомом сердечной недостаточности является одышка по типу тахипноэ с участием вспомогательной мускулатуры. Часто возникает навязчивый кашель, усиливающийся при перемене

положения тела. ДМЖП с большим артериовенозным сбросом сопровождается застойными хрипами, часто — повторными пневмониями.

Диагностика

Клиническое обследование

При физикальном обследовании сердечно-сосудистой системы визуально определяется бистернальный килевидный сердечный «горб» за счет увеличения правого желудочка (грудь Дэвиса). Верхушечный толчок разлитой усиленный, определяется патологический сердечный толчок. Улавливается систолическое дрожание в третьем–четвертом межреберьях слева, свидетельствующее о сбросе крови в правый желудочек. Отсутствие дрожания — признак исходно малого сброса или его уменьшения в связи с высокой легочной гипертензией. Границы относительной сердечной тупости расширены в обе стороны, особенно влево. Вправо границы относительной сердечной тупости увеличиваются перкуторно не более чем на 1–1,5 см, так как не создают препятствие «жесткие» структуры средостения. Выслушивают грубый систолический шум скребущего тембра, связанный с I тоном, с максимальной точкой выслушивания в третьем–четвертом межреберьях (реже — во втором–третьем межреберьях) слева от грудины, II тон над легочной артерией акцентуирован, часто расщеплен.

В большинстве случаев с первых дней или месяцев жизни в клинической картине выражены признаки тотальной сердечной недостаточности: увеличение печени и селезенки (у детей первых лет жизни она увеличивается содружественно с печенью).

При естественном течении порока состояние и самочувствие детей с возрастом улучшаются, что связано с уменьшением размеров дефекта по отношению к возросшему общему объему сердца, прикрытием дефекта аортальной створкой.

При ДМЖП в мышечной части (болезнь Толочинова–Роже) жалоб нет, клинические проявления порока отсутствуют, за исключением скребущего систолического шума средней интенсивности в четвертом–пятом межреберьях, шум не проводится, его интенсивность может уменьшаться в положении стоя. Легочная гипертензия не развивается, есть склонность к спонтанному закрытию дефекта.

Инструментальные методы

На **ЭКГ** определяют отклонение электрической оси сердца вправо, признаки комбинированной перегрузки желудочков.

Рентгенологическое обследование позволяет выявить гиперволемию по малому кругу кровообращения, увеличение размеров сердца за счет обоих желудочков и предсердий.

Отмечается выбухание дуги легочной артерии по левому контуру сердца.

Основным диагностическим **ЭхоКГ**-признаком является непосредственная визуализация порока. Сканирование сердца в нескольких сечениях позволяет определить размер, локализацию и количество дефектов. С помощью допплеровского картирования устанавливается величина сброса.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз необходимо проводить со всеми пороками, которые могут осложняться высокой легочной гипертензией и имеют сходную аускультативную симптоматику.

Лечение

Хирургическое лечение

При больших дефектах необходимо проведение операции на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения в наиболее ранние сроки. Проводят пластику заплатой из ксеноперикарда, используя транспредсердный доступ (без вентрикулотомии, т.е. с минимальной травмой миокарда).

Дефект межпредсердной перегородки

ДМПП — врожденный порок сердца с наличием сообщения между предсердиями, через которое происходит сброс крови из левого в правое предсердие под значительно меньшим градиентом давления (в отличие от межжелудочкового дефекта).

Эпидемиология

Частота встречаемости ДМПП среди ВПС составляет около 10–12%.

Классификация

В зависимости от анатомической локализации ДМПП делятся на первичные (в нижнем отделе МПП над атриовентрикулярными отверстиями) и вторичные (чаще — центральные, так называемые дефекты овальной ямки), которые составляют до 66% всех ДМПП.

Патогенез

В результате сброса возрастает перегрузка правых отделов, постепенно (медленнее, чем при ДМЖП) прогрессирует сердечная недостаточность. Данный факт обусловлен несколькими причинами: во-первых, отсутствует непосредственное влияние на сосуды легких высокого давления левого желудочка (при ДМЖП и ОАП последнее непосредственно передается на сосуды малого круга кровообращения), во- вторых, имеется значительная растя-

жимость правых отделов сердца, проявляется резервная емкость сосудов МКК и их низкое сопротивление.

Клиническая картина

Большинство детей с ДМПП ведут нормальный образ жизни. С возрастом выявляется большая утомляемость, одышка при физической нагрузке по сравнению со здоровыми сверстниками. Цианоза не бывает. При его наличии следует думать, что ДМПП является частью сочетанного сложного порока, например тотального аномального дренажа легочных вен, гипоплазии правого желудочка, болезни Эпштейна.

Диагностика

Клиническое обследование

«Сердечный горб» встречают в старшем возрасте у детей с кардиомегалией, систолическое дрожание выявляют редко, его наличие свидетельствует о возможности сопутствующего порока (стеноз легочной артерии, ДМЖП). Верхушечный толчок ослаблен, неразлитой. Границы относительной сердечной тупости могут быть расширены в обе стороны, но за счет правых отделов: левая — из-за смещения влево увеличенным правым желудочком левого, вправо — за счет правого предсердия.

Аускультация: основным признаком, позволяющим заподозрить ДМПП, является систолический шум средней интенсивности, негрубый, без выраженной проводимости, с локализацией во втором–третьем межреберьях слева у грудины, лучше выслушиваемый в ортостазе. О происхождении систолического шума существует единое мнение, что он связан с функциональным стенозом легочной артерии, возникающим из-за увеличенного кровотока при неизмененном фиброзном кольце легочного клапана. По мере повышения давления в легочной артерии появляется и нарастает акцент 2 тона над легочной артерией.

Инструментальные методы

На **ЭКГ** характерно отклонение электрической оси сердца вправо до +90° и +120°. Признаки перегрузки правого желудочка имеют неспецифический характер — неполная блокада правой ножки пучка Гиса в виде *rSR* в отведении V_1. По мере увеличения давления в легочной артерии и перегрузки правого желудочка амплитуда зубца *R* нарастает. Также имеются признаки перегрузки правого предсердия.

При **рентгенологическом исследовании** отмечают усиление легочного рисунка. Изменение размеров сердца на рентгенограмме определяется величиной сброса. В косых проекциях видно, что сердце увеличено за счет правых камер.

С помощью трансторакальной двухмерной **ЭхоКГ** возможно обнаружить перерыв эхосигнала в зоне межпредсердной перегородки.

Катетеризация сердца и **ангиокардиография** в настоящее время потеряли свое значение в диагностике ДМПП, они могут быть целесообразны в случаях необходимости точного измерения величины сброса через дефект или степени легочной гипертензии (у пациентов старших возрастных групп) или для диагностирования сопутствующей патологии (например, аномального дренажа легочных вен).

Дифференциальная диагностика

Достаточно часто ДМПП (при наличии цианоза) приходится дифференцировать с изолированным стенозом легочной артерии, триадой Фалло, аномальным дренажом легочных вен, ДМЖП, аномалией развития трехстворчатого клапана Эпштейна.

Лечение

Хирургическое лечение

Проводят хирургическую коррекцию закрытия дефекта на открытом сердце или эндоваскулярным методом.

Открытый артериальный проток

Открытый артериальный проток — сосуд, соединяющий грудную аорту с легочной артерией. В норме функция ОАП прекращается через несколько часов (не более 15–20 ч) после рождения, а процесс анатомического закрытия продолжается не более 2–8 нед. Сброс крови происходит в обе фазы сердечного цикла, так как и в систолу, и в диастолу давление в аорте существенно выше, чем в легочной артерии (градиент не менее 80 мм рт.ст.).

Эпидемиология

Частота встречаемости 6–7%, в 2–3 раза чаще встречается у девочек.

Диагностика

Клиническое обследование

При пальпации определяют систолическое дрожание у основания сердца слева. Перкуторно — расширение границ относительной сердечной тупости влево. Особенности гемодинамики лежат в основе главного клинического симптома порока — звучного непрерывного систоло-диастолического шума во втором межреберье слева (шум мельничного колеса, машинный шум). Однако при патологическом незакрытии протока, вначале, на первой неделе, появляется только систолический шум, так как разница давления между малым и большим кругами в этот период небольшая, и перекрестный сброс происходит только в период систолы. По мере развития легочной гипертензии шум становится прерывистым

(систолическим и диастолическим), затем исчезает диастолический компонент. При неоказании своевременной оперативной помощи может появиться систолический шум на верхушке, свидетельствующий о «митрализации» порока, т.е. о формировании относительной недостаточности митрального клапана. Как проявление сердечной недостаточности, при большом лево–правом сбросе, появляется тахипноэ, возможны застойные хрипы в легких, увеличение печени, селезенки.

Инструментальные методы

ЭКГ позволяет выявить отклонение электрической оси сердца влево, признаки перегрузки левого желудочка. Возможны изменения, характеризующие нарушение обменных процессов в миокарде увеличенного левого желудочка в виде отрицательного зубца *T* в левых грудных отведениях.

При **рентгенологическом исследовании** отмечают усиление легочного рисунка, соответствующее величине артериовенозного сброса, расширение или выбухание ствола легочной артерии. Талия сердца сглажена, увеличены левые отделы и правый желудочек.

ЭхоКГ-диагностику порока проводят по косвенным и абсолютным эхо-признакам. При сканировании из высокого парастернального или супрастернального доступа возможно получить прямую визуализацию протока или установить сброс в легочную артерию.

Дифференциальная диагностика

ОАП следует дифференцировать с функциональным шумом «волчка» на сосудах шеи. Интенсивность шума «волчка» меняется при перемене положения тела, кроме того, функциональный шум может выслушиваться с обеих сторон. Диастолический компонент шума при ОАП нередко требует проведения дифференциального диагноза с аортальной недостаточностью.

Лечение

Медикаментозное лечение

У новорожденных возможно закрытие протока с помощью индометацина, который является ингибитором простогландина Е и способствует спазму протока с последующей его облитерацией. Доза индометацина для в/в введения составляет 0,1 мг/кг массы 3–4 раза в день. Эффект тем лучше, чем младше ребенок (желательно применять в первые 14 дней жизни).

Хирургическое лечение

Независимо от диаметра ОАП требует максимально быстрого хирургического лечения путем его перевязки или эндоваскулярной окклюзии (при диаметре 5–7 мм).

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА СИНЕГО ТИПА

Тетрада Фалло

ТФ включает 4 компонента: подаортальный (высокий мембранозный) дефект межжелудочковой перегородки, создающий условия для равного давления в обоих желудочках, обструкцию выхода из правого желудочка (стеноз легочной артерии), гипертрофию миокарда правого желудочка, являющуюся следствием обструкции выхода из правого желудочка, декстрапозицию аорты (аорта расположена непосредственно над дефектом межжелудочковой перегородки). Позиция аорты может варьировать в значительной степени. Два последних компонента практически не влияют на гемодинамику порока. Стеноз легочной артерии при ТФ только инфундибулярный (низкий, высокий и в виде диффузной гипоплазии), нередко сочетается с клапанным из-за двухстворчатого строения клапана. У детей первых месяцев жизни часто функционируют аорто-легочные коллатерали (часто — открытый артериальный проток), и почти всегда — при атрезии клапанов легочной артерии (так называемая — крайняя форма ТФ).

Эпидемиология

Частота распространенности 12–14% среди всех ВПС и 50–75% среди пороков синего типа.

Клиническая картина

Ведущими жалобами при ТФ являются одышечно-цианотические приступы вплоть до потери сознания, которые развиваются в результате спазма инфундибулярного стеноза легочной артерии.

В клинической картине при ТФ выделяют несколько этапов: относительного благополучия — с рождения до 6 мес, когда двигательная активность ребенка невелика, в этот период цианоз выражен слабо или умеренно; этап синих приступов от 6 до 24 мес — наиболее тяжелый клинический, так как протекает на фоне относительной анемии без высокого уровня гематокрита. Приступ начитается внезапно, ребенок становится беспокойным, усиливается одышка, цианоз, уменьшается интенсивность шума, затем возможны апноэ, потеря сознания (гипоксическая кома), судороги с последующим появлением гемипареза.

Диагностика

Клиническое обследование

При физикальном обследовании: визуально область сердца не изменена, систолическое дрожание определяется парастернально, границы относительной сердечной тупости не расшире-

ны. Тоны удовлетворительной громкости, систолический грубый шум вдоль левого края грудины за счет стеноза легочной артерии и сброса через дефект. II тон над легочной артерией ослаблен. Печень и селезенка не увеличены, отеков нет.

Инструментальные методы

На **ЭКГ** выявляют отклонение электрической оси сердца вправо от +100° до +180°, признаки гипертрофии миокарда правого желудочка, часто выявляется полная или неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

При **рентгенологическом исследовании** обнаруживают обеднение легочного рисунка. Форма сердца обычно типичная — в виде «деревянного башмачка», за счет закругленной и приподнятой над диафрагмой верхушкой и западением дуги легочной артерии. Тень сердца небольшая, увеличение может быть при атрезии легочной артерии.

На **ЭхоКГ** определяют стеноз легочной артерии, большой ДМЖП, митрально-аортальное продолжение и смещение аорты вправо.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику при ТФ следует проводить с полной транспозицией магистральных сосудов.

Лечение

При ТФ купируют одышечно-цианотические приступы, что является ургентной терапией, проводят оперативное лечение.

Медикаментозное лечение

Купирование одышечно-цианотического приступа проводят с использованием оксигенотерапии, парентерального введения тримеперидина и никетамида, коррекции ацидоза и улучшения состояния микроциркуляторного русла введением в/в капельно соответствующих растворов (в том числе поляризующей смеси). К терапии, позволяющей избежать паллиативной операции, относится введение β-адреноблокаторов (пропроналола) по 1 мг/кг в сутки. Больным с ТФ назначение дигоксина противопоказано, так как, увеличивая инотропную функцию миокарда, он провоцирует приступы.

Хирургическое лечение

Паллиативная операция (наложение аорто-легочного анастомоза) или радикальная (устранение стеноза и пластика межжелудочковой перегородки) зависит от анатомической структуры порока.

Полная транспозиция магистральных артерий

При транспозиции магистральных артерий аорта отходит от правого желудочка, а легочная артерия — от левого, в резуль-

тате чего венозная кровь разносится аортой по большому кругу кровообращения, а оксигенированная артериальная — по МКК. Формируются 2 разобщенных круга кровообращения. Ребенок жизнеспособен, если есть сообщение между кругами кровообращения, которыми могут быть ДМПП, ДМЖП, ОАП, открытое овальное окно. От размеров коммуникаций зависят степень гипоксемии и величина перекрестного сброса. Возможно сочетание данного порока со стенозом легочной артерии, тогда не будет гиперволемии по малому кругу кровообращения, а среди жалоб будут присутствовать одышечные приступы, аналогичные таковым при ТФ. Для гиперволемии по МКК характерно присутствие среди жалоб повторных пневмоний застойного характера.

Диагностика

Клиническое обследование

В большинстве случаев порок диагностируют при рождении по диффузному («чугунному») цианозу и по наличию выраженной одышки. Шум не всегда проявляется в первые дни и соответствует по топике сопутствующей коммуникации. При осмотре определяется систолическое дрожание, кардиомегалия — практически с первых дней жизни, как и формирование «сердечного горба».

Инструментальные методы

На **ЭКГ** характерно отклонение электрической оси сердца вправо, признаки перегрузки правого желудочка и гипертрофии его миокарда в виде положительного зубца *T* в правых грудных отведениях. При больших ДМЖП — признаки перегрузки левого желудочка.

При **рентгенологическом исследовании** легочный рисунок бывает нормальным (при небольших коммуникациях), усиленным (при больших), обедненным (при сочетании со стенозом легочной артерии). Тень сердца имеет овоидную форму («яйцо, лежащее на боку»).

ЭхоКГ-диагностика основана на идентификации морфологии желудочков и отходящих от них магистральных сосудов. Характерен параллельный ход выводных отделов желудочков и обоих сосудов в проекции длинной оси левого желудочка.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с пороками синего типа, прежде всего с ТФ.

Лечение

Хирургическое лечение

Оперативное лечение проводят, как правило, рано, на 1-м месяце жизни. Существуют 2 основных варианта хирургического лечения: переключение кровотока на уровне предсердий и переклю-

чение кровотока на уровне магистральных артерий. Оба варианта представляются достаточно сложными.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА С ПРЕПЯТСТВИЕМ К ВЫБРОСУ ИЗ ЖЕЛУДОЧКОВ

Коарктация аорты

КА представляет собой сужение или полный перерыв аорты в области перешейка ее дуги.

Эпидемиология

Частота порока 6,3–15%, встречается в 3–5 раз чаще у мальчиков.

Классификация

Возможные варианты КА:
- изолированная КА (взрослый тип);
- КА в сочетании с ОАП, с расположением КА пре- или постдуктально (детский тип).

Патогенез

Детский тип КА является наиболее неблагоприятным, так как очень рано формируется высокая легочная гипертензия. Сужение аорты преграждает кровоток из сердца к органам нижней половины тела, следствием чего является возрастание кровяного давления выше места сужения. Это приводит к особенностям формирования телосложения с хорошо развитым плечевым поясом («атлетическое») и к жалобам, характерным для АГ: головные боли, носовые кровотечения. При естественном течении порока могут развиться вторичный фиброэластоз эндо- и миокарда левого желудочка, морфологические изменения коронарных артерий, расстройства мозгового кровообращения или кровоизлияния в мозг, что также ухудшает результаты отложенного хирургического лечения.

Диагностика

Клиническое обследование

Клиническая диагностика КА не представляет больших сложностей уже при первом осмотре. Область сердца визуально не изменена. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Выслушивается интенсивный систолический шум на основании сердца, точка максимального выслушивания — между лопатками на уровне второго грудного позвонка. Пульс на бедренной артерии ослаблен или не пальпируется. АД на ногах значительно снижено или не определяется.

Инструментальные методы

ЭКГ-изменения включают признаки перегрузки левого желудочка с явлениями его субэндокардиальной ишемии в виде смещения конечной части желудочкового комплекса вниз. Возможно отклонение электрической оси сердца влево.

Рентгенологические признаки могут включать узурацию нижних краев ребер из-за давления резко расширенных и извитых межреберных артерий. Сердце может иметь шаровидную или «аортальную», овоидную конфигурацию с приподнятой верхушкой.

При **ЭхоКГ** аорты используют супрастернальную позицию. Косвенными признаками, подтверждающими КА, могут быть постстенотическое расширение аорты, гипертрофия и дилатация желудочков.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят со всеми состояниями, сопровождающимися повышением АД.

Лечение

Лечение оперативное.

Стеноз аорты

Стеноз аорты — порок, при котором имеется сужение клапанного, подклапанного или надклапанного отверстия. При данной патологии происходит гипертрофия миокарда левого желудочка с уменьшением его полости, поскольку миокард левого желудочка работает с повышенной нагрузкой из-за препятствия к выбросу крови в аорту.

Клиническая картина

В раннем возрасте большинство детей не предъявляют жалоб, хорошо развиваются. После относительного «благополучия» появляются жалобы на ангинозные боли в сердце, периодическую одышку, обморочные состояния. Обмороки (синкопальные состояния) — признак тяжелого стеноза с градиентом давления между аортой и левым желудочком более 50 мм рт.ст. Причиной кратковременной потери сознания выступает сниженный сердечный выброс. Порок является угрожаемым по развитию внезапной сердечной смерти, поскольку гипертрофия является фоном для развития острой коронарной недостаточности, особенно на фоне физических нагрузок. Этот же факт может стать условием для развития жизнеугрожаемых аритмий.

Диагностика

Клиническое обследование

«Сердечный горб» отсутствует, перкуторно — границы относительной сердечной тупости не расширены, так как сердце остает-

ся неувеличенным, развивающаяся гипертрофия миокарда левого желудочка уменьшает объем камеры долгое время без ее дилатации. Пальпаторно — систолическое дрожание во втором межреберье справа при клапанном и надклапанном стенозе и в третьем–четвертом межреберьях слева — при подклапанном стенозе. Аускультативно — грубый систолический шум во втором межреберье справа при клапанном и надклапанном стенозе и — во втором–третьем межреберьях слева — при подклапанном стенозе.

Инструментальные методы

На **ЭКГ** определяют признаки перегрузки левого желудочка и субэндокардиальной ишемии миокарда левого желудочка, смещение конечной части желудочкового комплекса вниз в левых грудных отведениях.

Ренгенологические признаки: верхушка сердца закруглена, приподнята над диафрагмой, образуя острый угол с диафрагмой.

При **ЭхоКГ** обращают внимание на диаметр клапанного кольца аорты, количество створок клапана, их раскрытие, диаметр эффективного отверстия. Характерным симптомом является дугообразное выбухание створок в просвет аорты с турбулентным потоком крови через клапан. Допплерэхокардиография дает представление об уровне максимальной обструкции и приблизительную оценку тяжести стеноза.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с ДМПП, ДМЖП из-за сходной локализации систолического шума, с ГКМП — идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом.

Лечение

Хирургическое лечение

Лечение паллиативного характера. Оно заключается в вальвулотомии через трансаортальный доступ. Показаниями к операции являются синкопальные состояния, градиент давления между аортой и левым желудочком более 50 мм рт.ст.

Изолированный стеноз легочной артерии

Чаще сужение расположено в области клапанов легочной артерии и представлено диафрагмой с центральным или эксцентричным отверстием диаметром от 1 до 10 мм.

Эпидемиология

Частота порока составляет 6–8% всех ВПС.

Клиническая картина

Из-за сужения образуется градиент между правым желудочком и легочной артерией. Давление в правом желудочке повышается,

возникает недостаточность трехстворчатого клапана, появляется правожелудочковая недостаточность с увеличением печени, нарастанием отеков. Если открыто овальное окно, то возможен сброс через него под высоким давлением, тогда отмечается диффузный цианоз.

Диагностика

Клиническое обследование

При осмотре: область сердца визуально не изменена, границы относительной сердечной тупости могут быть расширены несущественно. Выслушивают систолический шум во втором–третьем межреберьях слева.

Инструментальные методы

ЭКГ-изменения: отмечается отклонение электрической оси сердца вправо, признаки перегрузки правого желудочка, часто — неполная блокада правой ножки пучка Гиса, признаки перегрузки правого предсердия.

Рентгенографически отмечают обеднение легочного рисунка, размеры сердца зависят от величины право–левого сброса (при его наличии) и от перегрузки полостей сердца.

Наиболее заметный **ЭхоКГ**-признак порока — увеличение правого желудочка, утолщение межжелудочковой перегородки. Кроме того, выявляются нарушения открытия легочного клапана, утолщенные створки которого во время систолы дугообразно выбухают в расширенный легочный ствол. Допплерэхокардиография показывает турбулентный кровоток на клапане, наличие градиента давления.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику следует проводить с ДМПП, поскольку систолический шум во втором межреберье слева в обоих случаях обусловлен сужением выводного тракта правого желудочка.

Лечение

Хирургическое лечение

Лечение предполагает проведение транслюминальной баллонной вальвулопластики. Оперативное лечение показано при кардиомегалии и сердечной недостаточности.

Глава 46

Ожирение

Ожирение — избыточное отложение жира в подкожной клетчатке и других местах его накопления в организме, приводящее к увеличению массы тела на 10% и более средних нормальных величин.

Коды по МКБ-10

- E65. Локализованное отложение жира.
- E66. Ожирение.
  - E66.0. Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов.
  - E66.1. Ожирение, вызванное приемом лекарственных средств.
  - E66.2. Крайняя степень ожирения, сопровождаемая альвеолярной гиповентиляцией.
  - E66.8. Другие формы ожирения.
  - E66.9. Ожирение неуточненное.

Этиология и патогенез

К развитию ожирения всегда приводит несоответствие между калорийностью пищи и энергетическими затратами организма. Выделяют:

- первичное, или экзогенно-конституциональное, ожирение;
- вторичное, или симптоматическое, ожирение:
  - гипоталамическое;
  - эндокринное (гипотиреоз, гипогонадизм, гиперкортицизм, гиперинсулинизм);
  - ятрогенное;
  - комплексные генетические синдромы с ожирением.

Экзогенно-конституциональное ожирение сопровождается гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. Гипоталамическое ожирение — результат функциональных нарушений или органического поражения вентролатеральных и вентромедиальных ядер гипоталамуса опухолью, при травме (в том числе родовой), базальном менингите, энцефалите и др.

Симптоматическое ожирение при эндокринных заболеваниях может быть обусловлено как избытком гормонов с липогенетическими свойствами, так и недостатком гормонов, усиливающих

липолиз. Гиперинсулинизм приводит к ожирению при инсуломе или хронической передозировке инсулина при сахарном диабете, гиперкортицизм — при синдроме Иценко–Кушинга. Ожирение при гипотиреозе, соматотропной недостаточности, гипогонадизме обусловлено дефицитом соответствующих гормонов.

Клиническая картина

Экзогенно-конституциональное ожирение обычно формируется с первых лет жизни и прогрессивно нарастает при отсутствии лечения. Как правило, в семье есть родственники, страдающие ожирением. Характерно равномерное распределение подкожно-жирового слоя, обычно избыток массы тела не превышает 50% (ожирение I–II степени). У девочек в период полового созревания чаще отмечают развитие вторичного диэнцефального синдрома, который обозначают как пубертатно-юношеский диспитуитаризм. При этом прогрессивно нарастает масса тела, появляются розовые, затем белые стрии на коже бедер, груди, живота вследствие гиперкортицизма, фолликулез, АГ, гипертрихоз.

Гипоталамическое ожирение характеризуется превышением нормальной массы тела более чем на 50%. К развитию диэнцефального ожирения могут привести постнатальная черепно-мозговая травма, инфекции или опухоль в гипоталамо-гипофизарной области. В этом случае ожирение может появиться и быстро прогрессировать в любом возрасте, сопровождаясь неврологическими расстройствами. Клиническая картина гипоталамического ожирения характеризуется неравномерным распределением подкожно-жировой клетчатки: жир откладывается преимущественно на груди, на животе и в области C_{VII}. При этом отмечают фолликулез, розовые стрии на груди, бедрах, животе, плечах, гиперпигментацию на шее, в подмышечных и паховых складках. Часто наблюдают повышение АД. Возможно нарушение полового развития.

Редкие формы ожирения встречаются при врожденных генетически детерминированных синдромах: **синдром Прадера–Вилли** включает, кроме ожирения, мышечную гипотонию, олигофрению, гипогонадизм в сочетании с крипторхизмом; **синдром Лоуренса–Муна–Барде–Бидла** характеризуется ожирением, олигофренией, поли- или синдактилией, пигментным ретинитом, гипогонадизмом.

Диагностика

Диагноз различных форм ожирения основывается на характерных анамнестических и клинических данных. Для всех больных обязательно исследование углеводного обмена с целью исключения сахарного диабета 2-го типа, а также визуализация области турецкого седла на МРТ в связи с возможным развитием

опухоли. Таким пациентам также исследуют глазное дно и поля зрения на предмет исключения объемного процесса в гипоталамо-гипофизарной области. Подтверждение симптоматических форм ожирения требует дополнительных диагностических тестов в соответствии с предполагаемым диагнозом (гипотиреоз, гиперкортицизм, гипогонадизм).

Лечение

Немедикаментозное лечение

Основной метод лечения экзогенно-конституционального ожирения в детском возрасте — диетотерапия. В основе диетологических рекомендаций лежит принцип сбалансированного питания. Из рациона исключают легкоусвояемые углеводы (сахар, белые крупы, изделия из пшеничной муки, кондитерские изделия, картофель). Большое значение имеют лечебная физкультура, двигательный режим, водные процедуры.

Медикаментозное лечение

При симптоматическом ожирении проводят лечение основного заболевания.

Прогноз

Прогноз определяется этиологическим фактором. Экзогенно-конституциональное ожирение при лечении имеет благоприятный прогноз. Прогноз для симптоматических форм ожирения связан с излечением основного заболевания. Гипоталамическое ожирение, в основе которого органическое поражение гипоталамо-гипофизарных структур, имеет неблагоприятный прогноз для выздоровления.

Глава 47

Заболевания щитовидной железы

ГИПОТИРЕОЗ

Гипотиреоз — клинический синдром, обусловленный сниженной продукцией тиреоидных гормонов или отсутствием чувствительности к ним в тканях.

Коды по МКБ-10

- E00. Синдром врожденной йодной недостаточности.
- E01.2. Зоб (эндемический), связанный с йодной недостаточностью, неуточненный.
- E01.8. Другие болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния.
- E02. Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности.
- E03.0. Врожденный гипотиреоз с диффузным зобом.
- E03.1. Врожденный гипотиреоз без зоба.
- E03.2. Гипотиреоз, вызванный медикаментами и другими экзогенными веществами.
- E03.3. Постинфекционный гипотиреоз.
- E03.8. Другие уточненные гипотиреозы.
- E03.9. Гипотиреоз неуточненный.

Классификация

Выделяют врожденный и приобретенный гипотиреоз. По уровню нарушения регуляторных механизмов различают первичный (патология самой щитовидной железы), вторичный (гипофизарные нарушения) и третичный (гипоталамические нарушения). Выделяют также периферическую форму гипотиреоза, связанную с нарушением метаболизма тиреоидных гормонов в тканях или резистентностью тканей к ним.

Врожденный первичный гипотиреоз

Эпидемиология

Врожденный первичный гипотиреоз встречается с частотой 1 на 3500–4000 новорожденных.

Скрининг

Скрининг новорожденных на врожденный гипотиреоз основан на определении содержания ТТГ в крови ребенка. На 4–5-й дни жизни в родильном доме, а у недоношенных детей на 7–14-й дни определяют уровень ТТГ в капле крови, нанесенной на специальную бумагу, с последующей экстракцией сыворотки. При концентрации ТТГ выше 20 мкЕД/мл необходимо исследование содержания ТТГ в сыворотке венозной крови.

Этиология

В 75–90% случаев врожденный гипотиреоз возникает в результате порока развития щитовидной железы — гипо- или аплазии. Часто гипоплазия сочетается с эктопией щитовидной железы в корень языка или трахею.

В 10–25% случаев к врожденному гипотиреозу приводят генетически детерминированные нарушения синтеза гормонов, а также наследственные дефекты рецепторов к трийодтиронину (T_3), тироксину (T_4) или ТТГ.

Патогенез

Снижение содержания тиреоидных гормонов в организме приводит к ослаблению их биологических эффектов, что проявляется нарушением роста и дифференцировки клеток и тканей. В первую очередь эти нарушения касаются нервной системы: уменьшается количество нейронов, нарушается миелинизация нервных волокон и дифференцировка клеток головного мозга. Замедление анаболических процессов, образования энергии проявляется в нарушении энхондрального окостенения, дифференцировки скелета, снижении активности кроветворения. Снижается также активность некоторых ферментов печени, почек, ЖКТ. Замедляется липолиз, нарушается метаболизм мукополисахаридов, накапливается муцин, что приводит к появлению отеков.

Клиническая картина

Наиболее ранние симптомы врожденного гипотиреоза не патогномоничны для данного заболевания, лишь совокупность постепенно появляющихся признаков создает полную клиническую картину. Дети чаще рождаются с большой массой тела, возможна асфиксия. Выражена затянувшаяся (дольше 10 дней) желтуха. Снижена двигательная активность, иногда отмечают трудности при вскармливании. Возникают дыхательные нарушения в виде апноэ, шумного дыхания. У детей выявляют затрудненное носовое дыхание, связанное с появлением муцинозных отеков, запоры, вздутие живота, брадикардию, снижение температуры тела. Возможно развитие анемии, устойчивой к лечению препаратами железа.

Выраженная клиническая картина развивается к 3–6 мес. Значительно замедлен рост ребенка и его нервно-психическое

развитие. Формируется диспропорциональное телосложение — конечности становятся относительно короткими в связи с отсутствием роста костей в длину, кисти рук — широкими с короткими пальцами. Долго остаются открытыми роднички. Появляются муцинозные отеки на веках, утолщаются губы, ноздри, язык. Кожные покровы становятся сухими, бледными, появляется легкая желтуха, обусловленная каротинемией. Из-за снижения липолиза и муцинозных отеков у детей с очень плохим аппетитом не развивается гипотрофия. Границы сердца умеренно расширены, тоны глухие, брадикардия. Живот вздут, нередки пупочная грыжа, запоры. Щитовидная железа не определяется в большинстве случаев (порок развития) либо, наоборот, может быть увеличена (при наследственных нарушениях синтеза тиреоидных гормонов).

Диагностика

Критерий врожденного гипотиреоза — уровень ТТГ в сыворотке крови выше 20 мкЕД/мл. План обследования больного должен включать:

- определение содержания свободного тироксина в сыворотке крови;
- клинический анализ крови — при гипотиреозе выявляют нормохромную анемию;
- биохимический анализ крови — гиперхолестеринемия и повышенное содержание в крови липопротеидов характерно для детей старше 3 мес;
- ЭКГ — изменения в виде брадикардии и снижения вольтажа зубцов;
- рентгенологическое исследование лучезапястных суставов — задержка темпов окостенения выявляется только после 3–4 мес.

Для верификации порока развития щитовидной железы проводят УЗИ.

Дифференциальная диагностика

В раннем детском возрасте дифференциальную диагностику следует проводить с рахитом, синдромом Дауна, родовой травмой, желтухой различного генеза, анемиями. У более старших детей необходимо исключать заболевания, сопровождающиеся задержкой роста (хондродисплазии, гипофизарный нанизм), мукополисахаридоз, болезнь Гиршпрунга, врожденную дисплазию тазобедренных суставов, пороки сердца.

Лечение

Медикаментозное лечение

Основной метод лечения — пожизненная заместительная терапия тиреоидными препаратами с регулярным контролем

дозы. Препарат выбора — синтетический левотироксин натрия (депонируется и превращается в активный T_3). После однократного утреннего приема левотироксина натрия физиологический уровень его сохраняется в течение суток. Подбор оптимальной дозы строго индивидуален и зависит от степени тиреоидной недостаточности. Начальная доза составляет 10–15 мкг/сут. В последующем дозу еженедельно увеличивают до необходимой. Показателями адекватности дозы служат отсутствие симптомов гипо- или гипертиреоза, нормальный уровень ТТГ. В комплекс лечебных мероприятий можно включать витамины.

Прогноз

При своевременно начатой (1-й месяц жизни) и последующей адекватной заместительной терапии под контролем уровня ТТГ в сыворотке крови прогноз для физического и умственного развития благоприятный. При запоздалой диагностике — после 4–6 мес жизни — прогноз сомнительный, при полноценной заместительной терапии достигаются физиологические темпы физического развития, но сохраняется отставание в формировании интеллекта.

Приобретенный гипотиреоз

Этиология и патогенез

Первичный приобретенный гипотиреоз развивается вследствие эндемической йодной недостаточности, аутоиммунного тиреоидита, операции на щитовидной железе, воспалительных и опухолевых заболеваний щитовидной железы, неконтролируемой терапии тиреостатическими препаратами при тиреотоксикозе.

Вторичный приобретенный гипотиреоз может быть следствием различных повреждений гипофиза при родовой травме, воспалительных и травматических повреждениях головного мозга, оперативной и лучевой гипофизэктомии.

Клиническая картина

Клинические проявления зависят от возраста ребенка к началу заболевания и степени нарушения функции. Чем старше ребенок, тем меньше гипотиреоз отражается на росте и интеллектуальном развитии. Вместе с тем сухость кожи, запоры, брадикардия, снижение интеллектуальной активности, замедление или прекращение роста требуют обследования ребенка с обязательным определением содержания в сыворотке крови T_3, T_4 и ТТГ. Постоянным симптомом тяжелой формы гипотиреоза является своеобразный слизистый отек кожи, наиболее часто локализованный в области лба, век, губ, щек. Из-за отека век глазная щель становится узкой, черты лица сглаживаются, мимика становится скудной. Вследствие задержки воды в организме увеличивается масса тела.

Диагностика

Диагноз устанавливают при определении сниженных уровней тироксина и трийодтиронина в сыворотке крови. Уровень ТТГ повышен при первичном гипотиреозе и снижен при церебральном гипотиреозе. Вспомогательное значение в диагностике имеют гиперхолестеринемия, брадикардия, задержка костного возраста по данным рентгенограммы лучезапястных суставов.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят со всеми заболеваниями, сопровождающимися задержкой роста.

Лечение

Медикаментозное лечение

Лечение приобретенного гипотиреоза (независимо от причины, вызвавшей его) осуществляется левотироксином натрия. Начальная доза препарата составляет 25 мкг/сут, препарат принимают один раз в сутки утром натощак. В последующем дозу увеличивают еженедельно на 25 мкг до максимально переносимой под контролем содержания гормонов в сыворотке крови. В среднем суточная доза колеблется от 50 до 150 мкг в зависимости от потребности.

Прогноз

Прогноз при легких приобретенных формах гипотиреоза, проявившихся в дошкольном и школьном возрасте, вполне благоприятный. Своевременная диагностика и адекватная заместительная терапия нивелируют клиническую симптоматику заболевания и определяют нормальные показатели физического развития.

ДИФФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) — органоспецифическое аутоиммунное заболевание, при котором вырабатываются тиреостимулирующие антитела.

Код по МКБ-10

- E05.0. Тиреотоксикоз с диффузным зобом.

Этиология

Тиреостимулирующие антитела связываются с рецепторами к ТТГ на тиреоцитах, при этом активируется процесс, в норме запускаемый ТТГ, — синтез тиреоидных гормонов. Начинается

автономная деятельность щитовидной железы, не поддающаяся центральной регуляции.

Патогенез

Избыток тиреоидных гормонов приводит к разобщению дыхания и фосфорилирования в клетке, повышаются теплопродукция, скорость утилизации глюкозы, активируются глюконеогенез и липолиз. Усиливаются катаболические процессы, развивается дистрофия миокарда, печени, мышечной ткани. Развивается относительная недостаточность ГК, половых гормонов.

Клиническая картина

Выделяют 3 группы симптомов:

- местные симптомы — зоб;
- симптомы, связанные с гиперпродукцией тиреоидных гормонов;
- симптомы, обусловленные сопутствующими аутоиммунными заболеваниями.

Щитовидная железа значительно увеличена, как правило, увеличение заметно при осмотре. При пальпации определяется плотная консистенция, над железой выслушиваются сосудистые шумы.

Симптомы, обусловленные тиреотоксикозом, нарастают постепенно в течение нескольких месяцев. Ребенок становится плаксивым, эмоционально неустойчивым, раздражительным, нарушается сон. При осмотре обращает на себя внимание гладкая бархатистая кожа, бывает пигментация, особенно в области век. Повышена потливость, часто отмечается мышечная слабость. Аппетит повышен, но при этом ребенок прогрессивно худеет. Появляются тремор пальцев рук, повышенная двигательная активность. Характерны тахикардия в покое и повышение пульсового АД. Отмечают частый стул, иногда выявляют гепатомегалию. У девочек встречается аменорея.

Симпатикотония провоцирует появление глазных симптомов: симптом Грефе — обнажение участка склеры над радужной оболочкой при взгляде вниз, симптом Мебиуса — слабость конвергенции глазных яблок, симптом фон Штелльвага — редкое мигание, симптом Дальримпля — широко раскрытые глазные щели.

Сопутствующие тиреотоксикозу аутоиммунные заболевания включают эндокринную офтальмопатию, претибиальную микседему, сахарный диабет, ювенильный полиартрит. Эндокринную офтальмопатию чаще других наблюдают при диффузном токсическом зобе. Она обусловлена образованием антител к мембране глазодвигательных мышц и их лимфоцитарной инфильтрацией,

которая распространяется и на ретробульбарную клетчатку. При этом возникают отек, гиперпигментация век, экзофтальм.

При отсутствии лечения у больного может развиться **тиреотоксический криз**. При этом повышается температура, возникают двигательное беспокойство либо апатия, рвота, признаки острой сердечной недостаточности, кома.

Диагностика

Диагностика основана на клинических данных и определении содержания тиреоидных гормонов в крови. При этом отмечают следующие изменения:

- T_3 и T_4 в сыворотке крови повышены, а ТТГ снижен — у 70% больных;
- T_3 повышен, T_4 нормальный, ТТГ снижен — у 30% больных;
- антитела к рецепторам ТТГ в сыворотке крови;
- содержание холестерина и β-липопротеидов в сыворотке крови снижено;
- относительный лимфоцитоз в клиническом анализе крови;
- повышено содержание ионизированного кальция в сыворотке крови;
- ЭКГ — тахикардия, увеличение вольтажа зубцов.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику следует проводить с вегетососудистой дистонией, при которой тахикардия и эмоциональное возбуждение носят непостоянный характер.

Гипертиреоз также может развиваться при других заболеваниях щитовидной железы. К ним относятся аутоиммунный тиреоидит, функционально активные узлы щитовидной железы.

Лечение

Цели лечения

Заключается в устранении проявлений гипертиреоза и нормализации уровней тиреоидных гормонов.

Медикаментозное лечение

Начальная терапия основана на применении препаратов, обладающих тиреостатическим эффектом. Тиамазол назначают в течение 1,5–2,5 года. Стартовая доза тиамазола составляет 0,5–0,7 мг/кг в сутки в зависимости от тяжести тиреотоксикоза в три приема. Каждые 10–14 дней дозу снижают до поддерживающей (50% начальной). У большинства больных торможение секреции тироксина тиамазолом приводит к гипотиреозу и повышению уровня в крови ТТГ. В связи с этим через 6–8 нед от начала лечения прием тиреостатиков желательно комбинировать с на-

значением левотироксина натрия для поддержания эутиреоза и предотвращения зобогенного эффекта ТТГ.

Хирургическое лечение

При непереносимости тиреостатиков, неэффективности консервативного лечения, при наличии узлов в щитовидной железе показана субтотальная струмэктомия.

Прогноз

После медикаментозного лечения длительностью более 1,5 года ремиссия наступает у 50% больных. У половины больных с ремиссией тиреотоксикоз рецидивирует. Индивидуальный прогноз у больных с диффузным токсическим зобом зависит от тяжести аутоиммунного поражения щитовидной железы.

ДИФФУЗНЫЙ НЕТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Зоб — видимое увеличение щитовидной железы. Наличие зоба само по себе не позволяет установить причину заболевания. У большинства детей с зобом имеется эутиреоз. Частота зоба у детей составляет 4–5% и увеличивается с возрастом. Вместе с тем частота эутиреоидного зоба у школьников является показателем йодного обеспечения населения.

Коды по МКБ-10

- E01.0. Диффузный (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью.
- E04.0. Нетоксический диффузный зоб.
- E04.1. Нетоксический одноузловой зоб.
- E04.8. Другие уточненные формы нетоксического зоба.
- E04.9. Нетоксический зоб неуточненный.

Классификация

Выделяют следующие **формы зоба**:
- приобретенный нетоксический зоб;
- врожденный нетоксический зоб;
- эндемический зоб;
- зоб при тиреоидите (остром, подостром и хроническом);
- диффузный токсический зоб;
- опухоли щитовидной железы.

Иногда эутиреоидным зобом ошибочно называют субклинические формы гипо- или гипертиреоидного зоба. В связи с этим эутиреоидный зоб — показание к углубленному обследованию с целью уточнения диагноза.

В классификацию **размеров зоба** (ВОЗ, 1994) включают:
- степень 0 — зоба нет;
- степень I — зоб не виден, но пальпируется, при этом размеры его долей больше дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого;
- степень II — зоб пальпируется и виден на глаз.

Диагностика

В большинстве случаев для оценки размеров щитовидной железы вполне достаточно пальпаторного исследования. Проведение УЗИ показано при очаговых образованиях в щитовидной железе, а также в тех случаях, когда пальпаторное определение размеров щитовидной железы не позволяет дать надежных результатов.

ЭНДЕМИЧЕСКИЙ ЗОБ

Самое распространенное проявление йодной недостаточности — зоб. Формирование зоба — компенсаторная реакция, направленная на поддержание гомеостаза тиреоидных гормонов в организме.

Эпидемиология

По данным исследований, распространенность эндемического зоба у детей и подростков в центральной части России составляет 15–25%, а по отдельным регионам до 40%. Фактическое среднее потребление йода жителем России составляет лишь 40–60 мкг в день при суточной потребности 100–200 мкг.

Профилактика

Массовая йодная профилактика предполагает применение йодированной соли в пище. Групповую йодную профилактику проводят в группах повышенного риска по развитию йоддефицитных заболеваний (дети, подростки, беременные и кормящие женщины) путем приема препаратов, содержащих физиологические дозы йода (калия йодид): детям до 12 лет — 50–100 мкг/день, подросткам — 100–200 мкг в день.

Лечение

Медикаментозное лечение

После исключения аутоиммунного тиреоидита назначается прием препаратов йода в суточной дозе 200 мкг курсом не менее 6 мес. Если на фоне приема препаратов йода в течение 6 мес не произошло нормализации размеров щитовидной железы, показано применение левотироксина натрия.

Прогноз

Течение диффузного нетоксического зоба весьма вариабельно. Возможно сохранение гиперплазии щитовидной железы без нарушения функции в течение многих лет. В ряде случаев возможно развитие гипотиреоза, появление узловых образований.

УЗЛОВОЙ ЗОБ

Узловой зоб у детей диагностируют редко. К числу доброкачественных поражений, проявляющихся в виде единичных узлов в щитовидной железе, принадлежат доброкачественная аденома, киста щитоязычного протока, тиреоидная киста и абсцесс. Вместе с тем 15% узловых образований являются злокачественными.

Рак щитовидной железы у детей наблюдается в возрасте от 6 до 14 лет. Чаще развивается папиллярная карцинома. Второй по частоте формой рака щитовидной железы у детей является фолликулярная карцинома.

Диагностика

Обнаружение узла в щитовидной железе служит показанием к ее сканированию. Кроме сцинтиграфии при подозрении на малигнизацию показана тонкоигольная аспирационная биопсия.

Лечение

Хирургическое лечение

При обнаружении узла с признаками злокачественного роста показано оперативное лечение. При абсолютной уверенности в доброкачественности узла возможно динамическое наблюдение с контролем (тонкоигольная аспирационная биопсия).

Прогноз

Прогноз определяется гистологической картиной узлового образования. Доброкачественные узлы имеют благоприятный прогноз. Прогноз для папиллярного рака зависит от размеров опухоли. Десятилетняя выживаемость составляет 80–95%. Фолликулярный рак имеет более агрессивное клиническое течение и чаще метастазирует, что определяет менее благоприятный, чем при папиллярном раке, прогноз. Прогноз для жизни при недифференцированном раке неблагоприятный.

ХРОНИЧЕСКИЙ ТИРЕОИДИТ

К хроническим неспецифическим тиреоидитам относятся аутоиммунный и фиброзный. Фиброзный тиреоидит почти не

встречается в детском возрасте. Аутоиммунный тиреоидит (лимфоцитарный тиреоидит, зоб Хашимото) — самое частое заболевание щитовидной железы у детей и подростков. Заболевание определяется аутоиммунным механизмом, однако неизвестен основной иммунологический дефект. Гистологически выявляют лимфоцитарную инфильтрацию, гиперплазию ткани щитовидной железы, затем атрофию тиреоцитов.

Коды по МКБ-10

- E06. Тиреоидит.
  - E06.2. Хронический тиреоидит с преходящим тиреотоксикозом.
  - E06.3. Аутоиммунный тиреоидит.
  - E06.5. Другой хронический тиреоидит.
  - E06.9. Тиреоидит неуточненный.

Эпидемиология

Чаще болеют девочки после 6 лет, максимальная заболеваемость выявлена у подростков.

Этиология и патогенез

Хронический лимфоцитарный тиреоидит — органоспецифическое аутоиммунное заболевание. В сыворотке выявляются антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину. Эти антитела блокируют присоединение йода к тиреоглобулину, оказывают токсическое действие на тиреоциты.

Нарушение присоединения йода к тиреоглобулину приводит к торможению синтеза T_3 и T_4, что, в свою очередь, стимулирует секрецию ТТГ. Повышение уровня ТТГ вызывает компенсаторную гиперплазию щитовидной железы, поэтому у больных в течение многих месяцев или даже лет сохраняется эутиреоидное состояние. Зоб при хроническом лимфоцитарном тиреоидите обусловлен как гиперплазией, так и лимфоцитарной инфильтрацией щитовидной железы.

Клиническая картина

Зоб развивается постепенно. У большинства детей железа увеличена диффузно, твердая на ощупь и безболезненная. Примерно в 1/3 случаев отмечают дольчатость железы, которая может «показаться» узловатостью. Как правило, пациенты не предъявляют жалоб, содержание гормонов чаще нормальное, иногда лабораторно выявляется субклинический гипотиреоз (высокий уровень ТТГ при нормальных показателях T_3 и T_4). В отдельных случаях

лимфоцитарный тиреоидит может проявляться преходящим тиреотоксикозом (хашитоксикоз).

Клиническое течение аутоиммунного тиреоидита весьма вариабельно. Зоб может спонтанно уменьшиться и исчезнуть, либо в течение многих лет сохраняется гиперплазия щитовидной железы с клиническим и лабораторным эутиреоидным состоянием. Довольно часто спустя месяцы или годы развивается гипотиреоз.

Диагностика

Основана на определении сывороточных антител к микросомальным тиреоидным антигенам — повышен титр антител к микросомальной тиреопероксидазе. У большинства больных также выявляют повышенный титр антител к тиреоглобулину. Как дополнительный метод исследования применяют УЗИ щитовидной железы.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику аутоиммунного тиреоидита у детей наиболее часто приходится проводить с ювенильной струмой, диффузным токсическим зобом, подострым тиреоидитом, узловым и смешанным зобом, раком щитовидной железы. Подострый тиреоидит развивается после вирусных инфекций, склонен к волнообразному течению, заканчивается полным выздоровлением.

Лечение

Медикаментозное лечение

Если у больного присутствуют антитиреоидные аутоантитела на фоне эутиреоидного состояния, лечение левотироксином натрия необязательно. При гипотиреозе его назначают детям в возрасте до 12 лет по 3–4 мкг/кг в сутки, подросткам — по 1–2 мкг/кг в сутки.

Прогноз

Функция щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите может меняться в зависимости от преобладания тиреостимулирующих или тиреоблокирующих аутоантител. Возможно спонтанное выздоровление или, напротив, развитие стойкого гипотиреоза.

Глава 48

Заболевания надпочечников

НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Надпочечниковая недостаточность (гипокортицизм) — снижение глюкокортикоидной и минералокортикоидной функции надпочечников — одно из самых тяжелых заболеваний эндокринной системы.

Выделяют острую и хроническую надпочечниковую недостаточность. Различают первичный гипокортицизм, обусловленный непосредственным поражением коркового слоя надпочечников, и вторичный гипокортицизм, связанный с гипофизарным или гипоталамическим дефектом, сопровождающимся дефицитом АКТГ.

Коды по МКБ-10

- E27.1. Первичная недостаточность коры надпочечников.
- E27.3. Медикаментозная недостаточность коры надпочечников.
- E27.4. Другая и неуточненная недостаточность коры надпочечников.

Хроническая надпочечниковая недостаточность

Классификация

- Первичная недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона).
  - Врожденная.
    - Врожденная гипоплазия коры надпочечников.
    - Гипоальдостеронизм.
    - Адренолейкодистрофия.
    - Семейный изолированный дефицит ГК.
    - Синдром Оллгрова.
  - Приобретенная.
    - Аутоиммунный адреналит.
    - Инфекционный адреналит (туберкулез, сифилис, микозы).
    - Амилоидоз.
    - Метастазы злокачественных опухолей.
- Вторичная недостаточность коры надпочечников.
  - Врожденная.

  - Изолированная недостаточность кортикотропина.
  - Гипопитуитаризм.
- Приобретенная.
  - Деструктивное поражение гипофиза (опухоли, кровоизлияние, инфекции, аутоиммунный гипофизит).
• Третичная недостаточность коры надпочечников.
- Врожденная.
  - Изолированная недостаточность кортиколиберина.
  - Множественная недостаточность гипоталамуса.
- Приобретенная.
  - Деструктивное поражение гипоталамуса.
• Нарушение рецепции стероидных гормонов.
- Псевдогипоальдостеронизм.
- Ятрогенная недостаточность коры надпочечников.

Этиология и патогенез

Основная причина первичного гипокортицизма — аутоиммунная деструкция коры надпочечников. Другая причина первичного поражения надпочечников — туберкулез. Иногда первичный гипокортицизм может быть обусловлен врожденной гипоплазией коры надпочечников, генетически детерминированным заболеванием с рецессивным типом наследования, сцепленным с Х-хромосомой (встречается только у мальчиков).

Наиболее частая причина вторичного гипокортицизма — деструктивные процессы в гипоталамо-гипофизарной системе (опухоль, травма, инфекция).

Вследствие недостатка ГК, обеспечивающих в здоровом организме активацию глюконеогенеза, уменьшаются запасы гликогена в мышцах и печени, снижается содержание глюкозы в крови и тканях. Снижение поступления глюкозы в ткани приводит к адинамии и мышечной слабости. Недостаток минералокортикоидов вызывает повышение экскреции натрия, хлоридов и воды, что приводит к гипонатриемии, гиперкалиемии, дегидратации и снижению АД. Дефицит надпочечниковых андрогенов, сопровождающий надпочечниковую недостаточность, проявляется задержкой роста и полового развития. При этом снижается интенсивность анаболических процессов в костной и мышечной тканях. Клинические признаки хронической надпочечниковой недостаточности проявляются при разрушении 90% железистых клеток.

Клиническая картина

Симптомы заболевания обусловлены в первую очередь недостаточностью ГК. Врожденные формы гипокортицизма проявляются с первых месяцев жизни. При аутоиммунном адреналите начало заболевания бывает чаще после 6–7 лет. Характерны отсутствие аппетита, потеря массы тела, снижение АД, астения. Часто отмечают боли в животе, тошноту, беспричинные рвоты.

Гиперпигментация кожных покровов — патогномоничный клинический симптом первичного гипокортицизма. Интенсивно окрашиваются естественные складки кожи, места соприкосновения с одеждой. Гиперпигментация обусловлена избыточной секрецией АКТГ и меланоцитстимулирующего гормона. При вторичном гипокортицизме гиперпигментация отсутствует.

Без лечения симптомы заболевания быстро нарастают, и развивается **криз надпочечниковой недостаточности**, характеризующийся симптомами острой надпочечниковой недостаточности. Возникают резкая слабость, падение АД, рвота, жидкий стул, боли в животе. Возможны клонико-тонические судороги и менингеальные симптомы. Нарастают симптомы дегидратации, сердечно-сосудистой недостаточности.

Диагностика

Основной диагностический критерий гипокортицизма — снижение содержания кортизола и альдостерона в сыворотке крови. При первичном гипокортицизме низкий уровень кортизола и альдостерона сопровождаются повышением содержания АКТГ и ренина в плазме крови.

Дефицит ГК приводит к гипогликемии. Для минералокортикоидной недостаточности характерны гиперкалиемия и гипонатриемия.

При стертых формах заболевания проводят стимуляционный тест с АКТГ. У здоровых детей содержание кортизола после введения АКТГ в 4–6 раз превышает базальный уровень. Отсутствие реакции на стимуляцию свидетельствует о снижении резервов коры надпочечников.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику следует проводить с нейроциркуляторной дистонией по гипотоническому типу, эссенциальной артериальной гипотензией. Сочетание артериальной гипотензии с потерей массы тела может быть при язвенной болезни желудка, нервной анорексии, онкологической патологии. При наличии гиперпигментации дифференциальную диагностику проводят с дерматомиозитом, склеродермией, пигментно-сосочковой дистрофией кожи, отравлением солями тяжелых металлов.

Лечение

Медикаментозное лечение

Лечение криза направлено на ликвидацию электролитных нарушений и гипогликемии. Инфузионная терапия включает 0,9% раствор натрия хлорида и 5% раствор глюкозы▲. Общий объем жидкости рассчитывают исходя из физиологической потребности с учетом потерь.

Одновременно начинают терапию гидрокортизоном парэнтерально с последующим переводом на постоянную заместитель-

ную терапию таблетированными препаратами (кортеф♠, кортинефф♠). Адекватность лечения оценивают по параметрам физического и полового развития, АД, уровню электролитов в плазме крови, ЭКГ.

Прогноз

При адекватной заместительной терапии прогноз для жизни благоприятный.

Острая надпочечниковая недостаточность

Острая надпочечниковая недостаточность — неотложное состояние, возникающее в результате резкого снижения продукции гормонов корой надпочечников, клинически проявляющееся резкой адинамией, сосудистым коллапсом, постепенным затемнением сознания.

Этиология

Надпочечниковые или аддисонические кризы развиваются чаще у больных с первичным поражением коры надпочечников. Развитие острой надпочечниковой недостаточности может быть первым проявлением хронической надпочечниковой недостаточности. Острая надпочечниковая недостаточность может быть результатом тромбоза или эмболии сосудов надпочечников (синдром Уотерхауса–Фридериксена). Геморрагический инфаркт при этом синдроме возникает на фоне менингококковой, пневмококковой или стрептококковой бактериемии. У новорожденных наиболее частой причиной апоплексии надпочечников становится родовая травма, на втором месте — инфекционно-токсические факторы.

Патогенез

При острой надпочечниковой недостаточности из-за отсутствия синтеза глюко- и минералокортикоидов происходит потеря ионов натрия и хлоридов, уменьшение всасывания их в кишечнике, что приводит к дегидратации и вторичному переходу воды из внеклеточного пространства в клетку. В связи с резкой дегидратацией уменьшается ОЦК и развивается шок. Концентрация калия в сыворотке крови, в межклеточной жидкости и в клетках повышается и приводит к нарушению сократительной способности миокарда.

При отсутствии ГК развивается гипогликемия, уменьшаются запасы гликогена в печени и мышцах. Характерно снижение фильтрационной и реабсорбционной функций почек.

При синдроме Уотерхауса–Фридериксена развивается бактериальный шок, ведущий с острому сосудистому спазму, некрозам и кровоизлияниям в корковый и мозговой слои надпочечников. Поражения надпочечников могут быть очаговыми и диффузными, некротическими и геморрагическими.

Клиническая картина

Характеризуется быстро прогрессирующим снижением АД. Отмечают глухие тоны сердца, пульс слабого наполнения, тахикардию, акроцианоз, «мраморность», застойные синюшно-багровые пятна на коже. Снижается диурез до анурии. Схваткообразные боли в животе, рвота, диарея, адинамия, мышечная гипотония. В терминальную стадию возможны судороги и кома.

Время течения острой надпочечниковой недостаточности может быть от нескольких часов до нескольких дней в зависимости от этиологии.

Диагностика

Диагностика основана на клинической картине, так как острая надпочечниковая недостаточность развивается чрезвычайно быстро. Желательно определение электролитов в плазме крови: характерна гиперкалиемия и гипонатриемия, гипохлоремия. Для проведения оптимальной инфузионной терапии следует определить гематокрит, кислотно-основное состояние, концентрацию глюкозы и гемоглобина в крови.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с коматозными состояниями различного генеза, острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости.

Лечение

Медикаментозное лечение

Лечение проводят в отделении реанимации. Для коррекции гипогликемии и потери соли вводят натрия хлорид 0,9% и 5% раствор глюкозы — детям до 1 года в соотношении 1:1, детям старше года — раствор натрия хлорида, содержащий 5% глюкозы. Одновременно вводят водорастворимый гидрокортизон в/в капельно по 10–15 мг/кг массы тела в сутки. Можно одномоментно ввести половину суточной дозы, затем половину дозы распределить равномерно в течение суток. При этом необходим тщательный контроль АД и концентрации йонов натрия в плазме крови.

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром) включает группу наследственных ферментопатий. В основе каждой из ферментопатий — генетически детерминированный дефект фермента, участвующего в стероидогенезе. Описаны дефекты пяти ферментов, участвующих в синтезе глюко- и минералокортикоидов, при этом формируется тот или иной

вариант заболевания. Все формы врожденной дисфункции коры надпочечников наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Коды по МКБ-10

- E25. Адреногенитальные расстройства.
- E25.0. Врожденные адреногенитальные нарушения, связанные с дефицитом ферментов.
- E25.8. Другие адреногенитальные нарушения.
- E25.9. Адреногенитальное нарушение неуточненное.

Этиология и патогенез

В 90% случаев наблюдают дефект 21-гидроксилазы, который может быть обусловлен различными мутациями гена CYP21, кодирующего данный фермент. При частичном дефиците этого фермента развивается простая (вирильная) форма заболевания. 21-Гидроксилаза участвует в синтезе кортизола и альдостерона и не участвует в синтезе половых стероидов. Нарушение синтеза кортизола стимулирует продукцию АКТГ, что приводит к гиперплазии коры надпочечников. При этом накапливается 17-OH-прогестерон — предшественник кортизола. Избыток 17-OH-прогестерона превращается в андрогены. Надпочечниковые андрогены приводят к вирилизации наружных половых органов у плода женского пола — рождается девочка с ложным женским гермафродитизмом. У мальчиков гиперандрогенемия определяет преждевременное появление вторичных половых признаков (синдром преждевременного полового развития — ППР).

При значительном дефиците 21-гидроксилазы гиперплазированная кора надпочечников не синтезирует кортизол и альдостерон в необходимых количествах, при этом на фоне гиперандрогенемии развивается синдром потери солей, или сольтеряющая форма заболевания.

Неклассическая форма 21-гидроксилазной недостаточности проявляется в пре- и пубертатном возрасте в виде адренархе, умеренного гирсутизма и нарушения менструального цикла у девочек.

Клиническая картина

При классической вирильной форме заболевания наружные половые органы девочки сформированы по гетеросексуальному типу — гипертрофирован клитор, большие половые губы напоминают мошонку, вагина и уретра представлены урогенитальным синусом. У новорожденных мальчиков явных нарушений выявить не удается. С 2–4 лет у детей обоего пола появляются другие симптомы андрогенизации: формируется подмышечное и лобковое оволосение, развивается скелетная мускулатура, грубеет голос,

маскулинизируется фигура, появляются юношеские угри на лице и туловище. У девочек не растут молочные железы, не появляются менструации. При этом ускоряется дифференцировка скелета, и зоны роста закрываются преждевременно, это обусловливает низкорослость.

При сольтеряющей форме 21-гидроксилазной недостаточности, помимо вышеописанных симптомов, у детей с первых дней жизни отмечают признаки надпочечниковой недостаточности. Появляются вначале срыгивания, затем рвоты, возможен жидкий стул. Ребенок быстро теряет массу тела, развиваются симптомы дегидратации, нарушения микроциркуляции, снижается АД, начинается тахикардия, возможна остановка сердца вследствие гиперкалиемии.

Неклассическая форма заболевания характеризуется ранним появлением вторичного оволосения, ускорением роста и дифференцировки скелета. У девочек пубертатного возраста возможны умеренные признаки гирсутизма, нарушения менструального цикла, формирование вторичного поликистоза яичников.

Недостаточность 11-гидроксилазы в отличие от 21-гидроксилазной недостаточности, помимо симптомов вирилизации и андрогенизации, сопровождается ранним и стойким повышением АД, обусловленным накоплением в крови предшественника альдостерона — дезоксикортикостерона.

Диагностика

Лабораторная диагностика

Всем детям с неправильным строением наружных половых органов, в том числе мальчикам с двусторонним брюшным крипторхизмом, показано определение **полового хроматина** и исследование **кариотипа**.

С первых дней жизни в сыворотке крови больного обнаруживают повышенное содержание **17-ОН-прогестерона**. При проведении скрининг-теста у новорожденных на 2–5-й дни жизни — 17-ОН-прогестерон повышен в несколько раз.

При синдроме потери солей характерны **гиперкалиемия**, **гипонатриемия**, **гипохлоремия**.

Инструментальные методы

Костный возраст по **рентгенограмме лучезапястных суставов** опережает паспортный.

При **УЗИ** органов малого таза у девочек обнаруживают матку и яичники.

Дифференциальная диагностика

У детей первого года жизни дифференциальную диагностику проводят с различными формами ложного мужского гермафро-

дитизма и истинным гермафродитизмом. Опорным моментом в диагностике служат кариотипирование (кариотип 46XX при бисексуальном строении наружных половых органов) и определение 17-OH-прогестерона в сыворотке крови. Сольтеряющую форму врожденной дисфункции коры надпочечников следует дифференцировать с пилоростенозом, в этом случае имеют значение гиперкалиемия и высокий уровень 17-OH-прогестерона при врожденной дисфункции коры надпочечников.

У детей старшего возраста при симптомах гиперандрогенемии следует помнить об андрогенпродуцирующих опухолях надпочечников или гонад.

Лечение

Медикаментозное лечение

Вирильная форма требует постоянной заместительной терапии преднизолоном. Дозу препарата подбирают индивидуально и распределяют равномерно в течение дня.

Лечение сольтеряющей формы при кризе надпочечниковой недостаточности проводят капельным введением раствора натрия хлорида и глюкозы▲, а также парентеральным введением гидрокортизона (10–15 мг/кг в сутки). Суточное количество гидрокортизона распределяют равномерно. Препарат выбора — водорастворимый гидрокортизон (солу-кортеф▲). При стабилизации состояния постепенно инъекции гидрокортизона заменяют таблетками гидрокортизона, при необходимости добавляют минералокортикоид — флудрокортизон (2,5–10,0 мкг/сут). Критерии эффективности лечения: нормализация темпов роста ребенка, нормальные показатели АД, электролитов в сыворотке крови. Оптимальная доза ГКС определяется по уровню 17-OH-прогестерона в сыворотке крови, минералокортикоидов — по содержанию ренина в плазме крови.

Хирургическое лечение

Девочкам в 4–6-летнем возрасте проводят хирургическую коррекцию наружных половых органов.

Прогноз

Прогноз для жизни при своевременной диагностике и правильно проводимом лечении благоприятный. Следует помнить о риске развития острой надпочечниковой недостаточности при травмах, интеркуррентных заболеваниях, стрессовых ситуациях, оперативных вмешательствах. Для профилактики кризов надпочечниковой недостаточности следует повышать дозу ГКС в 3–5 раз. При неотложных состояниях важно своевременное парентеральное введение гидрокортизона.

ГИПЕРКОРТИЦИЗМ

Гиперкортицизм — синдром, обусловленный постоянно высоким уровнем в крови ГК в результате гиперфункции коры надпочечников.

Коды по МКБ-10

- E24. Синдром Иценко–Кушинга.
  - E24.0. Болезнь Иценко–Кушинга гипофизарного происхождения.
  - E24.2. Медикаментозный синдром Иценко–Кушинга.
  - E24.3. Эктопический АКТГ-синдром.
  - E24.9. Синдром Иценко–Кушинга неуточненный.

Этиология

- Эндогенный гиперкортицизм могут вызвать:
  - болезнь Иценко–Кушинга — нейроэндокринное заболевание гипоталамуса и (или) гипофиза;
  - синдром Иценко–Кушинга — заболевание коры надпочечников (кортикостерома доброкачественная или злокачественная, узелковая гиперплазия коры надпочечников);
  - АКТГ-эктопированный синдром (опухоли бронхов, поджелудочной железы, тимуса, печени, яичников, секретирующие АКТГ или кортикотропин-рилизинг гормон);
  - гиперальдостеронизм (синдром Конна).
- Экзогенный гиперкортицизм обусловлен длительным введением синтетических ГКС (лекарственный синдром Иценко–Кушинга).

Клиническая картина

Характерно диспластическое ожирение: «лунообразное» лицо, избыток жира на груди и животе при относительно тонких конечностях. Развиваются трофические изменения кожи (розовые и багровые стрии на бедрах, животе, груди, сухость, истончение). Прогрессируют миопатия, АГ, системный остеопороз, энцефалопатия, стероидный диабет, вторичный иммунодефицит, задержка полового развития. У девочек после начала менструаций иногда наступает аменорея. Больные жалуются на слабость, головные боли.

Помимо ожирения, нередко первым проявлением болезни может быть задержка роста.

При осмотре обращают внимание на крупное лицо, багровые щеки, двойной подбородок, отложение жира над VII шейным позвонком, гипертрихоз, угри. Характерна АГ. Повышенная восприимчивость к инфекциям в некоторых случаях приводит к сепсису.

Диагностика

Уровни **кортизола** в крови обычно повышены. Для подтверждения диагноза необходимы повторные исследования кортизола в крови. У большинства больных нарушен суточный ритм выработки кортизола, кровь следует забирать в 8 и 20 ч, при этом уровни гормона могут быть одинаковыми (у здоровых детей старше 3 лет утренние концентрации кортизола в несколько раз выше вечерних). Часто отмечают **полицитемию** (повышены концентрация гемоглобина и содержание эритроцитов), **лимфопению**, **эозинопению**. Может быть нарушена толерантность к глюкозе по диабетическому типу. Иногда возникает **гипокалиемия**. **Остеопороз** выражен в телах позвонков.

Для постановки нозологического диагноза используют методы визуализации (**КТ**, **МРТ**, **УЗИ**).

Лечение

Включает хирургические, лучевые и медикаментозные (блокаторы стероидогенеза — митотан♠, агонисты дофамина) методы, определяется степенью тяжести заболевания и размерами поражения.

Глава 49

Болезни гипоталамо-гипофизарной системы

ГИПОПИТУИТАРИЗМ

Дефицит гормона роста развивается вследствие первичного нарушения секреции СТГ на уровне гипофиза либо вследствие нарушения гипоталамической регуляции. Дефицит гормона роста может быть изолированным или сочетаться с дефицитом других тропных гормонов аденогипофиза (пангипопитуитаризм).

Коды по МКБ-10

- E23.0. Гипопитуитаризм.
- E23.1. Медикаментозный гипопитуитаризм.

Этиология

Рост организма находится под контролем достаточно большого количества факторов. К отставанию в росте могут приводить генетические дефекты в эндокринной регуляции, соматические хронические заболевания, социальное неблагополучие. Гормональная регуляция процессов роста осуществляется взаимодействием соматотропина, тиреоидных гормонов, инсулина, ГК, надпочечниковых андрогенов, половых гормонов. Недостаточность действия одного из них (снижение секреции или нарушение рецепции) может определить тот или иной клинический вариант отставания в росте.

Этиология гипопитуитаризма весьма многообразна.

- Врожденный дефицит СТГ.
  - Наследственный (патология гена гормона роста, гипофизарного транскрипторного фактора, СТГ-РГ-рецепторного гена).
  - Идиопатический дефицит СТГ-РГ.
  - Дефекты развития гипоталамо-гипофизарной системы.
- Приобретенный дефицит СТГ.
  - Опухоли гипоталамуса и гипофиза (краниофарингеома, гамартома, нейрофиброма, герминома, аденома гипофиза).
  - Опухоли других отделов мозга (глиома зрительного перекреста).
  - Травмы.

  - Инфекционные заболевания (вирусный, бактериальный энцефалит и менингит, неспецифический гипофизит).
  - Супраселлярные арахноидальные кисты, гидроцефалия.
  - Сосудистая патология (аневризмы сосудов гипофиза, инфаркт гипофиза).
  - Облучение головы и шеи.
  - Токсические последствия химиотерапии.
  - Инфильтративные болезни (гистиоцитоз, саркоидоз).
  - Транзиторный (конституциональная задержка роста и пубертата, психосоциальный нанизм).
- Периферическая резистентность к действию СТГ.
  - Патология (мутации) СТГ-рецепторного гена (синдром Ларона, карликовость африканских пигмеев).
  - Биологически неактивный СТГ.
  - Резистентность к инсулиноподобному фактору роста (ИФР-1).

Патогенез

Недостаточность СТГ приводит к снижению синтеза в печени, почках и других органах инсулиноподобных факторов роста. Следствием этого становится снижение темпов роста скелета, мышц, внутренних органов. Снижается утилизация глюкозы, тормозится липолиз, глюконеогенез. Снижение секреции гонадотропинов, ТТГ, АКТГ приводит к снижению функции щитовидной железы, коры надпочечников, гонад.

Комбинированный дефицит СТГ, ТТГ и пролактина, обусловленный генетическим дефектом *Pit-1* гена (или гипофизарно-специфического транскрипторного фактора), приводит к появлению симптомов гипотиреоза на фоне значительного отставания в росте, могут отмечаться брадикардия, запоры, сухость кожи, отсутствие полового развития.

Генетический дефект *Prop-1* гена сопровождается наряду с дефицитом гормона роста недостаточностью секреции пролактина, ТТГ, АКТГ, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. При нарушении генов *Pit-1* и *Prop-1* в первую очередь развивается дефицит гормона роста, в последующем присоединяется нарушение секреции других гормонов аденогипофиза.

Клиническая картина

Для больных без видимого поражения гипофиза на фоне резкого отставания в росте, задержки скорости роста и костного созревания характерны нормальные пропорции тела. Задержку роста у части детей замечают к концу 1-го года, но чаще отставание в росте становится очевидным и достигает трех стандартных отклонений от среднего роста ровесников к 2–4 годам. Характерны мелкие черты лица, тонкие волосы, высокий голос, круглая голо-

ва, короткая шея, маленькие кисти и стопы. Телосложение инфантильное, дряблая сухая кожа с желтоватым оттенком. Половые органы недоразвиты, вторичные половые признаки отсутствуют. Иногда отмечают симптоматическую гипогликемию, обычно натощак. Интеллект, как правило, не страдает.

При развитии деструктивных процессов в гипоталамо-гипофизарной области нанизм развивается в любом возрасте. При этом прекращается рост, возникает астения. Половое созревание не наступает, а если уже началось, может регрессировать. Иногда появляются симптомы несахарного диабета — жажда, полиурия. Растущая опухоль может становиться причиной головной боли, рвоты, нарушений зрения, судорог. Обычно задержка роста предшествует появлению неврологических симптомов.

Диагностика

Клиническое обследование

Выявление задержки роста основано на данных антропометрии: коэффициент стандартного отклонения роста ниже –2 для хронологического возраста и пола, скорость роста менее 4 см в год, пропорциональное телосложение.

Лабораторная диагностика

Диагностика недостаточности гормона роста включает проведение стимуляционных тестов. Однократное определение СТГ в крови для диагностики соматотропной недостаточности не имеет диагностического значения вследствие эпизодического характера секреции. СТГ-стимулирующие тесты основаны на способности различных лекарственных средств стимулировать секрецию гормона роста, к ним относятся инсулин и клонидин. Тотальную соматотропную недостаточность диагностируют в случае выброса СТГ на фоне стимуляции менее 7 нг/мл, частичный дефицит — при пике выброса от 7–10 нг/мл.

Определение инсулиноподобных факторов роста — ИФР-1, ИФР-2 и ИФР-связывающего белка-3 — один из наиболее диагностически значимых тестов для верификации нанизма.

Инструментальные методы

Характерна задержка костного возраста (более 2 лет по отношению к хронологическому возрасту). Морфологические изменения в гипоталамо-гипофизарной области выявляются при МРТ (гипоплазия или аплазия гипофиза, синдром разрыва гипофизарной ножки, эктопия нейрогипофиза, сопутствующие аномалии).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику соматотропной недостаточности проводят с конституциональной задержкой роста и пубертата.

Наиболее сложен дифференциальный диагноз с синдромальными формами низкорослости.

Синдром Ларона — синдром рецепторной нечувствительности к СТГ. При этом секреция гормона роста не нарушена, но существует рецепторная нечувствительность к СТГ на уровне тканей-мишеней. Клиническая симптоматика сходна с таковой у детей с врожденным дефицитом СТГ.

Для диагностики синдрома Ларона используют ИФР-1-стимулирующий тест — введение препарата СТГ. У детей с синдромом Ларона отсутствует повышение ИФР на фоне стимуляции, в отличие от детей с гипофизарным нанизмом.

Синдром Шерешевского–Тернера — синдром дисгенезии гонад. Частота 1:2000–1:5000 новорожденных девочек. Хромосомные нарушения характеризуются отсутствием или дефектом одной Х-хромосомы. Чаще встречается кариотип 45Х0. В 100% случаев имеет место низкорослость с различными стигмами дизэмбриогенеза: бочкообразная грудная клетка, широко расставленные соски, низкий рост волос на шее сзади, крыловидные складки на шее, короткая шея, готическое нёбо, птоз, микрогнатия, вальгусная девиация локтевых суставов, множественные пигментные невусы, лимфатический отек кистей и стоп у новорожденных.

Сопутствующие заболевания — пороки аорты и аортальных клапанов, пороки мочевыводящей системы, аутоиммунный тиреоидит, алопеция, нарушение толерантности к углеводам.

Для стимуляции роста показано лечение рекомбинантным гормоном роста. Половое развитие возможно на фоне заместительной терапии препаратами эстрогенов и прогестерона.

Синдром Нунан. Заболевание спорадическое, но возможно аутосомно-доминантное наследование. Фенотип сходен с таковым при синдроме Шерешевского–Тернера. Кариотип нормальный. Отмечают крипторхизм и задержку пубертата у мальчиков, пороки правых отделов сердца. У 50% больных — задержка умственного развития. Конечный рост мальчиков 162 см, девочек — 152 см.

Синдром Сильвера–Рассела включает внутриутробную задержку роста, асимметрию скелета, укорочение и искривление V пальца, треугольное лицо, узкие губы с опущенными углами, преждевременный пубертат, врожденный вывих бедер, почечные аномалии, гипоспадию, задержку умственного развития (у части больных).

При многих хронических заболеваниях происходит значительная задержка роста, среди них:

- заболевания костной системы — ахондроплазия, гипохондроплазия, несовершенный остеогенез, мезолитическая дисплазия;
- болезни кишечника — БК, целиакия, синдром мальабсорбции, кистозный фиброз поджелудочной железы;

- нарушение питания — дефицит белка (квашиоркор), дефицит витаминов, минералодефицит (цинк, железо);
- болезни почек — ХПН, почечные дисплазии, нефронофтиз Фанкони, почечный тубулярный ацидоз, нефрогенный несахарный диабет;
- болезни сердечно-сосудистой системы — пороки сердца и сосудов, врожденные и ранние кардиты;
- болезни обмена веществ — гликогенозы, мукополисахаридозы, липоидозы;
- болезни крови — серповидно-клеточная анемия, талассемия, гипопластическая анемия Фанкони;
- заболевания эндокринной системы — гипотиреоз, дисгенезия гонад, синдром Кушинга, ППР, некомпенсированный СД.

Лечение

Медикаментозное лечение

При соматотропной недостаточности необходима постоянная заместительная терапия человеческим гормоном роста. С 1985 г. используют рекомбинантные препараты СТГ. В РФ применяют генотропин♠, сайзен♠, хуматроп♠, нордитропин НордиЛет♠ или нордитропин Симплекс♠. Показание к их назначению — подтвержденный гормональными тестами дефицит СТГ. Лечение продолжают до закрытия зон роста или достижения социально-приемлемого роста (для девочек — 155 см, для мальчиков — 165 см).

Противопоказания — злокачественные новообразования, прогрессирующий рост интракраниальных опухолей.

Критерий эффективности лечения — увеличение скорости роста ребенка. В 1-й год ребенок прибавляет в росте от 8 до 13 см, затем 5–6 см в год. Лечение гормоном роста не приводит к ускоренному созреванию скелета, и пубертатный период начинается при соответствующем костном возрасте.

У детей с пангипопитуитаризмом, помимо лечения гормоном роста, необходима заместительная терапия другими гормонами: левотироксином натрия, глюкокортикоидами, десмопрессином. При дефиците гонадотропинов назначают половые гормоны. У детей с пангипопитуитаризмом при поздно начатом лечении гормоном роста стимуляцию полового созревания проводят в отдаленном периоде для реализации потенций роста ребенка.

Прогноз

Своевременно начатая гормональная заместительная терапия определяет благоприятный прогноз для жизни и трудоспособности у детей с врожденными формами гипопитуитаризма. При приобретенных деструктивных процессах в гипофизе прогноз за-

висит от характера патологического процесса и результатов хирургического вмешательства.

НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Несахарный диабет — заболевание, обусловленное абсолютной или относительной недостаточностью АДГ, характеризуется полиурией и полидипсией. АДГ стимулирует реабсорбцию воды в собирательных трубочках почек и регулирует водный обмен в организме.

Код по МКБ-10

- E23.2. Несахарный диабет.

Этиология

Причиной абсолютной недостаточности АДГ (снижение секреции гормона) может быть поражение нейрогипофиза любого генеза (травма, инфекция, опухоль, гистиоцитоз).

Во многих случаях точную причину абсолютной недостаточности АДГ установить не удается, и заболевание идентифицируют как идиопатическое.

Особую форму составляет несахарный диабет, при котором наблюдают резистентность к АДГ (относительная недостаточность гормона). Заболевание не связано с недостаточной секрецией вазопрессина или его повышенным разрушением, а возникает вследствие врожденной нечувствительности почечных рецепторов к вазопрессину.

Патогенез

Недостаточность АДГ приводит к полиурии с низкой относительной плотностью мочи, повышению осмоляльности плазмы, полидипсии. Другие жалобы и симптомы определяются характером первичного патологического процесса.

Клиническая картина

Основные симптомы заболевания: полидипсия и полиурия. Больной выпивает и выделяет до 10 л жидкости в сутки. В раннем возрасте отмечают чрезмерное беспокойство ребенка, нередки гипертермия, рвота, судороги, быстрая потеря массы тела. Ребенок плохо растет, отстает в психомоторном развитии. У больных с опухолями в гипоталамической области возможны либо прогрессирующая кахексия, либо ожирение, нарушения темпов роста, терморегуляции, ритма сна и бодрствования, ППР, эмоциональные расстройства.

Для диссеминированной формы гистиоцитоза (синдром Хенда–Шюллера–Крисчена) характерно сочетание несахарного диабета с дефектами развития черепа и экзофтальмом.

Диагностика

Лабораторная диагностика

- Полиурия и полидипсия при относительной плотности мочи 1001–1005.
- Проба с исключением жидкости в течение 3 ч: относительная плотность мочи остается низкой, осмоляльность плазмы повышается. Возрастание относительной плотности мочи при нормальной осмоляльности плазмы свидетельствует в пользу психогенной полидипсии, достаточно часто встречающейся в раннем детстве.
- Проба с вазопрессином (5 ЕД подкожно): при абсолютной недостаточности АДГ (несахарный диабет гипоталамо-гипофизарного происхождения) относительная плотность мочи повышается, при резистентности к АДГ (нефрогенный несахарный диабет) относительная плотность мочи остается низкой.

Инструментальные методы

Визуализация гипоталамо-гипофизарной области — КТ, МРТ, рентгеновское исследование черепа.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с нервной полидипсией, нефрогенным несахарным диабетом, СД, почечным канальцевым ацидозом.

Лечение

Заместительную терапию проводят препаратами вазопрессина. Десмопрессин вводят 3 раза в сутки. Дозу подбирают индивидуально от 100 до 600 мкг/сут под контролем относительной плотности мочи.

Также применяют оперативное лечение опухоли или лучевую терапию.

Прогноз

При условии свободного питьевого режима заболевание не представляет собой угрозу для жизни. Гормональная заместительная терапия препаратами АДГ определяет благоприятный прогноз для жизни и трудоспособности. При объемном образовании в гипоталамо-гипофизарной области прогноз зависит от его локализации и возможности лечения.

Глава 50

Нарушения полового развития

ГИПОГОНАДИЗМ. ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Гипогонадизм — недостаточность секреции половых гормонов, проявляющаяся недоразвитием половых органов и задержкой полового созревания. Задержка полового развития у девочек — отсутствие телархе и адренархе к 13 годам и отсутствие менархе к 15. Задержка полового развития у мальчиков — отсутствие признаков полового созревания после 14 лет.

Коды по МКБ-10

- E23.0. Гипопитуитаризм.
- E28.3. Первичная яичниковая недостаточность.
- E29.1. Гипофункция яичек.
- E30.0. Задержка полового созревания.

Классификация

Гипогонадизм разделяют на:

- первичный, обусловленный нарушениями в самих гонадах (гипергонадотропный гипогонадизм);
- вторичный, связанный с патологией гипоталамо-гипофизарной системы (гипогонадотропный гипогонадизм).

Этиология

Причиной гипергонадотропного гипогонадизма у мальчиков могут быть врожденные аномалии: дисгенезия тестикул, дефекты биосинтеза тестостерона, анорхизм, рудиментарные яички. Приобретенные формы обусловлены двусторонним орхитом, хирургической кастрацией, лучевой терапией.

Гипогонадотропный гипогонадизм (вторичный) встречается при синдроме Калмена (сочетается с нарушением обоняния), синдроме Лоуренса–Муна–Барде–Бидла, синдроме Прадера–Вилли, изолированном дефиците гонадотропинов, супраселлярных опухолях, травмах и хирургических вмешательствах в гипоталамо-гипофизарной области.

Гипогонадизм у девочек также может быть первичным или вторичным. В качестве причин могут быть врожденные аномалии

(синдром Шерешевского–Тернера) или постнатальные факторы (травмы, инфекции, опухоли).

Клиническая картина

Гипогонадизм у мальчиков характеризуется следующими симптомами: крипторхизм, маленькие размеры яичек, отсутствие вторичных половых признаков, евнухоидные пропорции тела (длинные конечности, высокая талия, избыточное отложение жира на бедрах), довольно высокий рост при открытых зонах роста, дряблые мышцы.

При органических поражениях гипоталамуса или гипофиза (опухоль) могут развиться симптомы адипозо-генитальной дистрофии —в препубертатном возрасте возникает ожирение с отложением жира по женскому типу (в области таза, живота и лица), формируются гинекомастия, евнухоидные пропорции тела, отсутствие вторичных половых признаков, половой член и яички уменьшены в размерах, может быть крипторхизм.

Гипогонадизм у девочек проявляется синдромом задержки полового развития.

Диагностика

Для диагностики гипогонадизма определяют содержание гонадотропных гормонов в сыворотке крови и проводят функциональные пробы с хорионическим гонадотропином.

Первичный гипогонадизм характеризуется повышенными уровнями лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ) в крови, проба с введением хорионического гонадотропина у мальчиков отрицательная — отсутствует повышение уровня тестостерона в плазме крови после введения хорионического гонадотропина.

При вторичном гипогонадизме у мальчиков снижен уровень тестостерона, ЛГ, ФСГ в крови либо только ЛГ и ФСГ. Однодневная проба с хорионическим гонадотропином отрицательная, 3-дневная — положительная.

Дифференциальная диагностика

Гипогонадизм следует дифференцировать с конституциональной задержкой роста и полового развития, являющейся вариантом нормы. Последняя обусловлена запаздыванием активации гипоталамо–гипофизарно-гонадной системы. Из-за низкого уровня гонадотропных гормонов и половых стероидов половое развитие может начинаться в 15 лет и позже. При этом, как правило, аналогичный вариант полового развития отмечается у одного из родителей.

Задержка полового развития без гипогонадизма может быть связана с хроническими соматическими заболеваниями. В этом

случае вторичные половые признаки появляются после 15–16 лет (а не в 11–12 лет), и пубертат прогрессирует физиологически. Пубертатный период начинается с опозданием и у больных с синдромом Клайнфелтера (47XXY).

Лечение

Медикаментозное лечение

При первичном гипогонадизме у мальчиков с 13–14 лет показана заместительная терапия препаратами тестостерона пролонгированного действия (сустанон-250▲, омнадрен▲).

Вторичный гипогонадизм у мальчиков лечат либо гонадотропином хорионическим, обладающим ЛГ-активностью, либо гонадотропином менопаузным, обладающим ФСГ-активностью. Продолжительность курсов до 2–2,5 мес, проводят 3–4 курса в год.

Первичный гипогонадизм у девочек лечат эстрогенами, однако существуют разные точки зрения об оптимальном возрасте начала заместительной терапии.

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ

ППР — симптомокомплекс, характеризующийся появлением вторичных половых признаков у девочек до 8 лет, у мальчиков до 9 лет.

Код по МКБ-10

- E30.1. Преждевременное половое созревание.

Классификация

Выделяют три группы ППР.

- **Истинное ППР** — следствие преждевременной активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, сопровождающееся повышенной секрецией гонадотропных и половых гормонов. Причина — органическое поражение ЦНС (травма, инфекция, опухоль).
- **Ложное ППР** — следствие избыточной продукции половых гормонов гормонально-активными опухолями яичников, яичек или надпочечников.
- **Неполные формы ППР**:
  - телархе — изолированное увеличение молочных желез, следствие транзиторной секреции эстрогенов либо усиленной продукции пролактина;

— адренархе — изолированное развитие вторичного оволосения, связывают с активацией секреции надпочечниковых андрогенов.

Этиология

Истинная форма ППР обусловлена преждевременной активацией импульсной секреции гипоталамического пульсового гонадотропин-РГ, повышающего секрецию гонадотропных гормонов — ЛГ и ФСГ. У большинства пациентов с истинным ППР выявляется патология ЦНС различного характера. Гипоталамическая гамартома — наиболее часто выявляемое образование ЦНС у детей с истинным ППР до 3 лет жизни. Среди неопухолевых причин центрального ППР наиболее частыми являются арахноидальные кисты хиазмально-селлярной области и дна III желудочка, гидроцефалия и последствия перинатальной или приобретенной травмы головного мозга, менингита, энцефалита.

Клиническая картина

Проявления ППР сходны с изменениями, обычно наблюдаемыми в период пубертата. У девочек увеличиваются молочные железы, феминизируется фигура, развивается вторичное оволосение. Могут появиться менструальные кровотечения, при истинном ППР они становятся регулярными, при ложном носят беспорядочный характер. У мальчиков увеличиваются размеры половых органов, но яички прогрессивно растут только при истинном ППР, тогда как при ложном они остаются интактными или увеличиваются незначительно. У детей обоего пола ППР сопровождается ускорением роста и дифференцировки скелета, что в дальнейшем обусловливает низкорослость.

Преждевременное адренархе характеризуется ранним изолированным появлением вторичного оволосения у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет. Как преждевременное, так и ускоренное адренархе является следствием ускоренной секреции адреналовых андрогенов. Маркером преждевременного адренархе служит повышенный уровень дигидроэпиандростерона сульфата.

Изолированное увеличение молочных желез у девочек (преждевременное телархе) — наиболее часто встречающийся доброкачественный вариант ППР у девочек. Причиной преждевременного телархе считают транзиторное повышение уровня ФСГ.

Диагностика

Лабораторная диагностика

Гормональная диагностика ППР необходима для выявления уровня поражения.

Наиболее информативны данные ответа ЛГ в ходе стимуляционного теста с люлиберином (трипторелином 0,1 мг п/к):

- при истинных формах ППР у детей обоего пола уровень ЛГ повышается максимально и превышает 10 мЕД/мл;
- у детей с ложными формами заболевания ответ ЛГ резко снижен до минимально определяемых значений.

Инструментальные методы

Все диагностические методы: рентгенограмма черепа, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, КТ, МРТ — направлены на визуализацию источника повышенной выработки гонадотропинов или половых гормонов.

Лечение

При неполных формах ППР и отсутствии указаний на объемный процесс лечение не проводят. Гормонально активные опухоли любой локализации требуют оперативного лечения.

При подтвержденной истинной форме ППР назначают трипторелин. Он блокирует ЛГ-РГ рецепторы и снижает продукцию гонадотропинов и, как следствие, половых стероидов. Лечение проводят до возраста начала физиологического пубертата.

Прогноз

При идиопатическом ППР прогноз для жизни и репродуктивной функции благоприятный. В случае отсутствия лечения развивается низкорослость. Прогноз для пациентов с гормонально активными опухолями любой локализации определяется возможностями хирургического лечения.

НАРУШЕНИЕ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Гермафродитизм является вариантом интерсексуализма, при котором имеется несоответствие между морфологией половых желез (гонад) и наружных половых органов. Неопределенное строение наружных половых органов затрудняет определение половой принадлежности. При нормальной половой дифференцировке окончательное формирование всех половых структур соответствует нормальному набору половых хромосом — XX или XY.

Кариотип 46XX — обязательное условие для развития нормальных яичников. Процесс развития мужских половых органов значительно сложнее. Дифференцировка яичек контролируется генами короткого плеча Y-хромосомы. За редким исключением обнаружение яичек свидетельствует о наличии Y-хромосомы.

В Y-хромосоме расположен структурный ген *SRY* (*sex-determining region Y*), определяющий дифференцировку неопре-

деленной гонады в яички. Последние продуцируют гормоны, которые приводят к маскулинизации плода (8–12 нед гестации). Один из них — тестостерон, который инициирует превращение вольфова протока в придаток яичка, семявыносящий проток и семенной пузырек. Кроме того, тестостерон превращается с помощью 5α-редуктазы в активный метаболит — дигидротестостерон, вызывающий вирилизацию урогенитального синуса и наружных половых органов. Для того чтобы тестостерон привел к маскулинизации плода с кариотипом 46XY, необходим функциональный рецептор андрогена. Другой гормон, продуцируемый яичками плода, — фактор торможения парамезонефрального протока (антимюллеров гормон). Он действует лишь в течение короткого критического периода, под его влиянием парамезонефральный проток, из которого формируются матка, маточные трубы и влагалище, подвергается обратному развитию. Нарушения на каждом из этапов дифференцировки пола приводят к различным формам гермафродитизма.

Коды по МКБ-10

- E34.5. Синдром андрогенной резистентности.
- Q56.0. Гермафродитизм, не классифицированный в других рубриках.
- Q56.1. Мужской псевдогермафродитизм, не классифицированный в других рубриках.
- Q56.2. Женский псевдогермафродитизм, не классифицированный в других рубриках.
- Q56.3. Псевдогермафродитизм неуточненный.
- Q56.4. Неопределенность пола неуточненная.

Женский псевдогермафродитизм. Кариотип 46XX, гонады — яичники, наружные половые органы вирилизованы. В большинстве случаев эта форма гермафродитизма связана с избыточным воздействием андрогенов на плод генотипически женского пола. Причинами гиперандрогении могут быть врожденная дисфункция коры надпочечников, маскулинизирующие опухоли у матери, введение беременной андрогенных препаратов.

Мужской псевдогермафродитизм. Кариотип 46XY, наружные половые органы вирилизованы не полностью, промежуточного типа или полностью женские. Яички от нормальных до рудиментарных. Многообразие вариантов мужского псевдогермафродитизма обусловлено сложностью процессов формирования мужского фенотипа.

Истинный гермафродитизм — ткани яичек и яичников сочетаются в одном организме, локализуясь в одних и тех же или противоположных гонадах. Наиболее частая форма половой железы — овотестис. Клиническая картина может включать любой из признаков, встречающихся при других формах гермафродитизма. Практически при всех формах гермафродитизма наружные

половые органы имеют бисексуальное строение, и определение пола ребенка весьма затруднительно.

Выбор половой принадлежности

Женский псевдогермафродитизм, как правило, обусловлен врожденной дисфункцией коры надпочечников, при этом применяют алгоритм лечения этой патологии.

Выбор пола при мужском псевдогермафродитизме всегда сложен. Следует ориентироваться на степень андрогенизации наружных половых органов.

При истинном гермафродитизме желательно избрание женского пола, проведение феминизирующей пластики гениталий. Овотестис подлежит удалению, при неизмененной ткани яичника ее следует сохранить.

Глава 51

Болезни околощитовидных желез

ГИПОПАРАТИРЕОЗ

Гипопаратиреоз — недостаточность функции околощитовидных желез, характеризуется сниженной продукцией паратгормона и нарушением обмена кальция и фосфора.

Коды по МКБ-10

- E20. Гипопаратиреоз.
- E20.0. Идиопатический гипопаратиреоз.
- E20.1. Псевдогипопаратиреоз.
- E20.8. Другие формы гипопаратиреоза.
- E20.9. Гипопаратиреоз неуточненный.

Этиология

- Послеоперационный гипопаратиреоз — в результате хирургических вмешательств на щитовидной и околощитовидных железах.
- Повреждение околощитовидных желез (инфекции, лучевое воздействие, амилоидоз, кровоизлияние).
- Идиопатический вариант (аутоиммунный, гипоплазия или аплазия околощитовидных желез).
- Псевдогипопаратиреоз — синдром Олбрайта, нечувствительность органов мишеней к паратгормону, сочетается с низкорослостью, остеодистрофией, гиперпигментацией, кальцификацией мягких тканей, отставанием в психическом развитии.

Патогенез

Недостаток паратгормона приводит к повышению уровня фосфора в крови (за счет снижения почечного эффекта паратгормона), а также к гипокальциемии, обусловленной снижением всасывания кальция в кишечнике, уменьшением его мобилизации из костей и недостаточной реабсорбцией кальция в почечных канальцах. В генезе гипокальциемии имеет значение уменьшение синтеза в почках активного метаболита витамина D-1,25-дигидрооксихолекальциферола.

Клиническая картина

Клинические проявления обусловлены гипокальциемией и гиперфосфатемией, которые приводят к повышению нервно-мышечной возбудимости и общей вегетативной реактивности, повышенной судорожной готовности. Характерны судорожные сокращения скелетных мышц, парестезии, фибриллярные подергивания мышц, тонические судороги, судорожные сокращения гладких мышц — ларинго- и бронхоспазм, нарушения глотания, рвота, поносы, запор, изменения психики (неврозы, снижение памяти, бессонница, депрессия), нарушения трофики (катаракта, дефекты эмали зубов, сухость кожи, ломкость ногтей, нарушение роста волос, раннее поседение), вегетативные нарушения (жар, озноб, головокружения, боли в области сердца, сердцебиения).

Латентный гипопаратиреоз протекает без видимых клинических симптомов и выявляется при действии провоцирующих факторов (инфекции, стресс, интоксикация, переохлаждение).

Диагностика

Клиническое обследование

Выявление скрытых форм тетании и клиническую диагностику заболевания вне приступа можно проводить на основании симптомов, связанных с повышением возбудимости двигательных нервов.

- Симптом Хвостека — сокращение мышц лица при постукивании в месте выхода лицевого нерва на стороне поколачивания.
- Симптом Вейса — сокращение круглой мышцы век и лобной мышцы при покалачивании у наружного края глазницы.
- Симптом Труссо — появление судорог в кисти («рука акушера») через 2–3 мин после сдавления плеча жгутом до исчезновения пульса.

Необходимо помнить, что эти пробы неспецифичны и выявляют не гипопаратиреоз как таковой, а лишь указывают на повышенную судорожную готовность.

Лабораторная диагностика

Лабораторные показатели гипопаратиреоза: гипокальциемия, гиперфосфатемия, гипокальциурия, снижение содержания паратгормона в сыворотке крови, снижение экскреции цАМФ с мочой.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с синдромом нарушенного всасывания, эпилепсией, гиперинсулинизмом и другими судорожными состояниями.

Лечение

Лечение острого судорожного синдрома включает внутривенные инфузии солей кальция. Для поддерживающей терапии в межприступном периоде применяют соли кальция и различные препараты витамина D: дигидротахистерол, эргокальциферол. Используют активные метаболиты витамина D_3 — альфакальцидол, кальцитриол.

ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Гиперпаратиреоз — избыточная продукция паратгормона.

Этиология

Избыточная продукция паратгормона может быть обусловлена первичной патологией околощитовидных желез — аденома или идиопатическая гиперплазия (первичный гиперпаратиреоз). Чаще, однако, в детском возрасте повышенная продукция паратгормона бывает компенсаторной, направленной на коррекцию гипокальциемии того или иного генеза (вторичный гиперпаратиреоз). К компенсаторному гиперпаратиреозу приводят рахит, синдром мальабсорбции, гиперфосфатемия при хронических заболеваниях почек.

Коды по МКБ-10

- E21.0. Первичный гиперпаратиреоз.
- E21.1. Вторичный гиперпаратиреоз, не классифицированный в других рубриках.
- E21.2. Другие формы гиперпаратиреоза.
- E21.3. Гиперпаратиреоз неуточненный.

Клиническая картина

Гиперкальциемия в любом возрасте независимо от ее причины проявляется мышечной слабостью, анорексией, тошнотой, рвотой, запорами, полидипсией, полиурией, похуданием и повышением температуры тела. Кальций может откладываться в паренхиме почек (нефрокальциноз). Камни в почках вызывают почечную колику и гематурию. В результате изменений в костях возможны боли в спине и конечностях, нарушение походки, деформации, переломы и опухоли. Иногда отмечают боли в животе.

Диагностика

Лабораторная диагностика

Важнейшие лабораторно-диагностические признаки: гиперкальциемия (нормальное содержание кальция в крови 2,25–

2,75 ммоль/л, ионизированной фракции — 1,03–1,37 ммоль/л), гипофосфатемия (менее 0,7 ммоль/л), повышение активности ЩФ, гиперкальциурия (более 400 мг/сут), увеличение содержания в сыворотке крови паратгормона.

Инструментальные методы

Рентгенологические признаки — кисты и гигантоклеточные опухоли в длинных трубчатых и тазовых костях, диффузный остеопороз. Патогномоничным признаком служит субпериостальная резорбция концевых фаланг кистей и стоп.

Нефролитиаз и нефрокальциноз выявляют при УЗИ почек. Для топической диагностики поражения околощитовидных желез информативны УЗИ, КТ, МРТ шеи и средостения.

Лечение

Хирургическое лечение

Удаление аденом.

Глава 52

Мукополисахаридозы

Мукополисахаридозы (МПС) — наследственные заболевания обмена веществ, которые связаны с нарушением функции лизосомных ферментов, принимающих участие в деградации гликозаминогликанов (ГАГ) — важных структурных компонентов внутриклеточного матрикса. Накопление частично деградированных ГАГ в лизосомах приводит к постепенной гибели клеток и тканей и, следовательно, дисфункции органов. Согласно современной классификации, различают 10 типов наследственных МПС. Каждый из них обусловлен недостаточностью одного из лизосомных ферментов, принимающих участие в каскадных реакциях расщепления ГАГ.

Все МПС, кроме II типа, сцепленного с Х-хромосомой, наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Согласно фенотипическим проявлениям МПС разделяют на две большие группы: с Гурлер-подобным фенотипом (I, II, III, VI и VII) и Моркио-подобным фенотипом (IVA и IVB). По клиническим проявлениям МПС из каждой группы очень схожи, и их не всегда можно правильно дифференцировать без дополнительных лабораторных исследований.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ, ТИП I

Синонимы: недостаточность фермента лизосомной α-L-идуронидазы, синдромы Гурлер, Гурлер–Шейе и Шейе.

МПС, тип I — аутосомно-рецессивное заболевание, возникающее в результате снижения активности лизосомной α-L-идуронидазы.

Коды по МКБ-10

- E76. Нарушения обмена гликозаминогликанов.
- E76.0. Мукополисахаридоз, тип I.

Эпидемиология

МПС I — панэтническое заболевание с частотой встречаемости в популяции в среднем 1 на 90 000 живых новорожденных.

Классификация

В зависимости от степени выраженности клинических симптомов заболевания различают три формы МПС I: синдром Гурлер, Гурлер–Шейе и Шейе.

Этиология

МПС I — аутосомно-рецессивное заболевание, возникающее в результате мутаций в структурном гене лизосомной α-L-идуронидазы.

Ген α-L-идуронидазы — IDUA — расположен на коротком плече хромосомы 4 в локусе 4p16.3.

Патогенез

Фермент α-L-идуронидаза участвует в метаболизме двух ГАГ — дерматансульфата и гепарансульфата, которые накапливаются повсеместно: в хрящах, сухожилиях, надкостнице, эндокарде и сосудистой стенке, печени, селезенке и нервной ткани. Поражаются клетки коры большого мозга, таламуса, ствола, передних рогов. Отек мягкой мозговой оболочки вызывает частичную окклюзию субарахноидальных пространств, что приводит к прогрессирующей внутренней и наружной гидроцефалии. Тугоподвижность суставов — результат деформации метафизов, утолщение суставной капсулы вторично по отношению к отложению в ней ГАГ и фиброзу. Обструкция дыхательных путей — следствие сужения трахеи, утолщения голосовых связок, избыточности отечных тканей в верхних дыхательных путях.

Клиническая картина

Мукополисахаридоз, тип IH (синдром Гурлер)

У больных с синдромом Гурлер первые клинические признаки заболевания возникают на первом году жизни. В ряде случаев уже с рождения наблюдают незначительное увеличение печени, пупочные или пахово-мошоночные грыжи. Характерные изменения черт лица по типу гаргоилизма становятся очевидными к концу первого года жизни: большая голова, выступающие лобные бугры, широкая переносица, короткие носовые ходы с вывернутыми наружу ноздрями, полуоткрытый рот, большой язык, толстые губы, гиперплазия десен, нерегулярные зубы (рис. 52.1, см. цв. вклейку). Другие частые манифестные симптомы — тугоподвижность мелких и крупных суставов, кифоз поясничного отдела позвоночника (поясничный гибус), хронические отиты и частые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей. Часто встречают гипертрихоз. Ведущие неврологические

симптомы — снижение интеллекта, задержка речевого развития, изменения мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, поражение черепных нервов, комбинированная кондуктивная и нейросенсорная тугоухость. Прогрессирующая вентрикуломегалия часто приводит к развитию сообщающейся гидроцефалии. К концу первого и в начале второго года жизни возникают шумы в сердце, позднее формируются приобретенные аортальные и митральные пороки сердца. К концу второго года жизни диагностируют гепатоспленомегалию и характерные скелетные нарушения по типу множественного дизостоза: короткую шею, задержку роста, тотальную платиспондилию, поясничный гибус, тугоподвижность мелких и крупных суставов, дисплазию тазобедренных суставов, вальгусную деформацию суставов, изменение со стороны кистей по типу «когтистой лапы» (рис. 52.2), деформацию грудной клетки в виде бочко- или колоколообразной. Часто наблюдают прогрессирующее помутнение роговицы, мегалокорнеа, глаукому, застойные диски зрительных нервов и/или их частичную атрофию.

Мукополисахаридоз, тип I-H/S (синдром Гурлер–Шейе)

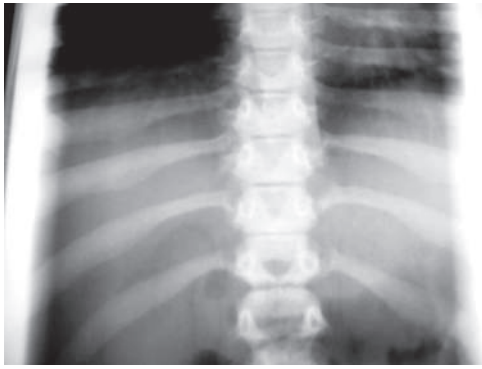
Клинический фенотип синдрома Гурлер–Шейе занимает промежуточное положение между синдромами Гурлер и Шейе. Для него характерны медленно прогрессирующие нарушения со стороны внутренних органов, костной системы, легкое снижение интеллекта или отсутствие такового. Заболевание обычно дебютирует в возрасте 2–4 лет. Основные клинические нарушения — поражение сердца и развитие обструктивного синдрома верхних дыхательных путей. У некоторых пациентов наблюдают тотальный спондилолистез, что может приводить к компрессии спинного мозга. Большинство пациентов доживают до 30-летнего возраста. Основная причина летального исхода — острая сердечно-сосудистая и легочная недостаточность.

Мукополисахаридоз, тип IS (синдром Шейе)

Синдром Шейе — наиболее мягкий по течению заболевания среди других форм МПС I. Для него характерны тугоподвижность суставов, аортальные пороки сердца, помутнение роговицы и признаки множественного костного дизостоза. Первые признаки обычно манифестируют в возрасте от 5 до 15 лет. Ведущие клинические симптомы — скелетные нарушения в виде тугоподвижности суставов с развитием карпального туннельного синдрома. Офтальмологические расстройства включают помутнение роговицы, глаукому и пигментную дегенерацию сетчатки. Нейросенсорная тугоухость — позднее осложнение заболевания. Обструктивный синдром верхних дыхательных путей часто приводит к возникновению апноэ во время сна, что в некоторых случаях требует установления трахеостомы. Миелопатию шейного отдела спинного мозга встречают реже, чем при синдроме Гурлер–Шейе.

а

б



в

Рис. 52.2. Признаки заболевания при синдроме Гурлер: а — по типу «когтистой лапы»; б — рентгенограмма кисти; в — деформация ребер по типу «весельных»

Часто отмечают стеноз аорты с недостаточностью кровообращения и гепатоспленомегалию. Интеллект при данном синдроме не страдает или наблюдают легкие когнитивные нарушения.

Диагностика

Лабораторная диагностика

Подтверждающая биохимическая диагностика МПС I заключается в определении уровня экскреции гликозаминогликанов мочи и измерении активности лизосомной α-L-идуронидазы. Суммарная экскреция ГАГ в моче возрастает, происходит гиперэкскреция дерматансульфата и гепарансульфата. Пренатальная диагностика возможна путем измерения активности α-L-идуронидазы в биоптате ворсин хориона на 9–11-й неделе беременности. Для семей с известным генотипом возможно проведение ДНК-диагностики.

Функциональные исследования

При рентгенографии у пациентов с синдромом Гурлер обнаруживают типичные признаки множественного костного дизостоза. При МРТ обнаруживают множественные кисты в перивентрикулярных областях белого вещества головного мозга, мозолистого тела, реже базальных ганглиев, признаки гидроцефалии; в редких случаях — пороки головного мозга в виде лиссэнцефалии, мальформации Денди–Уокера.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят как внутри группы мукополисахаридозов, так и с другими лизосомными болезнями накопления: муколипидозами, галактосиалидозом, сиалидозом, маннозидозом, фукозидозом, GM1-ганглиозидозом.

Лечение

При синдроме Гурлер показана трансплантация костного мозга, которая может кардинально изменить течение заболевания и улучшить его прогноз. Однако эта процедура имеет много осложнений, ее проводят на ранних стадиях заболевания, преимущественно в возрасте до 1,5 лет. В настоящее время создан препарат для ферментозаместительной терапии МПС I — ларонидаза (альдуразим♠). Его применяют для лечения экстраневральных нарушений при МПС I. Препарат показан для коррекции мягких форм МПС I (синдроме Гурлер–Шейе и Шейе). Препарат вводят еженедельно внутривенно капельно, медленно в дозе 100 ЕД/кг. Для лечения синдрома Гурлер с выраженными неврологическими осложнениями препарат менее эффективен, поскольку фермент не проникает через гематоэнцефалический барьер.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ, ТИП II

Синонимы: недостаточность фермента лизосомной идуронат-2-сульфатазы (α-L-идуроносульфатсульфатазы), синдром Гунтера.

Коды по МКБ-10

- E76. Нарушения обмена гликозаминогликанов.
- E76.1. Мукополисахаридоз, тип II.

Эпидемиология

МПС II — панэтническое заболевание со средней частотой встречаемости в мире до 1 на 75 000 живых новорожденных мальчиков.

Этиология и патогенез

Развитие МПС II обусловлено мутациями в структурном гене лизосомной идуронат-2-сульфатазы — *IDS*, расположенном на длинном плече X-хромосомы в локусе Xq28.

Мутации в гене лизосомной идуронат-2-сульфатазы приводят к нарушению структуры и/или функции фермента и накоплению в лизосомах ГАГ — дерматансульфата и гепарансульфата. Патогенез синдрома Гунтера и Гурлер сходен.

Клиническая картина

Клинический фенотип исключительно гетерогенен, представляя на самом деле континуум различаемых по степени тяжести клинических фенотипов. Его довольно условно подразделяют на тяжелую и легкую форму. У пациентов с тяжелой формой МПС II наблюдают сходные с синдромом Гурлер клинические симптомы, но при синдроме Гунтера не встречают помутнение роговицы, а прогрессирование заболевания более медленное. Обычно тяжелая форма синдрома Гунтера манифестирует в возрасте от 1 до 3 лет. У таких больных ко второму году жизни происходит изменение черт лица по типу гарголоилизма, задержка роста, возникают признаки множественного костного дизостоза, снижение интеллекта (рис. 52.3, см. цв. вклейку). Часто обнаруживают «монголоидные пятна» в пояснично-крестцовой области, гирсутизм, огрубление и утолщение кожи.

У некоторых больных отмечают локальные изменения на коже в виде образований, напоминающих морскую гальку, которые располагаются обычно между лопатками, в области грудины, шеи и симметрично по задней подмышечной линии. Такие кожные изменения специфичны для данного типа МПС. У большинства пациентов наблюдают гастроэнтерологические нарушения

в виде хронической диареи. Среди неврологических нарушений часто встречают симптомы прогрессирующей сообщающейся гидроцефалии, спастическую параплегию в результате компрессии спинного мозга и прогрессирующую тугоухость. Отмечают гепатоспленомегалию, тугоподвижность крупных и мелких суставов, сердечно-легочные расстройства.

Легкая форма имеет большое сходство с синдромом Шейе (МПС IS). Для нее характерен нормальный интеллект, медленно прогрессирующие соматическая патология и множественный костный дизостоз. Заболевание манифестирует в возрасте 3–8 лет или (в случае доброкачественных форм) 10–15 лет. Основные клинические признаки данной формы болезни — обструктивный синдром верхних дыхательных путей, приобретенные пороки сердца, снижение слуха, тугоподвижность суставов. Продолжительность жизни варьирует в очень широких пределах и зависит от степени тяжести соматической патологии.

Диагностика

Лабораторная диагностика

Для подтверждения болезни Гунтера проводят определение уровня экскреции ГАГ с мочой и измерение активности лизосомной идуронат-2-сульфатазы. В моче возрастает суммарная экскреция ГАГ и происходит гиперэкскреция дерматансульфата и гепарансульфата.

Пренатальная диагностика возможна путем измерения активности идуронат-2-сульфатазы в биоптате ворсин хориона на 9–11-й неделе беременности. Для семей с известным генотипом возможно проведение ДНК-диагностики на ранних сроках беременности.

Функциональные исследования

При МРТ головного мозга у пациентов с МПС II обнаруживают повышение интенсивности сигнала в проекции белого вещества, вентрикуломегалию, расширение периваскулярных и субарахноидальных пространств.

Дифференциальная диагностика

См. МПС I.

Лечение

Препарат идурсульфаза (элапраза*) зарегистрирован для лечения МПС, тип II (болезнь Гунтера). Препарат показан для коррекции легких и средних по тяжести форм заболевания и экстраневральных осложнений при тяжелой форме.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ, ТИП III

Синонимы: синдром Санфилиппо, недостаточность лизосомной α-N-ацетилглюкозаминидазы — МПС IIIA, ацетил-КоА-α-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы — МПС IIIB, N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы — МПС IIIC, сульфамидазы — МПС IIID.

Мукополисахаридоз, тип III — генетически гетерогенная группа заболеваний, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу. Выделяют четыре нозологические формы, различаемые по степени выраженности клинических проявлений и первичному биохимическому дефекту.

Коды по МКБ-10

- E76. Нарушения обмена гликозаминогликанов.
- E76.2. Другие мукополисахаридозы.

Эпидемиология

Частота встречаемости синдрома Санфилиппо в популяции составляет 1 на 70 000 живых новорожденных.

Этиология и патогенез

К заболеванию приводят мутации четырех разных генов: лизосомной α-N-ацетилглюкозаминидазы (МПС IIIA), ацетил-КоА-α-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы (МПС IIIB), лизосомной N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы (МПС IIIC), сульфамидазы (МПС IIID). Все ферменты участвуют в метаболизме гепаран-сульфата. Ген гепаран-N-сульфатазы (*SGSH*) картирован на локусе 17q25.3.

Ген α-N-ацетил-глюкозаминидазы (*NAGLU*) картирован на локусе 17q21. Ген ацетил-КоА-α-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы (*HGSNAT*) картирован на локусе 8p11.1. Ген N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы (*GNS*) картирован на локусе 12q14. При всех подтипах МПС III происходит нарушение деградации гепарансульфата, входящего в структуру клеточных мембран, в том числе мембран нейронов.

Клиническая картина

Характерны медленное прогрессирование заболевания, тяжелые неврологические нарушения с негрубыми симптомами со стороны внутренних органов и других систем. Первые симптомы заболевания обычно манифестируют в возрасте от 2–6 лет у детей с предшествующим нормальным развитием. Манифестные симптомы включают регресс психомоторного и речевого развития,

психиатрические расстройства в виде развития синдрома гиперактивности, аутического или агрессивного поведения, нарушения сна. Другие часто встречаемые симптомы — гирсутизм, жесткие волосы, умеренная гепатоспленомегалия, вальгусная деформация конечностей. Формирование грубых черт лица по типу гаргоилизма и скелетных деформаций по типу множественного дизостоза слабо выражено при МПС III по сравнению с другими его типами. Рост, как правило, соответствует возрасту, а тугоподвижность суставов редко вызывает нарушение их функций. Грубые психоневрологические расстройства чаще всего наблюдают к 6–10-летнему возрасту. Прогрессирующая нейросенсорная тугоухость присуща всем больным с тяжелой и умеренной формами заболевания. Судороги наблюдают почти у всех больных по мере прогрессирования заболевания. Течение заболевания быстро прогрессирующее, большинство пациентов не доживают до 20-летнего возраста.

Диагностика

Лабораторная диагностика

Диагноз МПС III подтверждают определением уровня экскреции ГАГ мочи и измерением активности ферментов. В случае МПС III возрастает суммарная экскреция ГАГ в моче, а также наблюдают гиперэкскрецию гепарансульфата. Пренатальная диагностика возможна путем измерения активности ферментов в биоптате ворсин хориона на 9–11-й неделе беременности. Для семей с известным генотипом возможно проведение ДНК-диагностики на ранних сроках беременности.

Дифференциальная диагностика

См. МПС I.

Лечение

В настоящее время эффективных методов лечения МПС III не разработано. Показано проведение симптоматической терапии.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ, ТИП IV

Синонимы: недостаточность галактозо-6-сульфатазы, недостаточность α-галактозидазы, синдром Моркио, МПС IVA, МПС IVB.

Коды по МКБ-10

- E76. Нарушения обмена гликозаминогликанов.
- E76.2. Другие мукополисахаридозы.

Эпидемиология

Заболевание регистрируют во всем мире, средняя частота его в популяции составляет 1 на 40 000 живых новорожденных.

Классификация

Известно два подтипа МПС IV: А и В, которые различают по первичному биохимическому дефекту.

Этиология и патогенез

МПС IV — аутосомно-рецессивное заболевание, возникающее в результате мутаций в генах, кодирующих галактозо-6-сульфатазу (N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазу). Фермент участвует в метаболизме кератансульфата и хондроитинсульфата или в гене β-галактозидазы (данная форма служит аллельным вариантом Gm1-ганглиозидоза), приводящих к манифестации МПС IVA и МПС IVB соответственно. Ген N-ацетил-галактозамин-6-сульфатазы (*GALNS*) картирован на локусе 16q24.3. Ген β-галактозидазы (*GBS*) картирован на локусе 3p21.

Клиническая картина

При обоих подтипах синдрома Моркио наблюдают задержку роста, помутнение роговицы, скелетные нарушения (кифосколиоз, килевидную деформацию грудной клетки, подвывихи тазобедренных суставов), недостаточность аортального клапана и сохранный интеллект (рис. 52.4, см. цв. вклейку). Обычно МПС IVA протекает более тяжело, чем МПС IVB. Вальгусная деформация суставов, кифоз, задержка роста с укорочением туловища и шеи и нарушения ходьбы — первые симптомы, характерные для синдрома Моркио. Другие часто встречаемые при этом заболевании нарушения — легкое помутнение роговицы, глаукома, мелкие зубы с нарушением структуры эмали, множественный кариес, гепатомегалия, приобретенные пороки сердца с преимущественным поражением аортального клапана. Одонтоидная гипоплазия в сочетании со слабостью связочного аппарата может приводить к атлантоаксиальному подвывиху и миелопатии шейного отдела позвоночника.

Диагностика

Лабораторная диагностика

Для подтверждения диагноза МПС IV проводят определение уровня экскреции ГАГ в моче и измерение активности лизосомной N-ацетил-галактозамин-6-сульфатазы и β-галактозидазы. В случае МПС IV, как правило, возрастает суммарная экскре-

ция ГАГ в моче и происходит гиперэкскреция кератансульфата. Однако известны случаи без гиперэкскреции кератансульфата. Пренатальная диагностика возможна путем измерения активности ферментов в биоптате ворсин хориона на 9–11-й неделе беременности. Для семей с известным генотипом возможно проведение ДНК-диагностики на ранних сроках беременности.

Дифференциальная диагностика

См. МПС I.

Лечение

Эффективных методов не разработано. Проводят симптоматическое лечение. Препарат для ферментозаместительной терапии разрабатывают, он проходит II стадию клинических испытаний.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ, ТИП VI

Синонимы: недостаточность лизосомной N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы, недостаточность арилсульфатазы B, синдром Марото–Лами.

Коды по МКБ-10

- E76. Нарушения обмена гликозаминогликанов.
- E76.2. Другие мукополисахаридозы.

Эпидемиология

Редкое заболевание, средняя частота составляет 1 на 320 000 живых новорожденных.

Этиология и патогенез

МПС VI — аутосомно-рецессивное прогрессирующее заболевание, обусловленное мутациями в структурном гене лизосомной N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (арилсульфатазы B) — фермента, принимающего участие в деградации дерматансульфата. Ген арилсульфатазы B — *ARSB* картирован на локусе 5q11–q13.

Клиническая картина

Выделяют три клинические формы, различаемые по степени выраженности клинических проявлений: тяжелую, легкую и промежуточную.

Обычно у пациентов с тяжелой формой синдрома Марото–Лами первые симптомы заболевания возникают в возрасте 2 лет

и становятся очевидными к 6–8-му году жизни. Основные симптомы — помутнение роговицы, черты гаргоилизма, короткая шея, макроцефалия, полуоткрытый рот, тугоподвижность крупных и мелких суставов, приобретенные пороки сердца, сообщающаяся гидроцефалия и симптомы множественного дизостоза. Легкая и промежуточная форма синдрома Марото–Лами и Шейе сходны. Самый частый симптом при данном заболевании — миелопатия шейного отдела позвоночника в результате одонтоидной гипоплазии. У большинства пациентов наблюдают мягкую деформацию грудной клетки и деформацию кистей по типу «когтистой лапы». Часто встречают гепатоспленомегалию, реже — изолированную спленомегалию. Как правило, интеллект у пациентов не страдает. В большинстве случаев отмечают ухудшение зрения и слуха, нарушения структуры эмали зубов, кистоидное расширение зубных мешочков, аномалию прикуса, мыщелковые дефекты и гиперплазию десен.

Диагностика

Лабораторная диагностика

Для подтверждения диагноза МПС VI проводят определение уровня экскреции ГАГ мочи и измерение активности арилсульфатазы В. Суммарная экскреция ГАГ в моче возрастает; наблюдают гиперэкскрецию дерматансульфата.

Пренатальная диагностика возможна путем измерения активности арилсульфатазы В в биоптате ворсин хориона на 9–11-й неделе беременности. Для семей с известным генотипом возможно проведение ДНК-диагностики на ранних сроках беременности.

Дифференциальная диагностика

См. МПС I.

Лечение

Препарат галсульфаза (наглазим♠) зарегистрирован для лечения МПС, тип VI (синдром Марото–Лами). Клинические испытания продемонстрировали улучшение многих показателей при этом заболевании.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ, ТИП VII

Синонимы: синдром Слая, недостаточность лизосомной β-D-глюкуронидазы.

Коды по МКБ-10

- E76. Нарушения обмена гликозаминогликанов.
- E76.2. Другие мукополисахаридозы.

Эпидемиология

МПС, тип VII — крайне редкое заболевание, в опубликованных данных имеется описание нескольких десятков больных.

Этиология и патогенез

МПС VII — аутосомно-рецессивное прогрессирующее заболевание, возникающее в результате снижения активности лизосомной β-D-глюкуронидазы, участвующей в метаболизме дерматансульфата, гепарансульфата и хондроитинсульфата. Ген β-глюкуронидазы — *GUSB* — картирован на локусе 7q21.11.

Клиническая картина

Большинство тяжелых форм данного синдрома манифестируют с рождения так называемым фатальным неиммунным отеком плода. Признаки могут быть обнаружены внутриутробно при проведении УЗИ. У других пациентов основные клинические симптомы возникают с рождения в виде гепатоспленомегалии, признаков множественного дизостоза и уплотнения кожного покрова. В менее тяжелых случаях болезни дебютные симптомы возникают на первом году жизни и сходны с таковыми при синдроме Гурлер или тяжелой форме синдрома Гунтера. С рождения у больных наблюдают пупочные или паховые грыжи, пациенты часто болеют респираторными вирусными инфекциями и отитами. Постепенно формируются грубые черты лица по типу гаргоилизма, скелетные нарушения и возникает гепатоспленомегалия и помутнение роговицы. Часто отмечают задержку роста, кифоз позвоночника и деформацию грудной клетки по типу килевидной.

По мере течения заболевания происходит задержка психоречевого развития, которая достигает степени умственной отсталости. В большинстве случаев наблюдают нестабильность шейного отдела позвоночника с высоким риском развития компрессии спинного мозга. У пациентов с манифестацией заболевания в возрасте старше 4-х лет ведущие симптомы — скелетные нарушения.

Диагностика

Лабораторная диагностика

Для подтверждения диагноза МПС VII проводят определение уровня экскреции ГАГ мочи и измерение активности β-глюкуронидазы. В случае МПС VII возрастает суммарная экскреция ГАГ в моче и происходит гиперэкскреция дерматансульфата и гепарансульфата.

Пренатальная диагностика возможна путем измерения активности β-глюкуронидазы в биоптате ворсин хориона на 9–11-й неделе беременности. Для семей с известным генотипом возможно проведение ДНК-диагностики на ранних сроках беременности.

Дифференциальная диагностика

См. МПС I.

Лечение

Эффективных методов не разработано. Проводят симптоматическое лечение.

Глава 53

Острые респираторные вирусные инфекции

ОРВИ — самые распространенные на земном шаре инфекции. Полностью учесть истинную заболеваемость невозможно. Практически каждый человек несколько раз (от 4—8 до 15 раз и более) в году переносит ОРВИ преимущественно в виде легких и субклинических форм. Особенно часто ОРВИ наблюдаются у детей раннего возраста. Дети первых месяцев жизни болеют редко, поскольку находятся в относительной изоляции и многие из них сохраняют в течение 6–10 мес пассивный иммунитет, полученный от матери трансплацентарно в виде IgG.

ГРИПП

Грипп — повсеместно распространенная инфекция с эпидемической и пандемической заболеваемостью. В межэпидемический период заболеваемость поддерживается спорадическими случаями и локальными вспышками. В процессе эпидемии/пандемии происходят естественная иммунизация большинства населения и уменьшение восприимчивой популяции, что приводит к быстрому снижению заболеваемости. Источник инфекции — больной человек, выделяющий вирус во внешнюю среду с конца инкубационного периода и весь лихорадочный период. Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным путем. Восприимчивость к гриппу всеобщая. После перенесенного гриппа формируется стойкий типоспецифический иммунитет, повторные заболевания обусловлены заражением новым сероваром вируса.

Профилактика

Ведущую роль в профилактике гриппа играет вакцинация. Вакцинация против гриппа включена в Национальный календарь профилактических прививок России и проводится с 6 до 23 месяцев жизни.

Кроме того, вакцинацию проводят:

- детям из групп риска (с хроническими легочными заболеваниями, болезнями сердца, получающим иммуносупрессив-

ную терапию, с сахарным диабетом, с иммунодефицитом, включая ВИЧ-инфекцию, из организованных коллективов);
- взрослым, ухаживающим за новорожденными и детьми до 6 мес;
- медицинским работникам;
- работникам детских дошкольных учреждений, сферы обслуживания, транспорта.

В России разрешены следующие инактивированные вакцины против гриппа:
- Гриппол♠ (гриппозная полимер-субъединичная вакцина, Россия);
- Инфлювак♠ (субъединичная вакцина, Нидерланды);
- Ваксигрипп♠ (сплит-вакцина, Франция);
- Флюорикс♠ (сплит-вакцина, Англия);
- Агриппал S1♠ (субъединичная, Германия).

Типоспецифический иммунитет вырабатывается через 7—14 сут после вакцинации и сохраняется в течение 6—12 мес.

Этиология

Возбудители гриппа — РНК-содержащие вирусы, из семейства ортомиксовирусов, диаметром 80—120 нм. Имеют липопротеидную оболочку, образованную гликопротеинами нейраминидазой (N) и гемагглютинином (H). По нуклеопротеидному (NP) и матриксному (M) белку вирусы гриппа классифицируют на 3 антигенно-самостоятельных типа A, B и C. По антигенным вариантам гликопротеинов H и N выделяют подтипы вируса гриппа A. В настоящее время известно 16 подтипов гемагглютинина (H1—H16) и 12 подтипов нейраминидазы (N1—N12), штаммы вируса принято обозначать краткой антигенной формулой: H1N1, H2N1, H3N2 и т.д.

Патогенез

В патогенезе гриппа ведущее значение имеют эпителиотропное и общетоксическое действие вируса. Попадая воздушно-пылевым или капельным путем с мелкими аэрозольными частицами на слизистые оболочки верхних дыхательных путей, вирус проникает в реснитчатые эпителиальные клетки, где происходит его репродукция. Размножение вируса в эпителиальных клетках приводит к их дистрофии, некрозу и десквамации. Помимо реснитчатого эпителия, вирус гриппа может поражать альвеолярные макрофаги, бокаловидные клетки и альвеолоциты. Через поврежденные эпителиальные барьеры вирус и продукты распада тканей проникают в кровоток, оказывая общетоксическое действие.

Возникают гемодинамические расстройства в различных органах и системах, что является ведущим звеном в патогенезе тяжелых форм болезни. Выраженные циркуляторные нарушения в

ЦНС приводят к явлениям энцефалопатии, в легких — к сегментарному или распространенному геморрагическому отеку, в брыжейке — к абдоминальному синдрому и др.

Классификация

Выделяют типичные и атипичные случаи гриппа, среди которых по выраженности симптоматики различают следующие формы:

- типичные:
  - легкая;
  - среднетяжелая;
  - тяжелая;
- атипичные:
  - гипертоксическая;
  - стертая;
  - инаппарантная.

Клиническая картина

Продолжительность инкубационного периода составляет от нескольких часов до 2 сут при гриппе А и до 3—4 сут при гриппе В. Заболевание начинается остро, с подъема температуры тела до высоких значений (39—40 °С), сопровождается ознобом, общей слабостью, разбитостью, мышечными и суставными болями. Лихорадка достигает максимума к концу первых, реже на вторые сутки болезни. К этому времени все симптомы гриппа выражены максимально. Дети жалуются на головную боль, обычно в области висков, лба, надбровных дуг, глазных яблок; у них исчезает аппетит, ухудшается сон, возможны тошнота, рвота, а в тяжелых случаях — бред и галлюцинации. Катаральные явления обычно выражены слабо и представлены покашливанием, заложенностью и скудными слизистыми выделениями из носа, болями в горле, особенно при глотании. В тяжелых случаях возможны носовые кровотечения, судороги, кратковременная потеря сознания, менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, слабоположительный симптом Кернига).

В 1-й день болезни в анализах крови может быть нейтрофильный лейкоцитоз с небольшим сдвигом влево, со 2—3-го дня выявляют лейкопению, эозинофилию, лимфоцитоз. СОЭ нормальная, показатели красной крови не изменены.

Общая продолжительность болезни (при отсутствии осложнений) обычно составляет 7—10 дней. После перенесенного гриппа в течение 2—3 нед могут сохраняться явления постинфекционной астении (повышенная утомляемость, слабость, головная боль, раздражительность, бессонница).

Грипп у новорожденных и детей первого года жизни

Заболевание обычно начинается постепенно с незначительного подъема температуры тела, симптомы гриппозной интоксика-

ции отсутствуют или выражены неярко. Новорожденные отказываются от груди, у них снижается масса тела. Могут быть слабо выраженные катаральные явления в виде кашля, заложенности носа, «сопения», часто бывает повторная рвота. Течение гриппа у детей первого года жизни значительно более тяжелое в связи с частым присоединением бактериальной инфекции и возникновением гнойных осложнений (отит, пневмония и др.). Летальность в 3 раза выше, чем у детей старшего возраста.

Диагностика

Серологическая диагностика основана на обнаружении нарастания титра антител в 4 раза и более в парных сыворотках, взятых в начале болезни и в период реконвалесценции. В практической работе наиболее широко используют РСК и РТГА. В последние годы чаще применяют ИФА с раздельным определением специфических антител класса IgM и IgG.

Молекулярно-генетические методы (обычно ПЦР) наиболее чувствительны и специфичны.

Лечение

Лечение детей, больных гриппом, проводят преимущественно в домашних условиях.

Госпитализацию осуществляют по клиническим, эпидемиологическим и социальным показаниям.

Больных гриппом необходимо госпитализировать в боксированное или полубоксированное отделение.

Всем больным гриппом показаны:

- постельный режим — в период лихорадки и интоксикации с дальнейшим переходом на полупостельный;
- молочно-растительная диета, обогащенная витаминами, обильное питье в виде горячего чая, клюквенного или брусничного морса, щелочных минеральных вод;
- противовоспалительные и жаропонижающие средства в возрастной дозе при температуре тела 38 °С и выше. Наиболее безопасным жаропонижающим для детей является парацетамол (Детский Панадол♠, суспензия или суппозитории). Разовая доза — 15 мг/кг, суточная — 60 мг/кг массы тела ребенка:
  - при «красной лихорадке» также используют физические методы охлаждения (обтирание спиртом пополам с водой);
  - «бледная лихорадка», как правило, отражает инфекционно-токсический шок и требует проведения интенсивной терапии;
  - при гриппе категорически запрещается применение ацетилсалициловой кислоты из-за риска развития синдрома Рейе с очень высокой летальностью;

- муколитические средства (ацетилцистеин, карбоцистеин) при густой и вязкой мокроте, также муколитики с отхаркивающим эффектом — бромгексин, амброксол;
- отхаркивающие средства (ликорин, алтея лекарственного экстракт, термопсиса экстракт и пр.) кашляющим больным с плохо отходящей мокротой;
- местная терапия:
  — при рините интраназально 0,9% раствор хлорида натрия, сосудосуживающие капли (оксиметазолин, ксилометазолин); при затяжном рините с выраженной заложенностью носа дополнительно топические антигистаминные препараты (дезлоратадин с 2 лет), а при аллергическом компоненте — интраназальный спрей с топическим глюкокортикостероидом;
  — при фарингите, тонзиллите 2% раствор серебра протеината или колларгола; у детей старшего возраста — бикарминт, хлоргексидин + тетракаин + аскорбиновая кислота и т.п.;
  — при ларингите, трахеите, ларинготрахеите детям старше 2 лет для улучшения дренажа паровые ингаляции (с настоем ромашки, календулы, мяты, шалфея, зверобоя, 1–2% раствором натрия бикарбоната); при обструктивном ларингите/ларинготрахеите (синдроме крупа) в стационаре используют пароингаляционные камеры с применением бронхолитиков (беродуал и др.), глюкокортикостероидов, натрия бикарбоната;
- витамины: аскорбиновая кислота, витамины группы В, поливитамины;
- антигистаминные препараты показаны детям с аллергическими болезнями в стадии обострения (атопический дерматит, респираторные аллергозы и т.д.). Используют клемастин, хлоропирамин, лоратадин, фексофенадин и пр.;
- этиотропная противовирусная терапия:
  — производные адамантана: детям с 1 до 7 лет — 0,2% сироп ремантадина 5 мг/(кг×сут); у детей старше 7 лет — ремантадин 1,5 мг/(кг×сут);
  — ингибиторы вирусной нейраминидазы: осельтамивир 2 мг/(кг×сут) детям старше 12 лет;
  — специфический противогриппозный иммуноглобулин, иммуноглобулин человека нормальный показаны при тяжелых и гипертоксических формах гриппа;
  — интерфероны (интерферон-альфа интраназально, интерферон-альфа 2 ректально, интерферон-альфа 2а — внутримышечно при тяжелых формах) и индукторы эндогенного интерферона (арбидол♠, анаферон детский♠, кагоцел♠) и др.;
- при гриппе, как и при других ОРВИ, необходимости в назначении антибиотиков нет, они целесообразны только при подозрении на бактериальную природу воспалительного процесса в дыхательных путях.

Когда ребенок болен гриппом или ОРВИ, главное желание мамы — быстро и безопасно улучшить состояние ребенка и избежать развития осложнений. Многие современные противовирусные препараты, подавляя вирусную репликацию, обладают токсичностью при действии на клетки организма, а к некоторым быстро возникает устойчивость. Это является ограничивающим фактором для применения в клинической практике, особенно для назначения детям. Кроме того, они эффективны лишь в первые 24–48 часов от начала заболевания.

Приоритет при выборе противовирусных препаратов заключается в избирательном подавлении репродукции вирусов без нарушения жизнедеятельности клеток макроорганизма. К таким препаратам относится Изопринозин (МНН: инозин пранобекс, код АТС J05AX05), обладающий этиопатогенетическим действием при лечении ОРВИ и гриппа. Изопринозин — это швейцарский препарат с доказанным противовирусным действием, который полностью уничтожает все респираторные вирусы. Преимущественным свойством Изопринозина является его прямое противовирусное действие – подавление размножения вирусов и выведение их из организма.

Противовирусный механизм Изопринозина реализуется уже к концу первых суток приема препарата. При этом Изопринозин не влияет на развитие и функции здоровых клеток (отсутствие токсического эффекта), что обеспечивает безопасность препарата, при сохранении его высокой эффективности. Это наиболее важный критерий при выборе лекарственного средства в педиатрической практике.

Изопринозин блокирует размножение всех респираторных вирусов и способствует быстрому выведению их из организма, снижая интоксикацию и облегчая состояние ребенка. Следует также отметить, что активность Изопринозина одинаково высока как в первые часы заболевания, так и в последующие дни.

В результате уже на второй день после начала приема Изопринозина от лихорадки и слабости не остается и следа, а риск осложнений сокращается в 6 раз, что подтверждено клиническими исследованиями.

Дозу приема препарата Изопринозин рассчитывают в зависимости от веса ребенка, по 1 таблетке на 10 кг массы тела в сутки на курс от 3 до 5 дней. Упаковки Изопринозин № 20 достаточно для проведения одного лечебного курса.

Печатается на правах рекламы.

ПАРАГРИПП

Парагрипп — острое заболевание дыхательных путей с умеренной интоксикацией и преимущественным поражением слизистых оболочек носа и гортани.

Эпидемиология

В общей структуре вирусных заболеваний дыхательной системы у детей на долю парагриппа приходится от 10 до 30%. Наибольшая заболеваемость регистрируется среди детей первых 2 лет жизни. Источником инфекции является только больной человек, который опасен в течение всего острого периода болезни — до 7—10 дней. Вирус передается от человека человеку воздушно-капельным путем. Наибольшее значение в патологии человека имеют вирусы типов 1, 2 и 3.

Профилактика

Специфическая профилактика парагриппа не разработана. Общепрофилактические мероприятия такие же, как при гриппе.

Этиология

Возбудитель относится к семейству парамиксовирусов. Известны 5 типов вирусов парагриппа человека. Все они обладают гемагглютинирующей активностью. У всех типов обнаружена нейраминидаза. Содержат РНК, имеют большие размеры — 150—200 нм, нестойки в окружающей среде. От вирусов гриппа их отличают стабильность антигенной структуры и отсутствие видимой изменчивости генома вириона.

Патогенез

Вирус с капельками слюны и пыли попадает на слизистые оболочки верхних дыхательных путей и проникает в эпителиальные клетки преимущественно носа и гортани. В результате цитопатического действия в эпителиальных клетках возникают явления дистрофии и некробиоза с полным их разрушением. Местно развивается воспалительный процесс и накапливается слизистый экссудат, появляется отечность. Особенно выраженные местные изменения обнаруживаются в области гортани, в результате чего часто возникает синдром крупа.

Классификация

Различают легкие, среднетяжелые и тяжелые формы парагриппа. При легких формах температура тела чаще нормальная или

субфебрильная. Заболевание проявляется катаральными явлениями, заложенностью носа, легким недомоганием. При среднетяжелых формах температура тела достигает 38—39 °С, умеренно выражены симптомы интоксикации. Тяжелые формы встречаются редко.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет 2–7 дней, в среднем 3–4 дня. Заболевание у большинства больных начинается остро с подъема температуры тела, появления слабовыраженных симптомов интоксикации и катаральных явлений. Обычно температура достигает максимума на 2–3-й день болезни, реже в 1-й день. Общее состояние ребенка в разгар заболевания нарушается умеренно. Дети жалуются на слабость, снижение аппетита; нарушается сон. Бывает головная боль, однократная рвота. У отдельных больных температура тела может достигать 40 °С, но резко выраженных симптомов интоксикации при этом не наблюдается.

Катаральные явления довольно выражены уже с 1-го дня болезни. Отмечается упорный, грубый сухой кашель, боли в горле, насморк, заложенность носа. Выделения из носа сначала слизистые, позже могут стать слизисто-гнойными. При осмотре ротоглотки отмечают отечность, умеренную гиперемию слизистой оболочки, дужек, мягкого неба, задней стенки глотки, иногда обнаруживается экссудативный гнойный выпот в лакунах.

Часто первым проявлением парагриппозной инфекции является синдром крупа, преимущественно у детей в возрасте от 2 до 5 лет. В этих случаях среди полного здоровья ребенок неожиданно просыпается ночью от грубого, лающего кашля. Быстро присоединяются охриплость голоса, шумное дыхание и развивается стеноз гортани. Однако при парагриппе стеноз редко достигает II и еще реже — III степени.

Парагриппозный круп быстро исчезает по мере ликвидации острых проявлений болезни. Если присоединяется вторичная микробная флора, течение крупа более длительное.

Диагностика

Подозрение на парагриппозную инфекцию может возникнуть при развитии у ребенка острого лихорадочного заболевания с катаральными явлениями и синдромом крупа.

Для серологической диагностики используют РСК, РТГА и РН. Нарастание титра специфических антител в динамике заболевания в 4 раза и более указывает на парагрипп. В качестве экспресс-диагностики применяют иммунофлуоресцентный метод исследования с мечеными сыворотками против вирусов парагриппа всех типов.

Дифференциальная диагностика

Парагрипп дифференцируют с ОРВИ другой этиологии (грипп, аденовирусные заболевания, респираторно-синцитиальная инфекция и др.).

Синдром крупа в начале заболевания с повышением температуры тела при нерезко выраженных симптомах интоксикации дает основание предполагать парагрипп.

Лечение

Симптоматическое, проводится в домашних условиях. Госпитализации подлежат лишь дети с синдромом крупа и тяжелым бактериальным осложнением. Назначают постельный режим и симптоматические средства. Питание должно быть полноценным, легкоусвояемым, без существенного ограничения пищевых ингредиентов. Пищу дают в теплом виде.

Прогноз

Благоприятный. Летальные исходы возможны только при возникновении тяжелых бактериальных осложнений (пневмония, гнойно-некротический ларинготрахеобронхит и др.).

АДЕНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Аденовирусная инфекция — ОРЗ с лихорадкой, умеренной интоксикацией, поражением слизистых оболочек дыхательных путей, нередко конъюнктивы глаз, а также лимфоидной ткани.

Эпидемиология

Источником инфекции являются больные, как с явной, так и со скрытой, инаппарантной формой болезни, а также здоровые носители. Наиболее опасны больные в остром периоде заболевания, когда аденовирусы в большой концентрации обнаруживаются в носоглоточных смывах, соскобах с пораженной конъюнктивы, в крови и фекалиях. Больные опасны в течение первых 2 нед болезни, в редких случаях выделение вируса продолжается до 3–4 нед.

Механизм передачи инфекции воздушно-капельный, но возможен и алиментарный путь заражения — по типу кишечных инфекций. По эпидемиологической классификации заразных болезней аденовирусная инфекция отнесена в группу воздушно-капельных и кишечных инфекций.

Классификация

При аденовирусной инфекции выделяют основной клинический синдром:

- фарингоконъюнктивальную лихорадку;
- катар верхних дыхательных путей;
- кератоконъюнктивит, тонзиллофарингит;
- диарею;
- мезентериальный лимфаденит и др.

Различают легкую, среднетяжелую и тяжелую форму без осложнений и с осложнениями.

Этиология

Известна 41 разновидность (серовар) аденовирусов человека. Вирусные частицы содержат ДНК, имеют диаметр от 70 до 90 нм, устойчивы во внешней среде.

Патогенез

Входными воротами инфекции чаще являются верхние дыхательные пути, иногда конъюнктива или кишечник. Путем пиноцитоза аденовирусы проникают в цитоплазму, а затем в ядро восприимчивых эпителиальных клеток и регионарные лимфатические узлы. В ядрах пораженных клеток синтезируется вирусная ДНК и через 16—20 ч возникают зрелые частицы вируса. Этот процесс приводит к прекращению деления зараженных клеток, а затем к их гибели. Размножение вируса в эпителиальных клетках и регионарных лимфатических узлах соответствует инкубационному периоду.

Высвобождающиеся вирусные частицы проникают в непораженные клетки, а также в кровь. Первоначально поражаются слизистая оболочка носа, задней стенки глотки, миндалины. В процесс вовлекаются регионарные лимфатические узлы. Воспалительные изменения имеют выраженный экссудативный компонент, что обусловливает обильное серозное отделяемое и набухлость слизистых оболочек. При поражении конъюнктивы на слизистой оболочке может быть выпот с образованием нежной пленки.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет от 2 до 12 дней. Заболевание обычно начинается остро, но различные симптомы болезни появляются не одновременно, а последовательно. Первыми признаками чаще становятся повышение температуры тела и катаральные явления в верхних дыхательных путях. Температура тела повышается постепенно, достигая максимума (38—39 °С, реже 40 °С) ко 2—3-му дню. Симптомы интоксикации выражены умеренно. Отмечается незначительная вялость, ухудшается аппетит, возможна головная боль, редко мышечные и суставные боли. У некоторых больных отмечаются тошнота, рвота, боли в животе.

С первого дня болезни появляются обильные серозные выделения из носа, которые вскоре становятся слизисто-гнойными.

Слизистая оболочка носа набухшая, гиперемированная. Носовое дыхание затруднено. Изменения в ротоглотке включают умеренную гиперемию и отечность передних дужек и небных миндалин. На слизистой оболочке задней стенки глотки отмечается так называемый гранулезный фарингит, при котором задняя стенка выглядит отечной и гиперемированной с гиперплазированными яркими фолликулами, боковые валики глотки увеличены. При выраженном экссудативном компоненте воспаления на гиперплазированных фолликулах видны нежные белесоватые налеты и густая слизь.

Частым симптомом аденовирусной инфекции является кашель, который с первых дней болезни становится влажным. У детей раннего возраста кашель нередко бывает сильным, упорным, в легких могут прослушиваться рассеянные влажные и сухие хрипы, возникающие в связи с экссудативным воспалением в нижних дыхательных путях.

Патогномоничным признаком аденовирусной инфекции является поражение слизистых оболочек глаз. Конъюнктивит может быть катаральным, фолликулярным, пленчатым. Поражение конъюнктивы глаз может возникать с 1-го дня болезни или позже — на 3–5-й день. Обычно сначала поражается один глаз, на 2-й день в процесс вовлекается конъюнктива другого глаза. Дети старшего возраста жалуются на жжение, резь, ощущение инородного тела в глазах. Кожа век умеренно отечна, гиперемирована, глаза полуоткрыты. Конъюнктива резко гиперемирована, зернистая, отечная. В отдельных случаях на конъюнктиве видна довольно плотная серовато-белая пленка. Чаще поражается нижнее веко, но иногда пленка располагается и на верхнем веке. В отличие от дифтерии глаза пленка при аденовирусной инфекции никогда не распространяется за пределы конъюнктивы.

При аденовирусной инфекции часто обнаруживается умеренное увеличение шейных лимфатических узлов, несколько реже отмечается увеличение печени и селезенки. На высоте клинических проявлений у детей раннего возраста возможны кишечные расстройства в виде учащенного (до 4–5 раз в сутки) жидкого стула без патологических примесей.

В периферической крови количество лейкоцитов обычно в норме; лишь в первые дни болезни возможен небольшой лейкоцитоз с нейтрофилезом, отмечается лимфопения. СОЭ увеличена незначительно.

Аденовирусная инфекция у новорожденных и детей 1-го года жизни

Новорожденные редко болеют аденовирусной инфекцией в связи с пассивным иммунитетом, полученным от матери трансплацентарно. Однако при отсутствии иммунитета у матери новорожденные восприимчивы к возбудителю с первых дней жизни. Аденовирусная инфекция в этом возрасте имеет некоторые особенности. Температура тела обычно субфебрильная, симптомы интоксикации отсутствуют, катаральные симптомы проявляются

заложенностью носа, слабым кашлем. Затрудненное носовое дыхание приводит к резкому беспокойству ребенка, расстройству сна, отказу от груди.

У новорожденных и детей 1-го года жизни аденовирусная инфекция часто сопровождается расстройством стула; увеличение лимфатических узлов и конъюнктивит бывают редко. Часто возникают бронхит с обструктивным синдромом, пневмония и другие бактериальные осложнения. У недоношенных детей болезнь может протекать при нормальной или даже сниженной температуре тела.

Несмотря на стертость клинической симптоматики в начале болезни, течение аденовирусной инфекции у детей 1-го года жизни тяжелое, и практически все летальные исходы отмечаются в этом возрасте.

Диагностика

В качестве экспресс-диагностики используют метод флуоресцирующих антител, позволяющий обнаружить специфический аденовирусный антиген в эпителиальных клетках дыхательных путей больного ребенка. Для серологической диагностики ставят РСК и реакцию задержки гемагглютинации (РЗГА). Нарастание титра антител к аденовирусу в 4 раза и более в парных сыворотках в динамике заболевания подтверждает его этиологию. Для выделения аденовирусов используют носоглоточные смывы, фекалии и кровь больного.

Дифференциальная диагностика

Аденовирусная инфекция отличается от респираторной инфекции другой вирусной этиологии поражением слизистых оболочек глаз, неодновременным возникновением основных клинических симптомов, отчетливо выраженной реакцией лимфоидной ткани, выраженным экссудативным воспалением дыхательных путей.

Лечение

Проводят в домашних условиях. Назначают постельный режим, полноценное питание. Применяют симптоматические средства, десенсибилизирующие препараты, поливитамины. Рекомендуется закапывать в нос 0,05% раствор дезоксирибонуклеазы по 3–4 капли через каждые 3 ч в течение 2–3 дней. Закапывание интерферона в полость носа малоэффективно. Антибиотики показаны только при бактериальных осложнениях: пневмонии, синусите, ангине и др. Возможно применение индукторов интерферона (например, анаферона детского♠ — детям с 6 мес, а для детей с 6-летнего возраста — кагоцела♠, который хорошо сочетается с другими противовирусными препаратами, иммуномодуляторами и антибиотиками).

Посиндромная терапия такая же, как и при гриппе. В качестве антипиретиков у детей раннего возраста рекомендуется назначение парацетамолсодержащих препаратов (Детский Панадол♠). Госпитализации подлежат дети раннего возраста с тяжелой формой аденовирусной инфекции и осложнениями. Специфическая профилактика пока не разработана.

РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Респираторно-синцитиальная инфекция (РС-инфекция) — острое вирусное заболевание с умеренно выраженными симптомами интоксикации, преимущественным поражением нижних дыхательных путей, частым развитием бронхиолитов и интерстициальной пневмонии у детей раннего возраста.

Эпидемиология

Заболевание имеет повсеместное распространение, регистрируется круглый год, но вспышки возникают чаще зимой и весной. Источником инфекции являются больные и редко — вирусоносители. Больные выделяют вирус в течение 10–14 дней. Инфекция передается исключительно воздушно-капельным путем при прямом контакте. Восприимчивость различных возрастных групп к РС-инфекции неодинакова. Дети в возрасте до 4 мес относительно невосприимчивы, поскольку у многих из них обнаруживаются специфические антитела, полученные от матери. Исключение составляют лишь недоношенные дети, они не имеют пассивного иммунитета и поэтому восприимчивы к РС-инфекции с первых дней жизни. Наибольшая восприимчивость к РС-инфекции отмечается в возрасте от 4–5 мес до 3 лет.

Профилактика

Имеют значение ранняя изоляция больного, проветривание помещений, влажная уборка с дезинфицирующими средствами. Специфическая профилактика не разработана. Всем детям, имевшим контакт с больными, можно распылять в нос интерферон.

Этиология

Вирус содержит РНК, от других парамиксовирусов отличается большой полиморфностью, диаметр частиц в среднем 120—200 нм, малоустойчив во внешней среде. Известны 2 серовара вируса, имеющих общий комплементсвязывающий антиген. Вирус хорошо развивается в первичных и перевиваемых клеточных линиях (клетки HeLa, Hep-2 и др.), где образуются синцитий и псев-

догигантские клетки. В отличие от других парамиксовирусов у РС-вирусов не выявлено ни гемагглютинина, ни нейраминидазы.

Патогенез

Вирус попадает в организм воздушно-капельным путем. Размножение происходит в эпителиальных клетках слизистой оболочки дыхательных путей. Патологический процесс быстро распространяется на мелкие бронхи и бронхиолы, особенно у детей раннего возраста. Персистенция РС-вируса в эпителиальных клетках вызывает их гиперплазию с образованием симпластов, псевдогигантских клеток и явления гиперсекреции, что приводит к сужению просвета мелких бронхов и бронхиол и полной закупорке их просвета густой тягучей слизью, слущенным эпителием, лейкоцитами и лимфоцитами. Нарушается дренажная функция бронхов, развиваются стазы, мелкие ателектазы, утолщаются межальвеолярные перегородки, что приводит к нарушению обмена кислорода и развитию кислородного голодания. Легкие эмфизематозно расширены, возникают одышка и тахикардия. Дальнейшее течение РС-инфекции определяется выраженностью дыхательной недостаточности и наслоением бактериальной инфекции.

Классификация

Различают легкую, среднетяжелую и тяжелую формы РС-инфекции, течение может быть гладким, без осложнений, и с осложнениями. При легкой форме температура тела нормальная или субфебрильная. Симптомы интоксикации не выражены. Заболевание протекает по типу катара верхних дыхательных путей.

При среднетяжелой форме температура тела 38—39,5 °С, умеренно выражены симптомы интоксикации. Отмечаются явления бронхиолита с дыхательной недостаточностью I—II степени.

Клиническая картина

Инкубационный период длится от 3 до 7 дней. Клинические проявления заболевания зависят от возраста детей.

У детей старшего возраста РС-инфекция обычно протекает легко, по типу острого катара верхних дыхательных путей, часто без повышения температуры тела или с субфебрильной температурой. Общее состояние ухудшается незначительно, отмечаются слабая головная боль, легкое познабливание, разбитость. Ведущим клиническим симптомом является кашель, обычно сухой, упорный, продолжительный. Дыхание учащенное, с затрудненным выдохом, иногда с приступами удушья. Дети иногда жалуются на боли за грудиной. Дыхание жесткое, выслушиваются рассеянные сухие и влажные хрипы. В отдельных случаях увеличена печень. Течение болезни до 2—3 нед.

У детей 1-го года жизни заболевание может начинаться как остро, так и постепенно. Повышается температура тела, возникают заложенность носа, чиханье и сухой кашель. Объективно в начальном периоде можно отметить лишь некоторое ухудшение общего состояния, бледность кожных покровов, скудные выделения из носа, незначительную гиперемию слизистых оболочек передних дужек, задней стенки глотки, явления склерита. В дальнейшем нарастают симптомы, свидетельствующие о большем вовлечении в процесс нижних дыхательных путей, возникает картина бронхиолита. Кашель становится приступообразным, продолжительным, в конце приступа с трудом отделяется густая, вязкая мокрота. Иногда приступы кашля сопровождаются рвотой, аппетит снижен, сон нарушен. Заболевание в этом периоде у некоторых больных может напоминать коклюш.

В тяжелых случаях бурно нарастают явления дыхательной недостаточности. При этом дыхание учащается, становится шумным, возникает экспираторная одышка с втяжением уступчивых мест грудной клетки. Появляются цианоз носогубного треугольника, раздувание крыльев носа. Перкуторно определяется коробочный звук, при аускультации выслушивается множество крепитирующих и мелкопузырчатых влажных хрипов. Температура тела в этом периоде чаще повышена, но может быть и нормальной, симптомы интоксикации не выражены. Тяжесть состояния ребенка обусловлена дыхательной недостаточностью. Часто увеличена печень, иногда пальпируется край селезенки.

Из других клинических синдромов при РС-инфекции отмечают обструктивный синдром и реже синдром крупа. Обычно оба этих синдрома развиваются одновременно с бронхитом.

На рентгенограмме определяются эмфизема легких, расширение грудной клетки, уплощение купола диафрагмы и горизонтальное положение ребер, усиление легочного рисунка, тяжистость корней. Бывает увеличение лимфатических узлов, возможны поражение отдельных сегментов и развитие ателектазов.

В периферической крови количество лейкоцитов нормальное или слегка повышенное, нейтрофильный сдвиг влево, бывает увеличение количества моноцитов и атипичных лимфомоноцитов (до 5%), СОЭ несколько повышена.

РС-инфекция у новорожденных и недоношенных детей. Заболевание начинается постепенно при нормальной температуре тела, отмечаются заложенность носа, упорный приступообразный кашель, периодический цианоз, быстро нарастают признаки кислородного голодания, часто бывает рвота. Из-за невозможности носового дыхания страдает общее состояние: появляются беспокойство, расстройство сна, ребенок отказывается от груди. Быстро развивается пневмония. Число дыханий достигает 80—100/мин, отмечается тахикардия. В легких обнаруживаются воспалительная очаговая инфильтрация и ателектаз. Отмечаются лейкоцитоз, повышенная СОЭ. Течение длительное.

Возникновение осложнений обусловлено наслоением бактериальной инфекции, что ухудшает прогноз.

Диагностика

Для лабораторного подтверждения диагноза используют выделение вируса из смывов носоглотки на культуре ткани и нарастание в парных сыворотках комплементсвязывающих и вируснейтрализующих антител. Для экспресс-диагностики применяют метод флуоресцирующих антител.

Дифференциальная диагностика

РС-инфекцию дифференцируют с аденовирусной инфекцией и другими ОРВИ, а также с коклюшем и микоплазменной инфекцией. При аденовирусной инфекции поражается слизистая оболочка глаз. При коклюше катаральные явления отсутствуют, температура тела практически всегда нормальная, приступообразный спазматический кашель с репризами нарастает постепенно, достигая максимальной выраженности к концу 2-й нед болезни, а при РС-инфекции кашель хотя и бывает приступообразным, но нет апноэ, а максимального развития он достигает на 3–5-й день болезни и быстро разрешается. При коклюше отмечают лимфоцитарный гиперлейкоцитоз при низкой СОЭ.

При микоплазменной инфекции поражается преимущественно ткань легкого, одышка не выражена, в крови нейтрофильный сдвиг влево, СОЭ повышена. Однако клинически дифференцировать РС-инфекцию с ОРЗ другой этиологии трудно. Окончательно этиология болезни устанавливается при получении результатов лабораторных исследований.

Лечение

В большинстве случаев лечение проводится в домашних условиях. Назначают арбидол♠, анаферон детский♠, кагоцел♠, гепон♠ либо другие иммунокорригирующие средства, а также постельный режим, щадящую полноценную диету, симптоматические средства, как и при других ОРВИ. При обструктивном синдроме дают эуфиллин с димедролом или другими антигистаминными препаратами. Показаны мукалтин, микстура с алтеем, термопсисом, бикарбонатом натрия. В тяжелых случаях необходима госпитализация. При сочетании обструктивного синдрома с пневмонией назначают антибиотики.

Прогноз благоприятный.

РИНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Риновирусная инфекция, или заразный насморк (*common cold*), — острое вирусное заболевание дыхательных путей с пре-

имущественным поражением слизистой оболочки носа и носоглотки.

Эпидемиология

Риновирусная инфекция распространена повсеместно, но наиболее часто встречается в странах с умеренным и холодным климатом. Регистрируется в виде эпидемических вспышек, особенно в крупных городах, обычно в холодное и сырое время года (осень, зима). Спорадическая заболеваемость регистрируется круглый год. Источником инфекции являются больные и вирусоносители. Путь распространения воздушно-капельный. Передача инфекции через предметы обихода, игрушки хотя и возможна, но происходит крайне редко из-за нестойкости вируса. Длительность заразного периода около 5 дней.

Профилактика

Проводят общие противоэпидемические мероприятия (ранняя изоляция больных, проветривание, влажная уборка с дезинфицирующими растворами, ультрафиолетовое облучение).

Этиология

Известно 113 сероваров риновирусов, между отдельными сероварами выявлены перекрестные серологические реакции. В качестве подгруппы риновирусы включены в группу пикорнавирусов. Вирионы диаметром 20—30 нм, содержат РНК. Многие свойства риновирусов сходны со свойствами энтеровирусов. Они хорошо размножаются в культуре фибробластов легких эмбрионов человека и в органных культурах эпителия трахеи человека и хорьков. Малоустойчивы в окружающей среде.

Патогенез

Входные ворота инфекции — слизистая оболочка носа. Размножение вируса в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей приводит к возникновению местного очага воспаления, что сопровождается отеком слизистой оболочки, выраженной гиперсекрецией.

Клиническая картина

Инкубационный период от 1 до 5 дней, чаще 2—3 дня. Заболевание начинается остро с общего недомогания, познабливания, субфебрильной температуры тела, заложенности носа, чиханья, ощущения инородного тела в горле или неловкости, царапания, покашливания. Часто отмечаются легкая боль в области переносицы и ломота во всем теле. Уже к концу 1-х суток нос пол-

ностью заложен. Появляются обильные водянисто-серозные выделения. Слизистая оболочка полости носа гиперемирована, отечна. Вследствие обильных выделений из носа и частого пользования носовыми платками кожа преддверия носа мацерирована. Иногда появляется герпес на губах и в преддверии носа. Лицо ребенка несколько пастозно, обильное слезотечение из глаз, склеры инъецированы. Возможны слабая гиперемия и набухание слизистой оболочки небных миндалин, передних дужек, задней стенки глотки. Иногда дети жалуются на тяжесть в области носа, полное отсутствие обоняния, вкуса, понижение слуха. У некоторых больных может усиливаться кашель, появляются явления трахеита и трахеобронхита. На 2–3-й день болезни выделения из носа становятся более густыми, слизисто-гнойными, что свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции. Продолжительность болезни до 5—7 дней.

Осложнения обычно обусловлены бактериальной инфекцией. Чаще встречаются синуситы, отиты, гаймориты.

Диагностика

Для лабораторного подтверждения используют выделение вируса на культуре тканей. Для быстрой диагностики применяют метод иммунофлуоресценции, с помощью которого обнаруживают антиген в эпителиальных клетках нижних носовых раковин.

Дифференциальная диагностика

Риновирусную инфекцию дифференцируют с другими ОРВИ, аллергическим ринитом, инородным телом в полости носа.

Аллергический ринит обычно возникает повторно весной во время цветения растений, не сопровождается другими симптомами и хорошо поддается лечению антигистаминными препаратами.

Обильные выделения из носа возможны и при попадании в полость носа инородного тела. Однако выделения в этих случаях бывают из одной половины носа, они слизисто-гнойные, нередко с примесью крови. Общее состояние не ухудшается.

Лечение

Лечение преимущественно симптоматическое.

В настоящее время ирригационная терапия является неотъемлемой частью терапии заболеваний носа и околоносовых пазух, что отражено в таких международных согласительных документах, как EPOS (Европейские стандарты лечения острых и полипозных синуситов) и ARIA (Европейские стандарты лечения аллергического ринита и астмы).

На сегодняшний день оториноларингологи применяют следующие виды ирригационной терапии носовых ходов: орошение, носовой душ, назофарингеальные ванночки, ретроназальный душ, назофарингеальное аспирационное промывание. Наиболее простыми и популярными как среди врачей, так и среди пациентов остаются носовой душ и орошение полости носа с помощью интраназальных аэрозолей и спреев морской или минеральной воды. При выборе препаратов для ирригационной терапии следует отдать предпочтение препаратам на основе морской воды, так как они содержат в своем составе минералы и микроэлементы, обусловливающие терапевтический эффект.

В нашей стране на данный момент зарегистрирован только один назальный спрей, содержащий гипертонический раствор (концентрация соли 2,6%) для носа на основе воды Атлантического океана,— это спрей Квикс®. Основным отличием от других растворов является то, что именно спрей Квикс® способен за счет осмотического эффекта облегчать носовое дыхание в отличие от изотонических спреев морской воды для очищения и увлажнения носовых полостей. Благодаря этому свойству Квикс® позволяет уменьшить применение сосудосуживающих препаратов при совместном назначении, а в ряде случаев полностью отказаться от их применения. Этот аспект чрезвычайно важен, так как известно, что длительное (более 5–7 сут) использование сосудосуживающих препаратов приводит к назальной гиперреактивности, изменению гистологического строения слизистой оболочки носа, вызывает развитие медикаментозного ринита. В отличие от сосудосуживающих средств Квикс® не имеет противопоказаний, за исключением гиперчувствительности к морской воде, не вызывает привыкания и может использоваться длительно без ограничений.

Спрей Квикс® разрешен к применению детям с 3 месяцев жизни и взрослым, в том числе беременным и кормящим женщинам.

Печатается на правах рекламы.

Прогноз

Благоприятный.

РЕОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Реовирусная инфекция — острое заболевание, сопровождающееся катаром верхних дыхательных путей и нередко поражением тонкого кишечника. В связи с этим вирусы получили название *respiratory enteric orphan viruses* (респираторно-кишечные вирусы человека—РЕО-вирусы).

Эпидемиология

Реовирусная инфекция широко распространена во всех регионах земного шара. Источником инфекции являются больной человек и вирусоносители. Не исключается возможность заражения от животных, у которых возбудители широко распространены и выделяются с фекалиями.

Основной путь передачи инфекции — воздушно-капельный, но возможен и фекально-оральный путь заражения. Заболевания встречаются в виде спорадических случаев и эпидемических вспышек, преимущественно в детских коллективах. Чаще болеют дети в возрасте от 6 мес до 3—5 лет.

Профилактика

Специфическая профилактика не разработана. Проводятся общепринятые противоэпидемические мероприятия, как и при ОРВИ.

Этиология

В семейство реовирусов объединены 3 рода. Практическое значение имеют 2 рода: собственно реовирусы и ротавирусы.

Реовирусы содержат двунитчатую РНК, вирион имеет диаметр 70–80 нм. Известны 3 серовара реовирусов человека: 1, 2 и 3. Они имеют общий комплемент-связывающий и типоспецифические антигены. Вирусы относительно устойчивы к нагреванию, ультрафиолетовым лучам и обычным дезинфицирующим средствам.

Вирус проникает в клетку посредством эндоцитоза и транспортируется в лизосомы, выходит из клетки при ее гибели. Реовирусы хорошо размножаются в культурах клеток разного происхождения. Цитопатический эффект может проявиться через 2–3 нед.

Патогенез

Вирус размножается в эпителии слизистой оболочки носоглотки и кишечника. Из лимфатических фолликулов вирус попадает в брыжеечные лимфатические узлы, а затем через лимфатическую систему в кровь. У детей реовирусы вызывают катаральное воспаление верхних дыхательных путей или тонкой кишки.

Клиническая картина

Инкубационный период длится от 1 до 7 дней. Заболевание начинается у большинства детей остро, с подъема температуры. Отмечаются головная боль, понижение аппетита, кашель, насморк, могут быть тошнота, рвота. При осмотре наблюдаются гиперемия лица, инъекция сосудов склер, конъюнктивит, гиперемия слизистой оболочки миндалин, дужек, задней стенки глотки,

слизистые выделения из носа. Могут быть увеличены шейные лимфатические узлы, печень и селезенка. У некоторых больных на высоте катаральных явлений появляется кишечный синдром. Дети жалуются на боли в животе, урчание по ходу тонкой кишки.

Заболевание в большинстве случаев протекает легко. Лихорадка длится от 1 до 7 дней.

У детей раннего возраста возможны пневмония, герпангина, серозный менингит, миокардит.

Диагностика

Без лабораторных исследований диагностировать реовирусную инфекцию сложно. Специфическая диагностика основана на выделении вируса из слизи носоглотки, фекалий, спинномозговой жидкости в культуре клеток, а также на установлении нарастания титра специфических антител в парных сыворотках в РТГА.

Дифференциальная диагностика

Реовирусную инфекцию дифференцируют с ОРВИ другой этиологии, энтеровирусными заболеваниями, микоплазменной инфекцией.

Лечение

Симптоматическое. Антибиотики назначают только при возникновении бактериальных осложнений.

Глава 54

Конъюнктивиты и кератиты у детей

Определение

Конъюнктивит — воспалительная реакция конъюнктивы на различные воздействия, характеризующаяся гиперемией и отеком, отделяемым с конъюнктивы, образованием на ней фолликулов или сосочков; конъюнктивит может сопровождаться отеком и зудом век, поражением роговицы со снижением зрения. Конъюнктивиты составляют около 30% всей глазной патологии и 68,1% общего числа воспалительных заболеваний глаз.

Кератиты — группа заболеваний, при которых в результате воспалительного процесса формируется инфильтрат в различных отделах роговицы, происходит уменьшение или потеря прозрачности роговицы и снижение остроты зрения, может возникнуть изъязвление роговицы. На долю кератитов приходится около 5% всей воспалительной глазной патологии. Среди них первое место (до 55–60%) принадлежит герпес-вирусным кератитам. С кератитами связано до 50% стойкого снижения зрения и 60% роговичной слепоты.

Классификация конъюнктивитов

Инфекционные.

- Бактериальные:
  - острый стафилококковый и стрептококковый;
  - пневмококковый;
  - диплобациллярный;
  - острый эпидемический;
  - дифтерийный;
  - гонококковый (гонобленнорея).
- Хламидийные:
  - трахома;
  - хламидийный конъюнктивит взрослых (паратрахома);
  - хламидийный конъюнктивит (офтальмия) новорожденных;
  - эпидемический хламидийный (банный, бассейный) конъюнктивит.
- Вирусные:
  - аденовирусный конъюнктивит (фарингоконъюнктивальная лихорадка);

— эпидемический кератоконъюнктивит;
— эпидемический геморрагический конъюнктивит;
— герпетический конъюнктивит;
— конъюнктивиты при общих вирусных заболеваниях (ветряная оспа, корь, краснуха);
— конъюнктивиты, вызванные вирусом контагиозного моллюска.

Неинфекционные.

- Аллергические:
  — поллинозный (сенной конъюнктивит);
  — весенний катар;
  — крупнопапиллярный конъюнктивит;
  — лекарственный конъюнктивит;
  — инфекционно-аллергический.

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ КОНЪЮНКТИВИТЫ И КЕРАТИТЫ

Коды по МКБ-10

- H10. Конъюнктивит.
  — H10.0. Слизисто-гнойный конъюнктивит.
- H16. Кератит.
  — H16.0. Язва роговицы.
  — H16.2. Кератоконъюнктивит (эпидемический B30.0 + H19.2*).
  — H16.3. Интерстициальный (стромальный) и глубокий кератит.
  — H16.9. Кератит неуточненный.

Острый катаральный конъюнктивит

Возбудители: стафилококки или стрептококки. Острое начало с поражением обоих глаз, склеиванием век по утрам, обильным слизисто-гнойным или гнойным отделяемым, засыхающим в виде корочек на ресницах, гиперемия конъюнктивы век и переходных складок. Нередко возникает краевой кератит.

Язва роговицы, вызванная стафилококком, развивается при хроническом блефарите и конъюнктивите или при попадании инородного тела. Очаг инфильтрации роговицы ограниченный, изъязвляется постепенно, раздражение глаза умеренное, явления ирита обычно слабо выражены.

Пневмококковый конъюнктивит

Возбудитель — *Streptococcus pneumoniae*. Чаще болеют дети 1–3 лет. Инкубационный период 1–2 сут. Острое начало с поражением обоих глаз. Веки отечные, мягкие, выраженная инъекция

конъюнктивы, отек переходной складки, обильное гнойное отделяемое. На конъюнктиве появляются геморрагии и нежные, белесовато-серые пленки. Возможно присоединение поверхностного краевого кератита.

Конъюнктивит и кератит, вызванный синегнойной палочкой

Возбудитель — синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*). Острое бурное развитие с поражением одного глаза. Сильная режущая боль, слезотечение и светобоязнь, выраженный отек век, обильное гнойное отделяемое. Конъюнктива резко гиперемирована, отечная, рыхлая, нередко — хемоз. Быстро возникает кератит роговицы, который может переходить в язву.

Язва роговицы, вызванная синегнойной палочкой, развивается бурно, характерны сильная режущая боль, слезотечение, светобоязнь. Гнойное отделяемое выраженное, как бы фиксировано к поверхности язвы. Быстро развивается ирит, появляется гипопион. Через 2–3 сут язва с гнойным кратерообразным дном может привести к перфорации роговицы.

Гонококковые конъюнктивит и кератит

Коды по МКБ-10

- A54.3. Гонококковая инфекция глаз.
- P39.1. Конъюнктивит и дакриоцистит у новорожденного.

Возбудитель — грамотрицательный диплококк *Neisseria gonorrhoeae*, который заносится в глаз из половых органов руками или инфицированными предметами общего пользования. Источник заражения — больной гонореей человек, путь передачи — контактный.

Характерно быстрое прогрессирование и поражение обоих глаз. Веки отечные, отделяемое обильное, гнойное. Конъюнктива резко гиперемирована, отечная, инфильтрированная, собирается в складки, хемоз конъюнктивы. Кератит развивается в 15–40% случаев, поверхностный, затем с изъязвлением. Язва протекает бурно, быстрое разрушение стромы роговицы может привести к перфорации уже в первые сутки.

Гонобленнорея новорожденных

Конъюнктивит развивается на 2–5-е сутки после рождения с поражением обоих глаз. Веки отечные, плотные, синюшно-багрового цвета, плотно сомкнуты. Характерно густое гнойное отделяемое с примесью крови. Конъюнктива резко гиперемирована, рыхлая, легко кровоточит. Опасное осложнение — поражение роговицы в виде гнойной язвы, которая может закончится перфорацией.

В исходе формируется простое или сращенное бельмо, возникает резкое снижение зрения или слепота.

Лечение бактериальных конъюнктивитов и кератитов

При острых гнойных конъюнктивитах, предположительно вызванных опасными возбудителями (гонококк, синегнойная палочка), лечение начинают немедленно, не ожидая лабораторного подтверждения диагноза, так как задержка на 1–2 дня может привести к развитию язвы роговицы вплоть до ее перфорации. Глаз ребенка с конъюнктивитом не закрывают повязкой.

При остром **стафилококковом конъюнктивите** назначают местные антибактериальные препараты: пиклоксидин, фузидовую кислоту, тобрамицин, левофлоксацин, моксифлоксацин или мирамистин, при неэффективности — глазные капли офлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин 4–5 раз в день, глазную мазь (эритромициновую или офлоксациновую) 2–3 раза в день.

При **гонококковом конъюнктивите** (доказанном или предполагаемом) в первые дни заболевания промывают глаза раствором бензилпенициллина (10 000 ЕД/мл) 4 раза в час, закладывают 1% тетрациклиновую или 0,5% эритромициновую мази каждый час, затем количество процедур постепенно уменьшают до 4 раз в сутки. В тяжелых случаях — инстилляции в глаза 0,3% раствора офлоксацина, ципрофлоксацина, ломефлоксацина или левофлоксацина до 6 раз в сутки. Возможно внутримышечное введение бензилпенициллина, при непереносимости пенициллина назначают цефалоспорины.

При **конъюнктивите, вызванном синегнойной палочкой**, препараты выбора — антибиотики-аминогликозиды: тобрамицин 0,3%, терапевтический эффект повышается при их сочетании с хинолоновыми антибиотиками местно (офлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин или моксифлоксацин) в каплях и мазях в первые 2 дня по 6–8 раз в сутки, затем до 3–4 раз в сутки. При распространении инфекции на роговицу — тобрамицин или гентамицин парабульбарно в инъекциях.

Дополнительно при отеке и выраженном раздражении конъюнктивы добавляют инстилляции антиаллергических или противовоспалительных капель (олопатадин, диклофенак или диклофенаклонг) 2 раза в сутки. При поражении роговицы — стимуляторы регенерации роговицы (таурин, декспантенол, витапос).

ХЛАМИДИЙНЫЕ КОНЪЮНКТИВИТЫ

Хламидии — самостоятельный вид микроорганизмов, проявляющих свойства вирусов и бактерий. Размножаясь в эпителиальных клетках, они образуют скопления в цитоплазме — тельца Гальберштедтера–Провачека.

Коды по МКБ-10

- A74.0 + Хламидийный конъюнктивит (H13.1*).
- P39.1. Конъюнктивит и дакриоцистит у новорожденного.

Хламидийный конъюнктивит взрослых и подростков (паратрахома)

Возбудитель — *Chlamydia trachomatis,* инкубационный период — 10–14 сут.

Часто встречается у подростков 13–15 лет, в связи с передачей половым путем. У девочек в 2–3 раза чаще, чем у мальчиков. Конъюнктивит связан с урогенитальной хламидийной инфекцией, которая может протекать бессимптомно и возникает при попадании на слизистую оболочку глаза инфицированного отделяемого из пораженных хламидиями глаз, урогенитального тракта или с предметов личной гигиены, где хламидии сохраняют свою жизнеспособность в течение суток.

Как правило, поражается один глаз. Начало острое, с выраженным отеком век, птозом верхнего века и сужением глазной щели. Характерны гиперемия, отек и инфильтрация конъюнктивы век и переходных складок, образование крупных рыхлых фолликулов, расположенных правильными рядами в нижнем своде. Умеренное слизисто-гнойное отделяемое затем становится обильным и гнойным. Часто возникают отек, инфильтрация и васкуляризация верхнего лимба. Могут появляться поверхностные, мелкоточечные инфильтраты роговицы. С 3–5-го дня заболевания на стороне поражения развивается безболезненное увеличение предушных лимфатических узлов, в ряде случаев сопровождаемое шумом и болью в ухе, снижением слуха. Из общих проявлений выявляют урогенитальную хламидийную инфекцию.

Хламидийный конъюнктивит новорожденных

Связан с урогенитальной хламидийной инфекцией матери, достигает 40% всех конъюнктивитов новорожденных. Возникает остро на 5–10-й день после родов, преимущественно на одном глазу. Появляется обильное гнойное отделяемое с примесью крови. Выражены отек век, гиперемия и отек конъюнктивы, увеличение сосочков. Воспалительные явления стихают через 1–2 нед. Внеглазные проявления инфекции: пневмонии, отиты, фарингиты, вульвовагиниты, проктиты.

Эпидемический хламидийный конъюнктивит

Заболевание возникает в виде вспышек у посетителей бань, бассейнов и детей 3–5 лет в организованных коллективах. Эпидемический хламидийный конъюнктивит может начаться

остро, подостро или протекать хронически. При осмотре обнаруживают гиперемию, отек, инфильтрацию конъюнктивы, папиллярную гипертрофию, фолликулы в нижнем своде. Безболезненная предушная аденопатия. Все конъюнктивальные проявления проходят (часто без лечения) через 3–4 нед.

Лечение хламидийного конъюнктивита

При обильном гнойном отделяемом — промывание конъюнктивальной полости 2% борной кислотой или нитрофуралом (фурацилином♠). В инстилляциях — пиклоксидин, колистиметат натрия + ролитетрациклин + хлорамфеникол (колбиоцин♠) 6 раз в сутки или глазные мази (эритромициновую или офлоксацина) 4–5 раз в сутки. Инстилляция офтальмоферона повышает эффективность антибиотикотерапии.

При отеке и выраженном раздражении конъюнктивы добавляют инстилляции антиаллергических капель (дифенгидрамин + нафазолин, олопатадин) 2 раза в сутки.

ВИРУСНЫЕ КОНЪЮНКТИВИТЫ

Коды по МКБ-10

- B30.0 + Кератоконъюнктивит, вызванный аденовирусом (H19.2*).
- B30.1 + Конъюнктивит, вызванный аденовирусом (H13.1*).
- B30.2. Вирусный фарингоконъюнктивит.
- B30.3 + Острый эпидемический геморрагический конъюнктивит (энтеровирусный; H13.1*).
- B30.8 + Другой вирусный конъюнктивит (H13.1*).
- B30.9. Вирусный конъюнктивит неуточненный.
- H16. Кератит.
- H16.0. Язва роговицы.
- H16.1. Другие поверхностные кератиты без конъюнктивита.
- H16.2. Кератоконъюнктивит (эпидемический B30.0+ H19.2*).
- H16.3. Интерстициальный (стромальный) и глубокий кератит.
- H16.4. Неоваскуляризация роговицы.
- H16.9. Кератит неуточненный.
- H19.1* Кератит, обусловленный вирусом простого герпеса, и кератоконъюнктивит (B00.5+).

Аденовирусы вызывают две клинические формы заболевания глаз: аденовирусный конъюнктивит (фарингоконъюнктивальная лихорадка) и эпидемический кератоконъюнктивит (протекает более тяжело и сопровождается поражением роговицы). У детей чаще возникает фарингоконъюнктивальная лихорадка, реже — эпидемический кератоконъюнктивит.

Аденовирусный конъюнктивит (фарингоконъюнктивальная лихорадка)

Заболевание высоко контагиозно, передается воздушно-капельным и контактным путями. Болеют в основном дети дошкольного и младшего школьного возраста в коллективах. Конъюнктивиту предшествует клиническая картина острого катара верхних дыхательных путей с явлениями фарингита, ринита, трахеита, бронхита, отита, диспепсии, повышением температуры тела до 38–39 °С.

Инкубационный период — 3–10 дней. Поражается оба глаза с интервалом в 1–3 дня. Характерны светобоязнь, слезотечение, отек и гиперемия кожи век, умеренная гиперемия и инфильтрация конъюнктивы, скудное серозно-слизистое отделяемое, небольшие фолликулы, особенно в области переходных складок, точечные кровоизлияния. Реже образуются точечные субэпителиальные инфильтраты роговицы, исчезающие без следа. У детей могут образовываться нежные серовато-белые пленки, при снятии обнажающие кровоточащую поверхность конъюнктивы. Увеличены и болезнены предушные лимфоузлы. Длится не более 10–14 дней.

Эпидемический кератоконъюнктивит

Отличается высокой контагиозностью, распространяется контактным, реже — воздушно-капельным путем. Часто заражение происходит в медицинских учреждениях. Длительность инкубационного периода 4–10 дней.

Начало острое с поражением обоих глаз. На фоне умеренных респираторных проявлений почти у всех больных отмечают увеличение и болезненность околоушных лимфатических узлов. Течение тяжелое: часто формируются пленки на конъюнктиве, кровоизлияния. На 5–9-е сутки от начала заболевания на роговице возникают точечные субэпителиальные (монетовидные) инфильтраты, приводящие к снижению зрения. На их месте формируются стойкие помутнения роговицы. Длительность заразного периода 14 дней, заболевания — 1–1,5 мес.

Эпидемический геморрагический конъюнктивит

У детей встречается реже, чем у взрослых. Возбудитель — энтеровирус-70, передается контактным путем; отличается высокой контагиозностью, распространяется по «взрывному типу», инкубационный период короткий (12–48 ч).

Отек век, хемоз и инфильтрация конъюнктивы, единичные небольшие фолликулы на нижней переходной складке, умеренное слизистое или слизисто-гнойное отделяемое. Характерны кровоизлияния в ткань конъюнктивы и под нее. Чувствительность

роговицы снижена, иногда возникают точечные субэпителиальные инфильтраты, быстро и бесследно исчезающие через несколько дней. Предушные лимфоузлы увеличены и болезнены. Длительность заболевания — 8–12 дней, заканчивается выздоровлением.

Лечение вирусных конъюнктивитов

Аденовирусный конъюнктивит

- Интерфероны (офтальмоферон♠) в инстилляциях от 6–10 раз в сутки в остром периоде до 2–3 раз в день по мере стихания остроты воспаления.
- Антисептические и антибактериальные средства для профилактики вторичной инфекции (пиклоксидин, фузидовая кислота), левофлоксацин, моксифлоксацин или мирамистин).
- Противовоспалительные (диклофенак, диклофенаклонг♠), противоаллергические (кетотифен, кромоглициевая кислота) и другие препараты.
- Слезозамещающие средства (гипромеллозадекстран или гиалуронат натрия) 2–4 раза в сутки (при недостаточности слезной жидкости).

Эпидемический кератоконъюнктивит и эпидемический геморрагический конъюнктивит

К местному лечению, аналогичному лечению аденовирусного конъюнктивита, при роговичных высыпаниях или образовании пленок необходимо добавить:

- ГК (дексаметазон) 2 раза в сутки;
- препараты, стимулирующие регенерацию роговицы (таурин, декспантенол), 2 раза в сутки;
- слезозамещающие препараты (гипромеллозадекстран, гиалуронат натрия).

Герпетические кератоконъюнктивиты и кератиты

Первичный герпетический кератоконъюнктивит

Развивается в первые 5 лет жизни ребенка после первичного инфицирования вирусом простого герпеса. Заболевание чаще одностороннее, с длительным и вялым течением, склонно к рецидивам. Проявляется в виде катарального или фолликулярного конъюнктивита, реже — везикулярно-язвенного. Отделяемое незначительное, слизистое. Характерны рецидивирующие высыпания герпетических пузырьков с последующим образованием эрозий или язв на конъюнктиве и крае века, прикрытых нежными пленками, с обратным развитием без рубцевания. Возможны

тяжелые системные проявления герпетической инфекции, например энцефалит.

Герпетические кератиты

Развиваются после переохлаждения, лихорадочных состояний. Поражается один глаз, снижается чувствительность роговицы. Характерна медленная регенерация изъязвленных очагов, слабая тенденция к васкуляризации, склонность к рецидивам.

Герпетический кератит эпителиальный

По виду везикулезный, звездчатый, точечный, древовидный, древовидный с поражением стромы, картообразный. Формируются эпителиальные помутнения или мелкие везикулы. Сливаясь, пузырьки и инфильтраты образуют своеобразную фигуру ветки дерева.

Герпетический кератит стромальный

Герпетический кератит стромальный распространен несколько меньше, но его относят к более тяжелой патологии. При отсутствии изъязвлений он может быть очаговым, с локализацией одного или нескольких очагов в поверхностных или средних слоях стромы роговицы. При стромальных кератитах почти всегда возникает воспалительный процесс сосудистого тракта с появлением преципитатов, складок десцеметовой оболочки.

Дисковидный кератит

Для дисковидного кератита характерно образование округлого инфильтрата в средних слоях стромы в центральной зоне роговицы. Характерно наличие преципитатов (иногда они плохо видны из-за отека роговицы) и быстрого эффекта от применения ГК.

Герпетическая язва роговицы

Герпетическая язва роговицы может быть исходом любой формы офтальмогерпеса. Характерно вялое течение, снижение или отсутствие чувствительности роговицы, изредка боли. При присоединении бактериальной или грибковой инфекции язва бурно прогрессирует, углубляется, вплоть до перфорации роговицы. В таком случае исходом могут быть формирование сращенного бельма с выпавшей радужной оболочкой или проникновение инфекции внутрь, эндофтальмит или панофтальмит с последующей гибелью глаза.

Герпетический кератоувеит

При герпетическом кератоувеите существуют явления кератита (с изъязвлением или без него), но преобладают признаки поражения сосудистого тракта. Характерно наличие инфильтратов в различных слоях стромы роговицы, глубокие складки десцеметовой оболочки, преципитаты, экссудат в передней камере, новообразованные сосуды в радужной оболочке, задние синехии. Нередко

развиваются буллезные изменения эпителия, частое повышение внутриглазного давления в остром периоде заболевания.

Лечение герпетического кератоконъюнктивита и кератита

- Противогерпетические препараты (ацикловир в виде глазной мази 5 раз в первые дни и 3–4 раза в последующем), или интерфероны (офтальмоферон♠), или их сочетание 6–8 раз в сутки.
- Противоаллергические (олопатадин) 2 раза в день и противовоспалительные препараты (диклофенак, диклофенаклонг♠, индометацин) 2 раза в день местно.

При герпетических кератитах дополнительно:

- мидриатики (атропин);
- стимуляторы регенерации роговицы (таурин, декспантенол 2 раза в сутки);
- слезозамещающие препараты (гипромеллозадекстран 3–4 раза в сутки, гиалуронат натрия 2 раза в сутки).

Для профилактики вторичной бактериальной инфекции — пиклоксидин или мирамистин 2–3 раза в сутки.

При выраженном отеке роговицы и глазной гипертензии применяют:

- бетаксолол (бетоптик♠), капли глазные 2 раза в сутки;
- бринзоламид (азопт♠), капли глазные 2 раза в сутки.

Местное применение ГК необходимо при стромальном кератите и противопоказано при кератитах с изъязвлением роговицы. Возможно их использование после эпителизации роговицы для ускорения резорбции инфильтрации и формирования более нежных помутнений роговицы. Безопаснее начинать инстилляции с низких концентраций дексаметазона (0,01–0,05%), которые готовят *ex tempore*, или добавлять препарат при парабульбарных инъекциях.

В зависимости от остроты и тяжести процесса также применяют системные противовирусные препараты (ацикловир, валацикловир) в таблетках и для внутривенного введения, системные антигистаминные препараты.

Конъюнктивит, вызванный вирусом контагиозного моллюска

Возбудителя относят к дерматотропным поксвирусам. Контагиозный моллюск поражает различные участки кожи, в том числе лица и век. Путь передачи контактно-бытовой.

На коже возникают одиночные или множественные узелки величиной с булавочную головку. Узелки плотные, с перламутровым блеском, безболезненные, с углублением-«пупочком» в центре и белесоватым творожистым содержимым. Присоединяются

симптомы блефарита и фолликулярного конъюнктивита, не поддающегося лечению без удаления моллюска.

Лечение

Проводят выскабливание или диатермокоагуляцию кожных узелков с последующим тушированием 1–2% спиртовым раствором бриллиантового зеленого.

Конъюнктивиты при ветряной оспе, кори, краснухе

Код по МКБ-10

- H13.1* Острый конъюнктивит при болезнях, классифицированных в других рубриках.
- H13.2* Конъюнктивит при болезнях, классифицированных в других рубриках.
- H19.2* Кератиты и кератоконъюнктивит при других инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках.
- H19.3* Кератит и кератоконъюнктивит при болезнях, классифицированных в других рубриках.
- H19.8* Другие поражения склеры и роговицы при болезнях, классифицированных в других рубриках.

Поражение глаз происходит у детей на фоне общего вирусного заболевания. Путь передачи — воздушно-капельный, источник — больной человек.

Ветряная оспа

Возбудитель — вирус *Varicella Herpes zoster*. На фоне резкого повышения температуры и пятнисто-везикулезной кожной сыпи на лице и на веках возникают светобоязнь и слезотечение, гиперемия конъюнктивы и пузырьковые высыпания на конъюнктиве век. Пузырьки изъязвляются с образованием мелких рубчиков. Отделяемое в конъюнктивальной полости умеренное, слизистое, затем гнойное. Присоединяющийся кератит носит поверхностный точечный характер. Процесс в целом доброкачественный.

Коревой конъюнктивит

Вызывают парамиксовирусы (рода *Morbillivirus*), путь передачи — воздушно-капельный. На фоне катара верхних дыхательных путей, повышения температуры тела, на слизистой оболочке щек, конъюнктиве век возникают белые пятна, окруженные красным ободком (пятна Бельского–Филатова–Коплика): предвестники мелкопапулезной сыпи на коже. Клиническую картину конъюнктивита, иногда протекающего с резкой светобоязнью, блефароспазмом и отеком век, дополняет эпителиальный кератит с эрозиями роговицы. При адекватном лечении прогноз благоприятный.

Краснуха

Вызывает вирус семейства *Togaviridae*. На фоне общих клинических проявлений (катар верхних дыхательных путей, генерализованная и болезненная лимфоаденопатия, небольшое повышение температуры тела, мелкая сыпь в виде бледно-розовых пятен) возникают катаральный конъюнктивит и поверхностный кератит. Исход заболевания благоприятный.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ КОНЪЮНКТИВИТЫ

Аллергический конъюнктивит — воспалительная реакция конъюнктивы, возникающая при повышенной, генетически заложенной чувствительности организма к тому или иному аллергену. Конъюнктива — наиболее частая локализация аллергической реакции со стороны органа зрения (до 90% всех аллергозов). Аллергические конъюнктивиты часто сочетаются с другими аллергическими заболеваниями (БА, АР, атопический дерматит).

Коды по МКБ-10

- H10. Конъюнктивит.
- H10.0. Слизисто-гнойный конъюнктивит.
- H10.1. Острый атопический конъюнктивит.
- H10.2. Другие острые конъюнктивиты.
- H10.3. Острый конъюнктивит неуточненный.
- H10.4. Хронический конъюнктивит.
- H10.5. Блефароконъюнктивит.
- H10.8. Другие конъюнктивиты.

Поллинозный (сенной) конъюнктивит

Поллинозный конъюнктивит — сезонное аллергическое заболевание глаз, вызываемое пыльцой в период цветения трав, злаковых, деревьев. Воспаление слизистой оболочки глаз может сочетаться с поражением верхних дыхательных путей, кожи, ЖКТ, различных отделов нервной системы или других органов.

Характерно острое начало. На фоне выраженного нестерпимого зуда возникают отек кожи и гиперемия краев век, выраженный отек конъюнктивы, вплоть до развития хемоза; в конъюнктивальной полости появляется прозрачное, слизистое, густое липкое отделяемое; на конъюнктиве верхнего века отмечают диффузную сосочковую гипертрофию. В роговице могут возникать единичные или множественные краевые поверхностные инфильтраты, склонные к изъязвлению. Возможна диффузная эпителиопатия.

Весенний катар

Возникает у детей в возрасте 5–12 лет (чаще у мальчиков) и имеет хроническое, упорное течение с обострениями в солнечное

время года. Характерны жалобы на зрительное утомление, чувство инородного тела и сильный зуд. Выделяют конъюнктивальную, лимбальную и смешанную формы заболевания.

Характерны сосочковые разрастания на конъюнктиве хряща верхнего века, уплощенные, средние и крупные в виде «булыжной мостовой». Конъюнктива утолщена, молочно-бледная, матовая, с липким, вязким слизистым отделяемым.

В области лимба разрастание желатиноподобного валика желтого или розово-серого цвета. Поверхность его неровная, блестящая с выступающими белыми точками (пятна Трантаса).

При смешанной форме характерно одновременное поражение тарзальной конъюнктивы и зоны лимба. Поражение роговицы происходит на фоне тяжелых изменений конъюнктивы верхнего века: эпителиопатия, эрозия, щитовидная язва роговицы, гиперкератоз.

Лекарственный конъюнктивит

Заболевание может возникнуть остро или подостро, наиболее часто (в 90% случаев) лекарственный конъюнктивит возникает при длительном применении ЛС (несколько дней или недель). Аллергическая реакция может развиться как на сам препарат, так и на консервант глазных капель.

Лечение

Основа лечения — устранение аллергена или отмена лекарственного препарата, вызвавшего аллергическую реакцию.

- Противоаллергические капли:
  - дифенгидраминнафазолин 2 раза в день не более 7–10 сут (комбинированные препараты при острой аллергической реакции);
  - препараты кетотифена, олопатадина или кромоглициевой кислоты 2 раза в день, при необходимости длительными курсами от 3–4 нед до 2 мес (после купирования острой или при подострой, хронической реакции);
  - офтальмоферон♠, содержащий диенгидрамин, применяют при аллергических и инфекционно-аллергических конъюнктивитах 2–3 раза в день.
- НПВП (индометацин, диклофенак) 1–2 раза в день.
- Местные ГК (0,1% раствор дексаметазона и др.) — обязательный компонент при весеннем кератоконъюнктивите. Учитывая, что при длительном лечении глюкокортикоидами возможно развитие побочных эффектов, необходимо использовать более низкие концентрации дексаметазона (0,001–0,01–0,05%), которые готовят *ex tempore*.
- Мази с глюкокортикоидами на края век — преднизолон, гидрокортизон (в случае вовлечения век и сопутствующего блефарита).

- Стимуляторы регенерации роговицы (таурин, декспантенол 2 раза в сутки) и слезозамещающие препараты (гипромеллозадекстран 3–4 раза в сутки, гиалуронат натрия 2 раза в день) при роговичных поражениях.
- Системное десенсибилизирующее лечение — лоратадин: детям старше 12 лет по 10 мг 1 раз в сутки, детям 2–12 лет по 5 мг 1 раз в сутки. При длительных курсах смена антигистаминного препарата 1 раз в 10 дней.

Наиболее эффективный метод лечения тяжелых поллинозов — специфическая гипосенсибилизация пыльцевыми аллергенами, которую проводят вне периода обострения заболевания.

Диагностика

Диагностика конъюнктивитов

Для диагностики бактериального конъюнктивита и рационального выбора антимикробного лечения проводят необходимые исследования:

- бактериоскопию мазков с конъюнктивы с окрашиванием по Граму (выявление внутриклеточных грамотрицательных диплококков подтверждает диагноз гонококкового конъюнктивита) или Романовскому–Гимзе (для выявления эозинофилов и цитоплазматических включений хламидий, так называемых телец Провачека–Гальберштедтера);
- бактериологическое исследование — посев отделяемого из глаз на питательные среды и определение чувствительности к антибиотикам;
- цитологическое исследование соскоба с конъюнктивы (для бактериальных конъюнктивитов характерно большое количество нейтрофилов, отсутствие изменений эпителиальных клеток);
- иммунологическое и серологическое исследования для выявления антител к бактериальным аллергенам.

Диагностика кератитов

- Мазок с конъюнктивы, окраска метиленовым синим и по Граму.
- Посев с конъюнктивы на питательные среды.
- Соскоб платиновой петлей с язвенной поверхности и краев язвы. Микроскопия материала соскоба, нанесенного на предметное стекло, или высев материала на элективные питательные среды дает наиболее результативный анализ в дифференциальной диагностике с грибами и амебами.
- Мазок-отпечаток с язвы роговицы берут при глубоких язвах роговой оболочки.
- Иммунофлуоресцентное исследование соскобов с конъюнктивы для выявления вируса простого герпеса и аденовирусов.

Дифференциальная диагностика

Необходимо дифференцировать конъюнктивит от следующих заболеваний:

- кератит;
- ирит;
- эписклерит;
- приступ глаукомы.

Прогноз

- Конъюнктивит, вызываемый синегнойной палочкой и гонококком, часто приводит к изъязвлению роговицы, ее перфорации и потере глаза.
- При эпидемическом кератоконъюнктивите возможно поражение роговицы с формированием монетовидных помутнений, снижающих остроту зрения.
- При весеннем кератоконъюнктивите с поражением роговицы (щитовидная язва роговицы, гиперкератоз) возможно стойкое снижение остроты зрения.
- При других бактериальных конъюнктивитах прогноз, как правило, благоприятный.

Глава 55

Неотложные состояния при инфекционных заболеваниях

ОСТРЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ, МЕНИНГИТ И МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ

Менингоэнцефалит — воспаление вещества головного мозга и/или мозговых оболочек, обусловленное инфекционным процессом или инвазией микроорганизмов.

Этиология

Наиболее частым возбудителем вирусного менингита у детей служат энтеровирусы (до 75% случаев). Бактериальные менингиты вызывают преимущественно *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Group B streptococcus*, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae* типа *b*. Причиной возникновения вторичных бактериальных менингитов у детей чаще служат пневмококки, а также осложнения таких состояний, как фурункул в области лица, гнойный отит, тромбоз кавернозного и верхнего продольного синуса, сепсис, гнойный синусит, пневмония, остеомиелит.

Клиническая картина

Ведущие симптомы при энцефалите и менингите у детей — угнетение сознания вплоть до его потери, повышенная нервно-рефлекторная возбудимость, судорожные припадки, лихорадка, менингеальные признаки. Тяжелый энцефалит может сопровождаться обширными инфильтратами, диффузным отеком головного мозга с венозным застоем и повышением внутричерепного давления, что приводит к дислокации структур головного мозга.

Лечение

Неотложные медицинские мероприятия.

- При развитии комы и признаках гиповентиляции выполняют экстренную интубацию, искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), 50% O_2, при данных о повышении внутричерепного давления — в режиме гипервентиляции.

- Для купирования судорог — диазепам (седуксен♠) или мидазолам.
- При температуре тела более 38,5 °С — парентеральное введение метамизола натрия.
- Винпоцетин (кавинтон♠) и/или пентоксифиллин (трентал♠), ингибиторы протеолитических ферментов внутривенно капельно.
- Купирование отека головного мозга — дексаметазон, маннитол, далее фуросемид (лазикс♠), магния сульфат.
- До определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам при гнойных менингитах назначают бензилпенициллины и/или цефалоспорины III поколения. При менингококковом инфекционно-токсическом шоке антибиотики на догоспитальном этапе рекомендуют не применять до стабилизации параметров гемодинамики.
- Возможно использование гентамицина (но не в качестве монотерапии), а при анаэробной инфекции — метронидазола.
- При энцефалите:
  — герпетическом — ацикловир;
  — клещевом — иммуноглобулин против клещевого энцефалита и рибонуклеазу до нормализации температуры тела;
  — гриппозном — римантадин (ремантадин♠).

НЕЙРОТОКСИКОЗ (ТОКСИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ)

Нейротоксикоз представляет остро текущую реакцию детского организма на внедрение в сосудистое русло микробных и/или вирусных токсинов, способствующих мобилизации биологически активных веществ, совместно повреждающих эндотелий сосудов и приводящих к развитию токсического отека мозга, гипертермии, судорог и нейрогенного нарушения функций сердца и легких.

Клиническая картина

К ведущим клиническим проявлениям нейротоксикоза относят гипертермический, вентиляционный, судорожный синдром и нейрогенную тахикардию. Нейротоксикоз 1 стадии характеризуется у детей двигательным беспокойством, высокой температурой тела, кратковременными судорогами. Сознание у детей нарушено незначительно. Признаки менингизма не выражены. Нейротоксикоз 2 стадии сопровождается гипертермией, торпидной к действию антипиретических средств, угнетением сознания до степени сомноленции или сопора. Диагностируют отчетливые общемозговые (рвота, головная боль) и менингеальные (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига и Брудзинского) признаки. Возможны приступы судорог. Отмечают тахипноэ и

тахикардию (до 200/мин), умеренное повышение или понижение систолического АД. Характерны стойкая бледность с локальным цианозом, акроцианозом, пастозностью в области бедер и передней брюшной стенки, метеоризм. Олигурия менее 1 мл/кг в час. При нейротоксикозе 3 стадии приступы судорог сопровождаются нарушением дыхания и сердечной деятельности. Температура тела может снизиться до субнормальных цифр. Отмечают резкую бледность или диффузный цианоз кожного покрова, положительный симптом «белого пятна». Менингеальные признаки могут исчезать. Сознание нарушено до степени сопора или комы. Мышечная гипотония, адинамия. Тахикардия с признаками коронарной недостаточности или брадикардия. Снижение систолического и диастолического АД. Парез кишечника 2–3 стадии. Снижение диуреза до степени анурии. Возникает кровоточивость мест инъекций, желудочное кровотечение, что отражает развитие ДВС-синдрома. Типичны гипоксемия, гиперкапния, метаболический ацидоз.

Диагностика

Диагноз нейротоксикоза устанавливают только у детей раннего возраста. В терминальной стадии нейротоксикоза и инфекционно-токсического шока клинические их проявления могут быть весьма схожи. Однако при сборе анамнеза болезни можно обнаружить, что это критическое состояние развилось определенным, диагностически значимым путем.

Лечение

Неотложные медицинские мероприятия.

- На догоспитальном этапе лечение направлено на борьбу с ведущим жизнеугрожаемым синдромом.
- Вводят нейролептические [прометазин (пипольфен♠), дроперидол] и жаропонижающие препараты (парацетамол, реже метамизол натрия) в сочетании с физическими методами охлаждения, ГК (гидрокортизон, преднизолон или дексаметазон при отеке головного мозга).
- 40–60% кислородотерапия или гипербарическая оксигенация.
- Антиоксиданты — витамин Е (альфа-токоферола ацетат♠), фосфолипиды (эссенциале форте Н♠), димефосфон♠ и др., антигипоксанты (ГОМК, барбитураты).
- При отсутствии судорог ребенку могут быть назначены препараты ноотропилового ряда.
- При отеке головного мозга — маннитол, фуросемид (лазикс♠), магния сульфат. При стабилизации состояния можно применять ацетазоламид (диакарб♠). В клеточную фазу отека

мозга (синдром набухания мозга) показано применение коллоидных препаратов (альбумин человека).

- Для снятия судорожного статуса помимо бензодиазепинов (диазепам, лоразепам, мидазолам) используют барбитураты короткого действия — 1% раствор гексобарбитала (гексенала♠), тиопентала натрия. Препараты вводят внутривенно со скоростью, не превышающей 1 мл/мин (угроза коллапса), до достижения 3-й стадии наркоза (резкое сужение зрачков, вялый роговичный рефлекс, глазные яблоки по средней линии). После струйного применения препаратов их можно вводить внутривенно капельно в течение 1–2 ч. При угрозе остановки дыхания на фоне некупируемых судорог и необходимости срочной интубации больного с целью перевода его на ИВЛ применяют миорелаксанты короткого действия [суксаметония йодид (дитилин♠), пипекурония бромид (ардуан♠)], атропин и вводный наркоз с использованием ингаляционных или внутривенных анестетиков.
- Лечение нейрогенной тахикардии следует начинать с нейровегетативной блокады и введения натрия оксибутирата. При недостаточном эффекте внутривенно струйно вводят трифосаденин (натрия аденозинтрифосфат♠) с возможным повторением через 2–5 мин. Эффективны верапамил (изоптин♠, финоптин♠) или пропранолол (обзидан♠). Далее назначают сердечные гликозиды (дигоксин).
- Лечение гипервентиляционного синдрома начинают с проведения нейровегетативной блокады. Для улучшения легочной гемодинамики применяют декстран (реополиглюкин♠), дипиридамол (курантил♠), пентоксифиллин (трентал♠), гепарин натрия.
- При тяжелом нейротоксикозе эффективно используют внутривенно иммуноглобулин человека нормальный (пентаглобин♠, интраглобин♠, октагам♠ и др.).

ТОКСИКОЗ С ЭКСИКОЗОМ (ДЕГИДРАТАЦИЯ)

Токсикоз с эксикозом возникает у детей раннего возраста и обусловлен:

- значительными некомпенсированными потерями жидкости с рвотой и патологическим стулом;
- ухудшением центральной и периферической гемодинамики;
- патологическими изменениями всех видов обмена веществ;
- накоплением в клетках и межклеточном пространстве токсических метаболитов и их вторичным воздействием на органы и ткани больных.

Как и нейротоксикоз, токсикоз с эксикозом служит не осложнением основного заболевания, а характеризует степень его тяжести.

Клиническая картина

При развитии токсикоза с эксикозом на первый план выступают признаки обезвоживания, нарушения нервной деятельности и сердечно-сосудистой системы.

Дегидратация 1-й степени. Поведение детей характеризуется общим возбуждением, которое сменяется вялостью. Эмоциональный статус угнетен умеренно. Характерны сухость слизистых оболочек и кожи, небольшое западение большого родничка, глазных яблок. Потеря массы тела не превышает 5%. Кожа ребенка бледная. Тургор тканей снижен незначительно, складка кожи достаточно упругая, расправляется относительно быстро. Тоны сердца не изменены. Пульс ритмичный, хорошего наполнения, может превышать норму на 20–30 ударов/мин. Центральное венозное давление снижено умеренно. АД в пределах нормы или слегка повышено. Возможна небольшая гипервентиляция. В большинстве случаев уровень натрия и осмотическое давление в плазме крови в пределах нормы. Сгущение крови умеренное (гематокрит на 0,05–0,08 л/л превышает норму). Имеется тенденция к гиперкоагуляции крови.

Дегидратация 2-й степени. Поведение детей характеризуется резкой вялостью. Сознание угнетено до степени сомноленции или поверхностного сопора. Аппетит значительно снижен, вплоть до анорексии. Часто отмечают значительную жажду. Симптомы эксикоза выражены ярко: сухость кожи и слизистых оболочек, отчетливое западение большого родничка и глазных яблок. Потеря массы тела в пределах 6–10%. Кожа резко бледная с наличием стойкой «мраморности», акроцианоза. Дистальные отделы рук и ног холодные на ощупь. Тургор тканей снижен, возможна их пастозность, складка расправляется замедленно. Тоны сердца приглушены, наблюдают тахикардию, пульс превышает возрастную норму на 30–50 ударов/мин. Центральное венозное давление отрицательное, АД повышено или умеренно понижено. Тахипноэ. Метеоризм 1 степени или западение живота. Олигурия. Гематокрит резко повышен (на 0,08–0,15 л/л превышает норму). Гиперкоагуляция явная или скрытая. Концентрация натрия может изменяться в любую сторону или быть в пределах нормы. Осмолярность плазмы достигает 300–310 мосм/л.

Дегидратация 3-й степени. Дети адинамичны и безучастны к окружающему. Типичны сопор или кома, чаще в терминальной стадии болезни. Возможны гипокальциемические судороги. Симптомы обезвоживания выражены резко. Потеря массы тела превышает 10%. Центральное венозное давление отрицательное, систолическое АД отчетливо снижено. В легких прослушивают влажные, преимущественно мелкие хрипы, возможно обнаружение участков гиповентиляции. Анорексия, жажды нет. Перистальтика кишечника может быть угнетена с развитием его пареза. Типичны гипонатри- и гипокалиемия, но осмолярность

плазмы почти всегда выше 300 мосм/л. Гематокрит изменяется, однако его величины не всегда отражают степень гемоконцентрации из-за нередкой для этих больных анемии. Гипокоагуляция крови. Анурия длительностью более 4–6 ч.

Различают изо-, гипо- и гипертонический тип дегидратации.

При **изотонической дегидратации**, несмотря на дефицит в организме детей воды и солей, концентрация натрия в плазме крови остается в пределах нормы (135–145 ммоль/л). Снижается объем плазмы и внеклеточный объем. Сохраняется в пределах нормы внутриклеточный объем жидкости. **Гипотоническая дегидратация** развивается при потере ионов натрия, калия и воды с рвотными массами и патологическим стулом при диарее. Внутриклеточная гипотония и увеличение внутриклеточного объема жидкости обусловлены притоком внутрь клеток воды вслед за ионами натрия. **Гипертоническая дегидратация** возникает в случае больших потерь воды, что наблюдают при увеличении неощутимых (перспирационных) ее потерь при одышке или высокой температуре окружающей среды. Уменьшается объем внеклеточного и внутриклеточного сектора за счет повышения осмолярности внеклеточной жидкости.

Лечение

Неотложные медицинские мероприятия.

- Регидратационное лечение больных с легкой и средней степенью тяжести обезвоживания при острых кишечных инфекциях можно проводить исключительно путем введения внутрь глюкозо-солевого раствора ВОЗ (глюкосолан♠, регидрон♠ и др). При секреторном варианте диареи у детей более целесообразно использовать регидрон♠.

Первичная регидратация направлена на коррекцию водно-солевого дефицита, присутствующего в момент начала лечения. Ее проводят в первые часы заболевания: при легкой степени обезвоживания — в первые 4 ч, при средней — 6 ч.

Грудным детям раствор ВОЗ следует давать пить небольшими порциями из рожка или по 2–3 чайные ложки через каждые 3–5 мин, но в дозе не более 100 мл в течение каждых 30 мин регидратации. Детям старшего возраста дают пить из кружки или по 1–2 столовых ложки с интервалом 3–5 мин. Большие порции воды могут спровоцировать рвоту. Жидкость можно восполнять путем непрерывного введения ее через стерильный тонкий желудочный зонд.

Поддерживающая регидратация направлена на возмещение продолжаемых потерь воды и солей. Ее проводят вплоть до прекращения диарейного синдрома: больному за каждые последующие 6–12 ч вводят столько раствора, сколько он потерял жидкости за предшествующий период времени.

- Для проведения инфузионной терапии применяют 10% раствор глюкозы♠, ацесоль♠, трисоль♠, а также раствор Рингера♠.

Рекомендуют в первые 6–12–24 ч активной регидратации пользоваться расчетной формулой:

ОЖ = ДВО + ТПП,

где ОЖ — суточная потребность в воде, ДВО — дефицит внеклеточного объема, ТПП — патологические потери жидкости.

После ликвидации нарушений гемодинамики и стабилизации массы тела (обычно через 12–24 ч) расчет суточной потребности в воде проводят по формуле:

ОЖ = ФП + ДВО + ТПП.

После ликвидации дефицита внеклеточного объема (редко быстрей чем за 48 ч) расчет производят по формуле:

ОЖ = ФП + ТПП.

После прекращения патологических потерь — по формуле:

ОЖ = ФП.

Для поддержания водного баланса или прибавляя к этому объему дополнительно по 30–50 мл/кг с целью дезинтоксикации (при ее наличии):

ОЖ = ФП + (объем диуреза).

Все расчеты необходимо производить на фактический вес больного.

При дегидратации 1-й степени объем внутривенно вводимой жидкости не должен превышать 1/3 ОЖ, при 2-й степени — 1/2 ОЖ, при 3-й степени — 2/3 ОЖ. Остальную жидкость вводят внутрь в виде воды, раствора ВОЗ (регидрон♠, глюкосолан♠), отваров изюма, кураги, моркови и пищи в объеме, зависящем от возраста больных, степени тяжести болезни и толерантности их ЖКТ. Ликвидацию обезвоживания проводят в течение от 1-х суток до 3–7-х суток и более (3-я степень).

При отсутствии точных сведений о динамике массы тела ребенка можно определить ДВО в зависимости от степени дегидратации: при 1-й степени он составляет 30–50 мл/кг, при 2-й — 60–90 мл/кг, при 3-й — 100–120 мл/кг.

Учет патологических потерь жидкости (ТПП) производят при наличии продолжаемых рвоты и поноса, а также развитии у больных длительно сохраняемого метеоризма 2-й или 3-й степени. Качественный состав инфузионной жидкости определяют, в первую очередь, соотношением количества растворов, содержащих соль натрия и глюкозу. При лечении большинства детей грудного и раннего возраста, больных острыми кишечными инфекциями, оно составляет 1:1 или 1:1,5.

Общепринятым, особенно при наличии у ребенка признаков шока, считают более быстрое введение жидкости в первые часы регидратации, когда ее следует вводить в дозе до 10–15 мл/кг

за первый час лечения. В большинстве случаев эксикоза 1-й и 2-й степени за первые 6–8 ч регидратации целесообразно вводить ребенку (вместе с питанием) объем жидкости, приблизительно равный его исходному ДВО.

Основным критерием адекватной регидратации у детей с токсикозом с эксикозом считают наличие постоянного мочеотделения в объеме не менее 1 мл/кг в час и прибавку массы тела в течение суток в пределах 1–2% ее исходной величины.

- Этиотропным лечением детей с токсикозами считают применение гипериммунных иммуноглобулинов, сывороток, плазмы. При кишечных инфекциях можно применять внутрь поливалентные бактериофаги, комплексные иммуноглобулиновые препараты (КИПы), кипфероны, лизоцим, лактоглобулины направленного действия. Кроме широко известных плазмы крови человека, иммуноглобулина человека противостафилококкового и иммуноглобулина человека противодифтерийного, в настоящее время с успехом применяют плазму антименингококковую, противопротейную, антиэшерихиозную и др., титрованные с помощью возбудителей или их токсинов.
- Экстракорпоральную детоксикацию считают целесообразной у больных с тяжелой токсемией, угрозой развития полиорганной недостаточности. Чаще всего используют гемосорбцию, плазмаферез или объемное замещение плазмы, гемодиализ и реже — ультрафиолетовое и лазерное облучение крови.
- При парезе кишечника необходимо проведение декомпрессии ЖКТ (промывание и дренаж желудка, введение газоотводной трубки). Это осуществляют длительно, в течение 24–48 ч до восстановления пассажа пищи. Желудочный зонд лучше вводить ребенку через нос. Желудок промывают раствором Рингера♠ или другим солевым раствором (1–2% раствор натрия гидрокарбоната). Зонд оставляют открытым и опускают вниз (ниже спины ребенка) для создания эффективного дренажа желудочного содержимого. Газоотводную трубку должны вводить детям в сигмовидную кишку, т.е. не меньше чем на глубину 10–12 см, при этом проводят массаж передней брюшной стенки ребенка.
- Восстановление электролитного баланса — внутривенное капельное введение калия хлорида в дозе 3–5 ммоль/кг в сутки и более (при наличии диуреза) под контролем его показателей в крови. Препарат вводят в растворах глюкозы♠ при условии, чтобы его конечная концентрация не превышала 1%. Для устранения гипонатриемии у детей с парезом кишечника 3 степени применяют сбалансированные солевые растворы (раствор Рингера♠). Обязательной процедурой при лечении пареза кишечника у детей служит нейровегетативная блокада [дроперидол, диазепам (седуксен♠), диазепам (реланиум♠)].

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Адренархе 692
Алопеция 227
Анемия 76
  гемолитическая
    приобретенная 112
      аутоиммунная 113
      лекарственная 119
      токсическая 119
  железодефицитная 81
  серповидноклеточная 109
Аномалия
  Адлера–Рейлли 68
  Пельгера–Хюэта 68
Антиген 113, 124, 180, 284, 319, 353
Артрит
  вирусный 185
  гонококковый 187
  постстрептококковый 185
  реактивный 177
  септический 186
  туберкулезный 187
  ювенильный
  равматоидный 156
    олигоартикулярный 163
    полиартикулярный 162
    системный 159
    энтезитный 164
Астма бронхиальная 435, 546
Атрезия
  пищевода 337
Ахалазия пищевода 340

Б

Болезнь
  Аддисона 672
  Берже 280
  де Тони–Дебре–Фанкони 293
  Иценко–Кушинга 680
  Кавасаки 606
  Кристмаса 122
  Куссмауля–Майера 203
  Лаймская 186
  мочекаменная 321
  Такаясу 216
  Толочинова–Роже 645
  хроническая
  гранулематозная 66
  Шенлейна–Геноха 197
  язвенная 365
Боль 440
  в животе 443
  в конечностях 446
  в костях 448
  в области грудной
  клетки 442
  в спине 446
  головная 440

В

Вакуолизация семейная
лейкоцитов 68
Васкулит системный 196
  ювенильный 197
Волчанка системная
красная 222
Вскармливание 30
  естественное 30
    регламентированное 30
    свободное 30
  искусственное 34
    правила 37
  смешанное 34
    правила 37

Г

Гамартома
  гипоталамическая 692
Гастрит хронический 352
Гастродуоденит
хронический 352
Гемофилия 122
  ингибиторная 130
Гермафродитизм 693
  истинный 694

Гиперинсулинизм 657
Гиперкапния 431
Гиперкортицизм 680
Гиперпаратиреоз 698
Гиперсегментация
наследственная ядер
нейтрофилов 68
Гипогонадизм 689
Гипоксемия 431
Гипопаратиреоз 696
Гипопитуитаризм 682
Гипотиреоз 660
  врожденный первичный 660
  приобретенный 663
Гломерулонефрит
  острый
  постстрептококковый 277
  хронический 282
Гранулематоз Вегенера 285
Грипп 714
Грудь Дэвиса 645

Д

Делирий 471
Дерматит атопический 495
Дерматомиозит
  ювенильный 250
Деструкция внутрилегочная 570
Дефект
  межжелудочковой
  перегородки 644
  межпредсердной
  перегородки 646
  подвижности
  нейтрофилов 67
Дефицит
  адгезии лейкоцитов 67
  миелопероксидазы 64
  наследственный
  миелопероксидазы 66
Диабет несахарный 687
Дискинезия пищевода 342
Диспитуитаризм
пубертатно-юношеский 658
Дисфункция врожденная
коры надпочечников 676
Дифтерия 433
Дренаж по Бюлау 439

З

Зоб 667
  диффузный
    нетоксический 667
    токсический 664
  узловой 669
  эндемический 668
Зона Захарьина–Геда 440

И

Индекс
  почечной
  недостаточности 305
  ретикулоцитарный 77
Инсулома 658
Инсульт 111
Инфекция
  аденовирусная 721
  острая респираторная
  вирусная 714
  реовирусная 731
  респираторно-
  синцитиальная 725
  риновирусная 728

К

Календарь национальный
профилактических прививок 51
Кардиомиопатия 610
  аритмогенная правого
  желудочка 623
  гипертрофическая 615
  дилатационная 610
Кератит 734
Коарктация аорты 653
Кома
  гиперосмолярная
  диабетическая 460
  гипоглекимическая 462
  кетоацидотическая 459
  лактацидемическая
  диабетическая 461
Комплаенс 22
Конъюнктивит 734
  аллергический 450, 745
  бактериальный 735

вирусный 739
хламидийный 737
Крапивница
аллергическая 451
Криз
апластический 111
вазоокклюзивный 110
гемолитический 111
гиперкальциемический 464
гипокальциемический 462
катехоламиновый 458
мегалобластический 111
секвестрационный 110
тиреотоксический 465, 666

Л

Ларингит острый 532
Ларинготрахеит острый 532
Ливедо сетчатое 227
Лихорадка
бледная 407
розовая 407

М

Миодистрофия Дюшенна 257
Миокардит 598
Молозиво 32
Молоко грудное 31
позднее 32
раннее 32
состав 31
Муковисцидоз 377
Мукополисахаридоз 700
тип I 700
тип II 705
тип III 707
тип IV 708
тип VI 710
тип VII 711

Н

Недоношенность 55
Недостаточность
дыхательная острая 430
надпочечниковая 672
острая 457, 675
хроническая 672
почечная
острая 299
хроническая 311
Нейротоксикоз 750
Нейтропения 68
лекарственная 70
новорожденных 70
циклическая 69

О

Овотестис 694
Ожирение 657
гипоталамическое 658
экзогенно-конституциональное 658
Ожог
химический 478
Осложнение
поствакцинальное 59
Отек
головного мозга 469
Квинке 451
легких 438
Отморожение 477
Отравление угарным газом 483
Очаг дискоидный 226

П

Палочка
Афанасьева–Пфейффера 565
Панкреатит хронический 381
Папула Готтрона 251
Парагрипп 719
Пенетрация 371
Перепонка пищеводная 338
Перикардит 627
констриктивный 632
опухолевый 635
при почечной недостаточности 634
Перфорация 370
Пиопневмоторакс 571
Питание 44
амниотрофное 31
гемотрофное 31
лактотрофное 31

Пищевод
врожденный короткий 339
Пищевода заболевания 337
гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь 343
Плеврит
метапневмонический 570
синпневмонический 570
Пневмония 565
внебольничная 567
внутрибольничная 567
Поражение
вызванное морской фауной 484
острое ингаляционное 482
электрическим током 480
Прием Геймлиха 437
Признак Готтрона 251
Прикорм 38
второй 43
первый 44
правила 41
сроки 39
третий 44
цели 39
Проток открытый артериальный 648
Псевдогермафродитизм
женский 694
мужской 694
Псевдосиндром Барттера 378
Пурпура идиопатическая тромбоцитопеническая 141

Р

Развитие преждевременное половое 691
Реакция вакцинальная 58
местная 58
общая 58
Ринит аллергический 450, 487
Ринофарингит острый 514

С

Свищ врожденный трахеально-пищеводный 337
Симптом
Вейса 697
Готтрона 251
Грефе 665
Дальримпля 665
Мебиуса 665
Никольского 453
Труссо 697
фон Штелльвага 665
Хвостека 697
Щеткина–Блюмберга 444
Синдром
CREST 267
Альпорта 286
Гийена–Барре 469
Гудпасчера 284
Гурлер 701
Гурлер–Шейе 702
длительного сдавления 481
Золлингера–Эллисона 368
Иценко–Кушинга 658, 680
Кавасаки 210
Калмена 689
Картагенера 573
Клайнфелтера 691
Конна 680
Костена 440
Костманна 69
крупа 432
Лайелла 453
Ларона 683, 685
Лоуренса–Муна–Барде–Бидла 658, 689
Миллера–Фишера 470
Морганьи–Адамса–Стокса 419
Нунан 685
Олбрайта 696
острого внутриплеврального напряжения 438
Прадера–Вилли 658, 699
раздраженного кишечника 401
Рейно 227, 267
Рейтера 448
Сильвера–Рассела 685
Стивенса–Джонсона 453
судорожный 472

Такаясу 196
Уотерхауса–Фридериксена 675
Хенда–Шюллера–Крисчена 688
Чедиака–Хигаси 67
Швахмана–Даймонда 70, 376
Шейе 702
Шенлейна–Геноха 286
Шерешевского–Тернера 685
Эйзенменгера 643
Синусит острый 526
Склеродермия ювенильная системная 264
Спондилоартрит ювенильный 188
Статус мигренозный 472
Стеноз
аорты 654
врожденный пищевода 338
изолированный легочной артерии 655

Т

Тампонада сердца 636
Телархе 691
Тельце Гальберштедтера–Провачека 738
Тест иммуноаллергосорбентный 489
Тетрада Фалло 650
Тиреоидит хронический 669
Токсидермия 452
Токсикоз с эксикозом 753
Тонзиллит острый 521
Тонзиллофарингит острый 521
Транспозиция полная магистральных артерий 651
Тромбофилия 133
Тромбоцитопения иммунная 138
Тубулопатия 291

У

Укус
перепончатокрылых насекомых 486
ядовитых змей 484
Утопление 475

Ф

Фарингит острый 521
Фотосенсибилизация 226

Х

Халазия кардии 340

Ш

Шок 421
анафилактический 423, 455
гиповолемический 422
кардиогенный 422
обструктивный 422
распределительный 422
септический 423

Э

Эпиглоттит 432
Эритема многоформная экссудативная 453

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Книги Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа» вы можете приобрести у следующих региональных представителей:

Архангельск. «АВФ-книга»:
163061, ул. Ленина, 3;
тел. (8182) 65-38-79

Астрахань. «Медицинская книга»:
ул. Бакинская, 121 / ул. Кирова, 51
(около Медицинской академии);
тел.: (8512) 60-87-06, (917) 170-25-22;
факс (8512) 25-87-06

Барнаул. «Книжный мир»:
656922, Социалистический пр-т, 117А;
тел.: (3852) 62-82-60, 36-66-10;
e-mail: nata@salesbook.ru

Барнаул. ИП Сидоренко П.А.:
ул. Новоугольная, 24;
тел. (902) 999-22-22

Владивосток. «Медицинская книга»:
Партизанский пр-т, 62А,
Дворец культуры железнодорожников;
тел. (914) 792-11-26

Владикавказ. «Книги»:
ул. Маркуса, 26;
тел.: (8672) 45-16-08, 50-56-63

Волгоград. «Либрис»:
400002, г. Волгоград,
ул. Мира, 15, библиотека
им. М. Горького; тел. (8442) 33-11-56

Волгоград. «Либрис»:
ул. Казахская, 11;
тел. (8442) 47-88-77;
e-mail: librisvolga@mail.ru

Волгоград. «Современник»:
пр-т Ленина, 2;
тел.: (8442) 38-33-94, 38-33-96

Вологда. «Деловая книга»:
160035, Вологда,
ул. Предтеченская, 31;
тел. (8172) 72-61-28

Воронеж. ИП Собацкий Б.Н.,
«Медицинская книга»:
ул. Кольцовская, 6;
тел. (4732) 40-59-56 (моб.)

Ессентуки. «РОССЫ»:
ул. Октябрьская, 424;
тел. (8793) 46-93-09

Иваново. «Новая мысль»:
пр-т Ленина, 5;
тел. (4932) 41-64-16

Ижевск. «Свиток»:
426057, ул. Красная, 156;
тел.: (3412) 78 22 24, 51-05-37

Иркутск. «Медкнига»:
ул. 3-го июля, 8, ИГМУ;
м/р Юбилейный, 100, ИИУВ;
тел. (914) 901-91-17

Йошкар-Ола. «Деловая книга»:
424002, Ленинский пр-т, 30Б;
тел. (8362)45-23-32

Казань. «Таис»:
420029, ул. Татарстан, 13;
тел. (843) 272-34-55

Казань. «Медлитература»:
(ЧП Мухаммадиев): а/я 73;
тел.: (843) 236-32-29, 247-82-72

Киров. «Мир книги»:
610014, ул. Попова, 61;
тел. (8332) 63-05-55

Краснодар. ИП Белик Е.Н.:
ул. Седина, 4 (киоск на территории КГМУ);
тел. (918) 330-08-73

Краснодар. «Медицинская литература»
(ИП Кривоносов С.А.):
ул. Седина, 15;
ул. 40 лет Победы, 5/1;
тел. (918) 485-00-41

Красноярск. «Академкнига»:
660049, ул. Сурикова, 45;
тел.: (391) 227-03-90, 227-34-26;
e-mail: akademkniga@bk.ru

Красноярск. «Книжный мир»:
пр. Мира, 86;
тел. (391) 227-39-71

Красноярск. ЧП Войда С.А.:
ул. Гусарова, 27-26;
тел.: (3912) 58-52-66, (902)925-20-36

Махачкала. «АРБАТ-МЕДИА»:
ул. Толстого, 9;
ул. А. Акушинского, 11М
(напротив старой автостанции);
тел. (8722) 78-06-38;
e-mail: arbat@td-arbat.ru

Махачкала. ЧП Хаджалиев З.С.:
пр-т Имама Шамиля, 55-201;
тел. (8722) 67-87-92

Москва. Фирменный магазин медицинской литературы:
м. «Фрунзенская», Комсомольский пр-т, д. 28 (здание Московского дворца молодежи), вход со стороны Детского парка;
тел.: (499) 685-12-47, (916) 877-06-84

Москва. Фирменный магазин медицинской литературы
ТД «Медкнигасервис» (выставка-продажа):
м. «Новокузнецкая», ул. Садовническая, 9, стр. 4;
тел.: (495) 228-09-74, 921-39-07 (доб. 139)

Москва. Фирменный магазин медицинской литературы
ТД «Медкнигасервис»:
ул. Островитянова, 1
(основной корпус РГМУ);
тел. (495) 434-55-29

Москва. Дом книги «Молодая гвардия»:
ул. Б. Полянка, 28, стр. 1;
тел.: (495) 780-33-70, 238-50-01

Москва. Торговый дом «БиблиоГлобус»:
ул. Мясницкая, 6/3, стр.1;
тел. (495) 781-19-00;
факс (495) 628-87-58

Книги Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа» вы можете приобрести у следующих региональных представителей:

Мурманск. «Глобус»:
183038, Театральный бульвар, 8;
тел. (8152) 47-39-96

Нижний Новгород. «Дом книги»:
603098, ул. Советская, д. 14;
тел.: (831) 246-22-92, 246-22-73, 277-52-07;
e-mail: kniga@kis.ru

Нижний Новгород. ЧП Толстопятова Г.А.:
а/я 101;
тел. (831) 239-11-33

Пенза. «Текст»:
440028, ул. Циолковского, 20;
тел. (8412) 49-84-80
e-mail: tekst@sura.ru

Пермь. «Лира-2»:
ул. Леонова, 10А;
тел.: (3422) 26-66-91, 26-44-10;
факс (3422) 26-20-91

Петрозаводск. «Книги для Вас»:
185035, пр-т Ленина, 38;
тел. (8142) 76-38-99

Пятигорск. «Твоя книга»:
ул. Береговая, 14;
тел.: (8793) 39-02-54, 39-02-53

Ростов-на-Дону. «Дом книги»:
344082, Большая Садовая, 41;
тел. (863) 240-80-40;
e-mail: rskniga@aaanet.ru

Ростов-на-Дону. «Азбука+»:
ул. Социалистическая, 58;
тел.: (8632) 63-63-88, 99-90-66

Рязань. Супермаркет «Книги»:
Московское ш., 5А,
ТД «БАРС-1»;
тел. (4912) 93-29-54

Санкт-Петербург. «Санкт-Петербургский дом книги»:
Невский пр-т, 28;
тел.: (812) 318-49-15, 312-01-84

Санкт-Петербург. МАПО (книжный киоск):
ул. Кирочная, 41

Санкт-Петербург. СПбГМА им. И.И. Мечникова
(книжный киоск): Пискаревский пр-т, 47/1;
тел. (901) 310-31-48

Санкт-Петербург. ИП Кузьменок И.В.
(медицинская и ветеринарная литература):
ДК им. Крупской, 2-й этаж, место № 54, № 80;
Тел. (962) 708-77-64 (место № 54)
Тел. (911) 24-22-54 (место № 80)
http://krupaspb.ru/uchastniki/;
e-mail: personal/medkniga.html

Санкт-Петербург. «Медицинская литература на Боткинской, 3»:
ул. Боткинская, д. 3 (ТК «У метро», помещение 203);
тел.: (921) 927-27-37, (905) 259-85-84

Саранск. «Книжный мир»:
430004, г. Саранск, Советская ул., 33
Тел. (8342) 47-65-83

Саратов. «Канцелярия»:
410002, ул. Чернышевского, 184;
тел. (8452) 29-22-92

Саратов. «Стержень»:
ул. Валовая, 92;
тел.: (8452) 23-46-44;
факс: (8452) 23-56-99

Смоленск. СГМА, «Пульс»:
ул. Крупской, 28;
тел.: (4812) 31-09-25

Ставрополь. «Книжный остров»:
ул. 50 лет ВЛКСМ, 18б;
тел.: (8652) 55-14-18, 55-06-32

Ставрополь. «Мир Знаний»:
355000, ул. Лермонтова, 191, к. 43;
тел. (8652) 24-28-77;
e-mail: mz@kavkazinterpress.ru

Сыктывкар. «Книга за книгой»:
167000, ул. Чернова, 10;
тел.: (8212) 57-93-01, 44-10-62

Томск. «Книжный бизнес»:
пр. Ленина, 24;
тел./факс (3822) 56-46-15

Тюмень. «Знание»:
625000, ул. Володарского, 34;
тел.: (3452) 46-28-70, 46-83-84, 97-32-44;
e-mail: znanietm@mail.ru

Ульяновск. ИП Крикова Р.А.:
ул. 3-го Интернационала, 7;
тел.: (8422) 46-36-59, 8 (927) 800-77-33

Уфа. Сахаутдинов Р.Г.:
ул. Рязанская, 66;
тел.: (3472) 37-87-93, 56-29-06, 56-53-23,
56-52-86, 8 (917) 342-51-63

Хабаровск. «Деловая книга»:
ул. Промышленная, 20Д, Д1;
тел.: (4212) 45-06-65, 46-95-31,
45-06-64

Чебоксары. Библиотечный коллектор
Республики Чувашия:
ул. Петрова, 7;
тел.: (8352) 62-15-67, 62-03-70

Челябинск. «Челябинский дом книги»:
454080, пр. Ленина, 68;
тел. (351) 263-22-78;
e-mail: cheldk@yandex.ru

Челябинск. ЧП Луговых А.Ю.; Челябинская ГМА
(главный корпус, 1-й этаж):
ул. Воровского, 64;
тел.: (351) 775-77-47, (912) 895-26-36

Якутск. «Книжный маркет»:
ул. Ярославского, 16/1;
тел.: (4112) 36-62-47, 49-12-69;
ул. П. Алексеева, 77;
тел.: (4112) 32-40-74

ГДЕ И КАК КУПИТЬ КНИГИ

Оптовые продажи

Продажи вузам, крупный опт

Т./ф.: (495) 921-39-07, (495) 662-91-32, 8 (916) 876-90-59. e-mail: iragor@geotar.ru

Прямые продажи

Т./ф.: (495) 228-09-74, 8 (915) 313-30-23, (495) 921-39-07

Продажи училищам и колледжам — доб. 207,
продажи библиотекам, бибколлекторам, НИИ — доб. 113,
продажи учебным центрам, ЛПУ и другим организациям — доб. 209

e-mail: bookpost@geotar.ru

Интернет-магазин: www.medknigaservis.ru

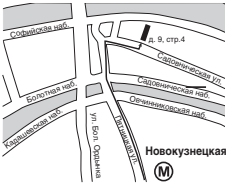
Фирменные магазины «МЕДБУК» (г. Москва)

м. «Фрунзенская»,
Комсомольский просп., д. 28
(Московский дворец молодежи,
вход со стороны Детского парка)
Тел.: **8 (916) 877-06-84,**
(499) 685-12-47

м. «Коньково»,
м. «Юго-Западная»,
ул. Островитянова, д. 1
(РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный
корпус, студенческий вход, налево)
Тел.: **(495) 434-55-29**

м. «Цветной бульвар»
ул. Самотечная, д. 1/15
Тел.: **(495) 608-66-97,**
8 (985) 387-14-57

м. «Новокузнецкая»
ул. Садовническая, д. 9, стр. 4
Тел.: **(495) 228-09-74,**
(495) 921-39-07 (доб. 139, 226)



Фирменный магазин «Медкнига» (г. Казань)

ул. Бутлерова, д. 31. Тел./факс: 8 (843) 238-8-239, 8-906-111-02-68, **e-mail: gafurova@mail.ru**

ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы.

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ

учебной литературы для вузов и колледжей, атласов, руководств для врачей, переводных изданий

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами.
Тел. 8 (495) 921-39-07.

Научно-практическое издание

ПЕДИАТРИЯ
Национальное руководство
Краткое издание

Под редакцией **А.А. Баранова**

Менеджер проекта
Л.В. Ерохина
Зав. редакцией
А.В. Андреева
Выпускающие редакторы
В.С. Шабалина, И.Н. Самуйлова
Корректор
М.А. Шандренко
Компьютерная верстка
А.В. Кубрак

Подписано в печать 24.09.2013. Формат 84×108 $^{1}/_{32}$.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 40,3 усл. печ. л.
Тираж 1000 экз. Заказ № 3212.

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.
Тел.: 8 (495) 921-39-07.
E-mail: info@geotar.ru, http://www.geotar.ru.

Отпечатано в ОАО «Тверской полиграфический комбинат».
170024, г. Тверь, просп. Ленина, д. 5.

ISBN 978-5-9704-2787-3

9 785970 427873 >