

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЯРОСЛАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
ОБОСОБЛЕННОЕ СТРУКТУРНОЕ ПОДРАЗДЕЛЕНИЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА» -
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА»

Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л.

ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ПО ГОСПИТАЛЬНОЙ ПЕДИАТРИИ

*Учебное пособие по дисциплине
«Госпитальная педиатрия, эндокринология»
для обучающихся по специальности 31.05.02 Педиатрия*

Ярославль-Москва
2018 г.

*Данное издание посвящается 40-летию
кафедры госпитальной педиатрии ЯГМУ
и 90-летию Научно-исследовательского
клинического института педиатрии
имени академика Ю.Е. Вельтищева*

УДК 616-053.2
ББК 57.3
М 48

Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Избранные лекции по госпитальной педиатрии. / Учебное пособие. Ярославль-Москва. Изд-во: Аверс Плюс, 2018. – 318 с.

Мельникова Ирина Михайловна – заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук

Мизерницкий Юрий Леонидович – зав. отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней лёгких ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, руководитель детского научно-практического пульмонологического центра Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, почетный доктор ЯГМУ.

Учебное пособие «Избранные лекции по госпитальной педиатрии» подготовлено сотрудниками кафедры госпитальной педиатрии Ярославского государственного медицинского университета совместно с коллегами из Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Медико-генетического научного центра, посвящено наиболее актуальным разделам педиатрии. В него вошли основные разделы госпитальной педиатрии: заболевания детей периода новорожденности и раннего возраста, болезни органов дыхания, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевой, эндокринной систем, органов кроветворения, заболевания соединительной ткани, неотложные состояния. Представленные авторские лекции отражают современное состояние рассматриваемых проблем, основаны на накопленном опыте авторов - известных специалистов в различных областях педиатрии. Учебное пособие предназначено для обучающихся по основным профессиональным образовательным программам высшего образования - программам специалитета по специальности 31.05.02 Педиатрия.

Рецензенты:

Фурман Евгений Григорьевич – член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии, проректор ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет» имени академика Е.А. Вагнера МЗ РФ

Мещеряков Виталий Витальевич – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детских болезней, заместитель директора по научной работе медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет»

Жаков Ярослав Игоревич – профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет»

ISBN 978-5-9527-0361-2

Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования по направлению подготовки специалитета по специальности 31.05.02 «Педиатрия».

© Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., 2018

© Коллектив авторов, 2018

© Оформление: Аверс Плюс, 2018

Авторский коллектив

Иванова Наталия Николаевна - ассистент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

Кондратьева Елена Ивановна - заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», профессор, доктор медицинских наук

Лев Наталия Сергеевна - ведущий сотрудник отдела хронических, воспалительных и аллергических болезней легких ОСП «НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, кандидат медицинских наук

Макина Ольга Викторовна - доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Мельникова Ирина Михайловна - заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук

Мизерницкий Юрий Леонидович - заведующий отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких ОСП «НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, руководитель детского научно-практического пульмонологического центра Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, почетный доктор ЯГМУ

Поликарпова Ирина Ивановна - доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Серкова Ольга Васильевна - доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Хавкин Анатолий Ильич - заведующий отделом гастроэнтерологии ОСП «НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, профессор, доктор медицинских наук

Школьникова Мария Александровна - научный руководитель ОСП «НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, главный эксперт детский кардиолог Департамента Здравоохранения Москвы и Минздрава РФ, профессор, доктор медицинских наук

Шмонин Леонид Федорович - доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук, Заслуженный врач России

Оглавление

| | |
|--|-----|
| Список сокращений | 7 |
| Введение..... | 10 |
| Дифференциальный диагноз желтух у новорожденных..... | 11 |
| Поликарпова И.И. | |
| Бронхообструктивный синдром при ОРВИ у детей раннего возраста | 28 |
| Мизерницкий Ю.Л. | |
| Функциональные расстройства пищеварения у детей раннего возраста..... | 40 |
| Хавкин А.И. | |
| Тахикардии у детей первого года жизни..... | 61 |
| Школьникова М.А. | |
| Наследственные болезни обмена веществ у детей | 77 |
| Серкова О.В. | |
| Хронические заболевания лёгких у детей: диагностика и лечение..... | 96 |
| Шмонин Л.Ф. | |
| Бронхиальная астма у детей..... | 110 |
| Мизерницкий Ю.Л. | |
| Муковисцидоз у детей | 138 |
| Кондратьева Е.И. | |
| Интерстициальные болезни легких у детей | 174 |
| Лев Н.С. | |
| Диффузные заболевания соединительной ткани у детей | 196 |
| Мельникова И.М. | |
| Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей..... | 215 |
| Хавкин А.И. | |
| Врожденные и наследственные заболевания почек у детей..... | 235 |
| Мельникова И.М. | |
| Острая почечная недостаточность у детей..... | 252 |
| Мельникова И.М. | |
| Дифференциальный диагноз лимфаденопатий у детей | 260 |
| Иванова Н.Н. | |
| Сахарный диабет у детей и подростков. Острые и хронические осложнения сахарного диабета | 274 |
| Макина О.В. | |
| Заболевания щитовидной железы у детей..... | 299 |
| Мельникова И.М. | |

Список сокращений

| | | |
|---------------|---|--|
| β_2 -ДД | - | β_2 -агонисты длительного действия |
| ANCA | - | анти-нейтрофильные цитоплазматические антитела |
| Rh | - | резус-фактор |
| АБКМ | - | аллергия к белкам коровьего молока |
| АВ | - | атриовентрикулярные |
| АИТ | - | аутоиммунный тиреоидит |
| АЛТ | - | аланинаминотрансфераза |
| АПФ | - | ангиотензинпревращающий фактор |
| АР | - | антирефлюксная |
| АСИТ | - | аллергенспецифическая иммунотерапия |
| АСТ | - | аспартатаминотрансфераза |
| АТ | - | антитела |
| АТФ | - | аденозинтрифосфорная кислота |
| БА | - | бронхиальная астма |
| БГ | - | болезнь Гоше |
| БКМ | - | белки коровьего молока |
| БЛД | - | бронхолегочная дисплазия |
| БОС | - | бронхообструктивный синдром |
| ВПС | - | врожденные пороки сердца |
| ВПУ | - | Вольфа-Паркинсона-Уайта |
| ГАЛК | - | галактокиназа |
| ГАЛТ | - | галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза |
| ГАЛЭ | - | уридиндифосфат-галактозо-4-эпимераза |
| ГАМК | - | гамма-аминомасляная кислота |
| ГБ | - | гликогеновая болезнь |
| ГБН | - | гемолитическая болезнь новорожденного |
| ГГКМ | - | гидролизированный белок коровьего молока |
| ГГТ | - | гамма-глутамилтрансфераза |
| ГГПТ | - | гамма-глутамилтранспептидаза |
| ГКС | - | глюкокортикостероиды |
| Г-КСФ | - | гранулоцитарный колониестимулирующий фактор |
| ГТТ | - | глюкозотолерантный тест |
| ГФА | - | гиперфенилаланинемия |
| ГЭР | - | гастроэзофагеальный рефлюкс |
| ГЭРБ | - | гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь |
| ДАИ | - | дозированный аэрозольный ингалятор |
| ДГБ | - | диглюкуронидбилирубин |
| ДЗСТ | - | диффузные заболевания соединительной ткани |
| ДМ | - | дерматомиозит |

| | | |
|-------|---|--|
| ДПИ | - | дозированный порошковый ингалятор |
| ЖЕЛ | - | жизненная емкость легких |
| ЖТ | - | желудочковая тахикардия |
| ЗПК | - | заменное переливание крови |
| ИБЛ | - | интерстициальные болезни легких |
| ИВЛ | - | искусственная вентиляция легких |
| ИГКС | - | ингаляционные глюкокортикостероиды |
| ИГЛ | - | идиопатический гемосидероз легких |
| ИЗЛ | - | интерстициальные заболевания легких |
| ИЛ | - | интерлейкин |
| ИПП | - | ингибиторы протонной помпы |
| ИРИ | - | иммунореактивный инсулин |
| ИРТ | - | иммунореактивный трипсиноген |
| ИФА | - | идиопатический фиброзирующий альвеолит |
| КТ | - | компьютерная томография |
| ЛДГ | - | лактатдегидрогеназа |
| ЛУ | - | лимфоузлы |
| МВ | - | муковисцидоз |
| МГБ | - | моноглокуронидбилирубин |
| МИ | - | мекониевый илеус |
| НБО | - | наследственные болезни обмена |
| НК | - | недостаточность кровообращения |
| НПВС | - | нестероидные противовоспалительные средства |
| НПГ | - | ножка пучка Гиса |
| НСР | - | нарушения сердечного ритма |
| ОЕЛ | - | остаточная емкость легких |
| ОПН | - | острая почечная недостаточность |
| ПКП | - | поликистозная болезнь почек |
| ПСВ | - | пиковая скорость выдоха |
| ПТИ | - | протромбиновый индекс |
| ПЦД | - | первичная цилиарная дискинезия |
| РДС | - | респираторный-дистресс синдром |
| САК | - | смеси на основе аминокислот |
| СВТ | - | суправентрикулярная тахикардия |
| СГПОД | - | скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы |
| СД | - | сахарный диабет |
| СКВ | - | системная красная волчанка |
| ССД | - | системная склеродермия |
| Т3 | - | трийодтиронин |
| Т4 | - | тироксин |
| ТМС | - | тандемная масс-спектрометрия |
| ТПО | - | тиреоидная пероксидаза |

| | | |
|-------|---|---|
| ТТГ | - | тиреотропный гормон |
| ТФА | - | токсический фиброзирующий альвеолит |
| УДФГТ | - | уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза |
| УЗИ | - | ультразвуковое исследование |
| ФАГ | - | фенилаланингидроксилаза |
| ФВД | - | функция внешнего дыхания |
| ФЗ | - | функциональный запор |
| ФЗТ | - | ферментозаместительная терапия |
| ФКУ | - | фенилкетонурия |
| ХЗЛ | - | хронические заболевания легких |
| ХНТ | - | хроническая непароксизмальная тахикардия |
| ХОБЛ | - | хроническая обструктивная болезнь легких |
| ХПН | - | хроническая почечная недостаточность |
| ЧСС | - | частота сердечных сокращений |
| ЩЖ | - | щитовидная железа |
| ЩФ | - | щелочная фосфатаза |
| ЭАА | - | экзогенный аллергический альвеолит |
| ЭКГ | - | электрокардиограмма |
| ЭПН | - | экзокринная панкреатическая недостаточность |

ВВЕДЕНИЕ

Педиатрия по праву является приоритетным направлением медицины. В соответствии с Указом Президента России период с 2018г. по 2027г. обозначен как десятилетие детства, продолжающее пятилетнюю программу реализации национальной стратегии действий в интересах детей.

Благодаря появлению новых фундаментальных знаний, разработке и внедрению в практику инновационных лечебно-диагностических технологий, профилактических мероприятий накоплен значительный методический материал, потребовавший всестороннего анализа и переосмысления, что явилось основой для создания авторами данного учебного пособия «Избранные лекции по госпитальной педиатрии». К работе над книгой авторы привлекли ведущих специалистов страны по дисциплине «Госпитальная педиатрия, эндокринология». В учебное пособие включены наиболее актуальные разделы педиатрии, знание которых совершенно необходимо обучающимся студентам выпускного курса педиатрического факультета для подготовки к самостоятельной работе в качестве врачей-педиатров. В книгу вошли лекции по педиатрии, посвященные заболеваниям периода новорожденности и раннего возраста, органов дыхания, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевой, эндокринной систем, органов кроветворения, соединительной ткани. Учебное пособие предназначено для обучающихся по основным профессиональным образовательным программам высшего образования - программам специалитета по специальности 31.05.02 Педиатрия.

Учебное пособие подготовлено по инициативе кафедры госпитальной педиатрии Ярославского государственного медицинского университета и Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ в ознаменование 40-летия создания кафедры и 90-летия Института. Издание данной книги осуществлено в рамках сотрудничества ВУЗов научно-образовательного медицинского кластера Центрального Федерального округа – «Восточно-Европейский» и является отражением давних и тесных творческих связей ярославских и московских коллег-педиатров.

Авторы выражают искреннюю благодарность всем, принявшим участие в подготовке данного учебного пособия, и будут признательны за отзывы, замечания и предложения.

***И.М. Мельникова
Ю.Л. Мизерницкий***

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ЖЕЛТУХ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Поликарпова И.И.

Актуальность. Многообразие различных заболеваний, при которых отмечается желтуха, часто делает весьма затруднительной дифференциальную диагностику патологических состояний, протекающих с желтухой.

Желтуха (icterus, лат.яз.) - синдром, развивающийся вследствие накопления в крови избыточного количества билирубина, характеризующийся желтушной окраской кожи, слизистых оболочек и склер.

По различным данным, на первой неделе жизни желтуха встречается у 25-50% доношенных и у 70-90% недоношенных новорожденных. Ведущей причиной развития желтухи является гипербилирубинемия. Клиническое значение последней очень велико, поскольку она ведет к развитию глубоких метаболических нарушений в организме новорожденного, изменению функционального состояния печени и к церебральным расстройствам.

Врачу-педиатру необходимо знание основных особенностей билирубинового обмена у новорожденных, клинических и лабораторных критериев физиологической и патологических желтух, чтобы своевременно выявить отклонения от «нормального» течения неонатальной желтухи и решить вопрос о необходимости амбулаторного или стационарного обследования и лечения.

Этапы обмена билирубина

Билирубин является конечным продуктом катаболизма гема и образуется преимущественно вследствие распада гемоглобина (около 75%) с участием фермента гемоксигеназы. Другими источниками билирубина являются миоглобин и гемсодержащие ферменты печени (около 25%).

Естественный изомер билирубина - непрямой свободный билирубин - хорошо растворим в липидах, но плохо растворим в воде. В крови он легко вступает в химическую связь с альбумином, образуя билирубин-альбуминовый комплекс, благодаря чему в ткани поступает только менее 1% образующегося билирубина. Теоретически одна молекула альбумина может связать две молекулы билирубина. В комплексе с альбумином билирубин попадает в печень, где он путем активного транспорта проникает в цитоплазму, связывается с Y- и Z-протеинами и транспортируется в эндоплазматический ретикулум. Там под влиянием уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ) происходит соединение молекул билирубина с глюкуроновой кислотой и образуется моноглюкуронидбилирубин (МГБ). При транспортировке МГБ через цитоплазматическую мембрану в желчные капилляры происходит присоединение второй молекулы билирубина и образуется диглюкуронидбилирубин (ДГБ). Конъюгированный билирубин является водорастворимым, нетоксичным и выводится из организма с желчью и мочой. Далее билирубин в виде ДГБ экскретируется в желчные капилляры и выводится вместе с желчью в просвет кишечника. В кишечнике под влиянием кишечной микрофлоры

происходит дальнейшая трансформация молекул билирубина, в результате которой образуется стеркобилин, выводящийся с калом.

В первые дни жизни ребенка этот процесс нарушается из-за стерильности кишечника. Кроме того, в кишечнике содержится фермент В-глюкуронилтрансфераза, который отщепляет от прямого билирубина глюкуроновую кислоту и превращает его в непрямой (не конъюгированный), способный всасываться в кишечнике и вновь попадать в кровоток.

Причины транзиторного повышения концентрации билирубина в крови после рождения:

1. Повышенное образование непрямого билирубина вследствие:

- а) физиологической полицитемии;
- б) укороченной продолжительности жизни эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин (70-90 дней вместо 120 дней у взрослых);
- в) катаболической направленности обмена веществ, приводящей к образованию билирубина из неэритроцитарных источников (миоглобин и др.).

2. Сниженная функциональная способность печени по выведению билирубина:

- а) снижен захват билирубина гепатоцитов;
- б) снижена активность глюкуронилтрансферазы и др. ферментных систем гепатоцитов;
- в) снижена экскреция

3. Повышенная рециркуляция непрямого билирубина из кишечника в кровь вследствие:

- а) высокой активности фермента В-глюкуронидазы в кишечнике;
- б) поступления части крови из кишечника через венозный (аранцев) проток в нижнюю полую вену, минуя печень;
- в) транзиторного дисбиоза кишечника.

Классификация желтух

С практической точки зрения целесообразно различать четыре типа желтух:

- 1. Конъюгационные
- 2. Гемолитические
- 3. Печеночные
- 4. Механические

Международная классификация желтух (МКБ-Х) предусматривает выделение в перинатальном периоде следующих их разновидностей:

Р57 Ядерная желтуха

Р57.0 Ядерная желтуха, обусловленная изоиммунзацией

Р57.8 Другая уточненная ядерная желтуха

Р57.9 Ядерная желтуха неуточненная

Р58 Желтуха, обусловленная другими видами чрезмерного гемолиза

Р58.0 Желтуха новорожденного, обусловленная кровоподтеками

- P58.1 Желтуха новорожденного, обусловленная кровотечением
- P58.2 Желтуха новорожденного, обусловленная инфекцией (TORCH и др.)
- P58.3 Желтуха новорожденного, обусловленная полицитемией
- P58.4 Желтуха новорожденного, обусловленная воздействием лекарственных средств или ядовитых веществ, проникающих из организма матери или полученных новорожденным
- P58.5 Желтуха новорожденного, обусловленная заглатыванием материнской крови
- P58.8 Желтуха новорожденного, обусловленная другими причинами чрезмерного гемолиза
- P58.9 Желтуха новорожденного, обусловленная чрезмерным гемолизом, неуточненная
- P59 Желтуха, обусловленная другими и неуточненными причинами**
- P59.0 Желтуха новорожденного, связанная с преждевременными родами
- P59.1 Синдром сгущения желчи
- P59.2 Желтуха новорожденного, вызванная другими и неуточненными повреждениями гепатоцеллюлярной системы (бактериальные инфекции, интоксикации и др.)
- P59.3 Желтуха новорожденного вследствие действия ингибиторов грудного молока
- P59.8 Желтуха новорожденного вследствие действия других неуточненных причин
- P59.9 Желтуха новорожденного неуточненная
- Физиологическая желтуха (интенсивная, затянувшаяся)

Физиологическая желтуха у новорожденных обусловлена транзиторным повышением концентрации билирубина в крови, связанным с физиологическими особенностями обмена веществ в периоде ранней неонатальной адаптации.

Клинические критерии физиологической желтухи:

- появляется спустя 24-36 часов после рождения
- начинает угасать с конца первой недели жизни
- кожные покровы имеют оранжевый оттенок
- общее состояние ребенка удовлетворительное
- не увеличены размеры печени и селезенки
- обычная окраска кала и мочи.

Лабораторные критерии физиологической желтухи:

- концентрация билирубина в пуповинной крови менее 51 мкмоль/л
- концентрация гемоглобина в пуповинной крови соответствует норме
- почасовой прирост билирубина в первые сутки жизни менее 5,1 мкмоль/л/час

- максимальная концентрация общего билирубина на 3-4 сутки в периферической или венозной крови менее 256 мкмоль/л у доношенных, менее 171 мкмоль/л у недоношенных

- общий билирубин крови повышается за счет непрямой фракции
- относительная доля прямой фракции билирубина составляет менее 10%
- нормальные значения гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов в клинических анализах крови.

Любые отклонения от «нормального течения» физиологической желтухи должны рассматриваться как признаки патологии.

Клинико-лабораторная характеристика желтух

Желтухи вследствие повышенного образования билирубина (гемолитические желтухи)

Основной причиной данного вида желтух является усиленный гемолиз эритроцитов. Чаще всего причиной гемолиза в раннем неонатальном периоде является несовместимость крови матери и плода по эритроцитарным антигенам. Желтуха и анемия, обусловленные этой причиной, обозначаются термином «гемолитическая болезнь новорожденного» (ГБН).

ГБН протекает в виде отечной, желтушной и анемической форм.

Отечная форма ГБН наиболее тяжелая и проявляется врожденной анасаркой, выраженной анемией, гепатоспленомегалией. Как правило, такие дети нежизнеспособны. Желтушная и анемическая формы заболевания более благоприятны, но также могут представлять угрозу здоровью ребенка.

Гемолитическую болезнь новорожденного, независимо от ее этиологии, в первые сутки жизни характеризуют следующие признаки:

Клинические критерии гемолитической болезни новорожденных:

- желтуха появляется в первые 24 часа после рождения
- нарастает в течение первых 3-5 дней жизни
- начинает угасать с конца первой-начала второй недели жизни
- исчезает к концу третьей недели жизни
- общее состояние ребенка зависит от выраженности гемолиза и степени гипербилирубинемии (от удовлетворительной до тяжелой)
- кожные покровы при АВО-конфликте, как правило, ярко желтые, при Rh-конфликте могут иметь лимонный оттенок (желтуха на бледном фоне)
- увеличение размеров печени и селезенки
- нормальная окраска кала и мочи.

Лабораторные критерии:

- концентрация билирубина в пуповинной крови - при легких формах иммунологического конфликта по резус-фактору (Rh) и во всех случаях АВО-несовместимости – менее 51 мкмоль/л; при тяжелых формах иммунологического конфликта по Rh и редким факторам - выше 51 мкмоль/л

- почасовой прирост билирубина в первые сутки жизни более 5,1 мкмоль/л/час, в тяжелых случаях - более 8,5 мкмоль/л/час
- максимальная концентрация общего билирубина на 3-4 сутки в периферической или венозной крови: более 256 мкмоль/л у доношенных, более 171 мкмоль/л у недоношенных
- повышение общего билирубина преимущественно за счет непрямой фракции
- снижение уровня гемоглобина, количества эритроцитов и повышение количества ретикулоцитов в клинических анализах крови в течение 1-й недели жизни.

Дифференциально-диагностические критерии ГБН, обусловленной АВО и Rh несовместимостью представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Характеристика гемолитической болезни новорожденных, обусловленной АВО и Rh несовместимостью

| Клинические симптомы | АВО- несовместимость | Rh- несовместимость |
|--|-----------------------------|---|
| Возможность антенатального скрининга | нет | очень важен |
| Развивается уже при первой беременности | часто | редко |
| Влияние на последующие беременности | различное | отрицательное |
| Непрямая реакция Кумбса в пуповинной крови | + | нет необходимости |
| Прямая реакция Кумбса в пуповинной крови | от – до ± | +++ |
| Эритробласты в крови | + | +++ |
| Ретикулоциты в крови | от + до ++ | ++ |
| Сфероциты в крови | ++ | ± |
| Гепатоспленомегалия | +/- | ++ |
| Желтуха | различной степени | тяжесть имеет прямую связь с ранним повышением билирубина и его почасовым приростом |
| Профилактика | невозможно | введение анти- Rh- иммуноглобулина Rh(-) матери после рождения Rh(+) ребенка |
| Ранняя анемия | +/- | ++ |
| Поздняя анемия | редко | часто |

Однако в ряде случаев к гемолизу приводят структурные и ферментные аномалии мембраны эритроцитов (микросфероцитарная анемия Минковского-Шоффара, дефицит фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы), дефекты строения и синтеза гемоглобина (альфа-и-бета-талассемии), а также некоторые лекарственные препараты (высокие дозы викасола).

Для *наследственных гемолитических желтух*, характерно отсроченное (после 24 часов жизни) появление вышеперечисленных клинических и лабораторных признаков, а также изменение формы и размеров эритроцитов при морфологическом исследовании мазка крови, нарушение их осмотической стойкости в динамике.

Кроме того, важны анамнестические данные (семейный желтушный синдром, анемия, возникающие обычно на фоне провоцирующих факторов, особенности строения скелета, стигмы дизэмбриогенеза), а также наличие прогрессирующей анемии, часто достигающей тяжелой степени.

Дифференциально-диагностические критерии физиологической желтухи, и наследственных мембранных эритроцитопатий представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Дифференциально-диагностические критерии неонатальной желтухи, обусловленной неиммунным гемолизом и наследственных мембранных эритроцитопатий

| Диагностический признак | Неонатальная желтуха | Мембранная эритроцитопатия |
|---|-----------------------------|-----------------------------------|
| Время появления | 2-е – 3-и сутки | 2-я неделя жизни |
| Анемия | -/+ | + |
| Количество ретикулоцитов | 10-30 ‰ | 50-100 ‰ |
| Увеличение печени и селезенки | - | + |
| Осмотическая Резистентность эритроцитов | Норма | ↓ при сфероцитарной мембранопатии |
| Активность Г ₆ ФДГ | Норма | ↓ при несфероцитарной энзимопатии |
| Активность ЛДГ | Норма | ↑ |

К другим (не гемолитическим) причинам гиперпродукции билирубина следует отнести выраженную неонатальную полицитемию (повышение показателя гематокрита в венозной крови более 70%), синдром заглоченной крови. Большие гематомы в периоде новорожденности также могут стать причиной выраженной непрямой гипербилирубинемии и анемии. Наличие у ребенка больших размеров кефалогематом, внутрижелудочковых кровоизлияний, субкапсулярных гематом паренхиматозных органов, массивных кровоизлияний в мягкие ткани сопровождается характерной клинической картиной.

Гемолиз может возникнуть и при ряде инфекционных заболеваний (врожденные инфекции - цитомегалия, герпес, краснуха, токсоплазмоз, сифилис, листериоз, неонатальный сепсис), возбудители и токсины которых обладают гемолизирующими свойствами.

Профилактические мероприятия при ГБН

Профилактические мероприятия для предупреждения развития гемолитической болезни новорожденных, которые должны проводиться уже в женской консультации, заключаются в постановке на учет всех женщин с резус-отрицательной и с 0(I) группой крови, выяснении данных анамнеза в плане наличия фактора сенсибилизации, определении уровня резус-антител и при необходимости проведении досрочного родоразрешения.

Для предупреждения резус сенсибилизации при последующих беременностях, женщинам с резус-отрицательным фактором крови, родивших резус-положительного ребенка, в первые 72 часа после родов, следует ввести антирезус-иммуноглобулин.

Гипербилирубинемия, обусловленная нарушением конъюгации билирубина (конъюгационные желтухи)

Конъюгационные желтухи обусловлены преимущественным нарушением конъюгации билирубина в гепатоцитах. К ним относятся желтухи условно здоровых недоношенных и незрелых новорожденных детей, желтуха при диабетической фетопатии и врожденном гипотиреозе, желтуха при высокой кишечной непроходимости и др.

Выраженные нарушения конъюгации билирубина отмечаются при ряде наследственных заболеваний: семейной транзиторной гипербилирубинемии типа Ариаса-Люцея-Дрискола, синдроме Криглера-Найяра, синдроме Жильбера.

Клинические критерии конъюгационных желтух:

- появляется обычно не ранее 24 часов после рождения
- продолжает нарастать после 4-х суток жизни
- не угасает до конца 3-й недели жизни
- кожные покровы имеют оранжевый оттенок
- общее состояние обычно - удовлетворительное, при выраженной гипербилирубинемии - может ухудшаться
- нет увеличения размеров печени и селезенки
- обычная окраска кала и мочи.

Лабораторные критерии конъюгационных желтух:

- концентрация билирубина в пуповинной крови менее 51 мкмоль/л
- концентрация гемоглобина в пуповинной крови соответствует норме
- почасовой прирост билирубина в первые сутки жизни менее 5,1 мкмоль/л/час
- максимальная концентрация общего билирубина на 3-4 сутки в периферической или венозной крови менее 256 мкмоль/л у доношенных, менее 171 мкмоль/л у недоношенных
- общий билирубин крови повышается за счет непрямой фракции
- относительная доля прямой фракции составляет менее 10%

- нормальные значения гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов в клинических анализах крови.

«Желтуха от материнского молока» (прегнановая желтуха) у детей, находящихся на грудном вскармливании. Патогенез этого вида желтухи до конца не выяснен. Считается, что ее причиной является низкая конъюгация билирубина, являющаяся следствием тормозящего влияния прегнандиола, который содержится в избыточном количестве в крови некоторых женщин в послеродовом периоде, а также пониженная экскреция билирубина. Длительность желтухи составляет от 3 до 6 нед. Диагностическим тестом является отмена грудного вскармливания на 2-3-и сутки, на фоне чего желтуха начинает быстро разрешаться.

Синдром Жильбера (конституциональная печеночная дисфункция) - наследственное заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. Частота в популяции составляет 2-6%. Причиной является наследственное нарушение конъюгации непрямого билирубина вследствие нарушения захвата последнего печеночной клеткой. У новорожденных заболевание имеет сходство с транзиторной желтухой. Случаев ядерной желтухи не описано. Прогноз благоприятный.

Диагноз устанавливается на основании семейного анамнеза, длительно сохраняющейся гипербилирубинемии при отсутствии других патологических изменений. Назначение фенобарбитала приводит к резкому уменьшению желтушности, что также свидетельствует о наличии данного заболевания.

Синдром Криглера-Найяра (2 типа) - наследуемое нарушение пигментного обмена обусловлено отсутствием (I тип) или очень низкой активностью (II тип) глюкуронилтрансферазы в клетках печени.

При синдроме Криглера-Найяра I типа заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Характерна интенсивная желтуха с первых дней жизни с повышением уровня непрямого билирубина сыворотки крови в 15-50 раз выше нормы, полным отсутствием прямой фракции билирубина. При естественном течении заболевания в большинстве случаев происходит окрашивание ядер мозга, может отмечаться летальный исход. Назначение фенобарбитала неэффективно. Единственным способом лечения являются проведение фототерапии и трансплантация печени.

При II типе заболевания, которое наследуется по аутосомно-доминантному типу, наряду с менее интенсивной желтухой и уровнем непрямого билирубина в 15-20 раз больше нормы, в крови определяется прямая фракция билирубина. Отличительной чертой является положительный ответ на назначение фенобарбитала. Прогностически синдром Криглера-Найяра II типа более благоприятный. Развитие билирубиновой энцефалопатии наблюдается крайне редко.

Первым симптомом наследственно обусловленных нарушений обмена веществ, таких, как галактоземия, фруктоземия, тирозинемия и др., также может быть желтуха, имеющая конъюгационный характер. В первую очередь врача должно насторожить сочетание затяжной желтухи с такими симптома-

ми, как рвота, диарея, гепатомегалия, прогрессирующая гипотрофия, тяжелая неврологическая симптоматика в виде судорог, мышечной гипотонии, парезов, параличей, атаксии, развитие катаракты, задержки нервно-психического развития. Диагноз подтверждается положительным неонатальным скринингом, наличием галактозы в моче, позитивными пробами на сахар и другими специальными методами выявления нарушения обмена веществ в каждом отдельном случае.

Желтуха при гипотиреозе отмечается у новорожденных в зависимости от степени недостаточности функции щитовидной железы и сочетается с другими симптомами заболевания, такими как крупная масса тела при рождении, выраженный отечный синдром, низкий тембр голоса новорожденного, вялость, адинамия, мраморные и сухие кожные покровы, склонность к запорам. В биохимическом анализе крови наряду с непрямой гипербилирубинемией отмечается повышение холестерина. Неонатальный скрининг-тест на гипотиреоз положительный, в крови повышен уровень тиреотропного гормона при снижении Т4. Своевременная постановка диагноза (в течение первого месяца жизни) и назначение заместительной терапии тиреоидином или L-тироксинном приводят к нормализации билирубинового обмена.

Желтуха при диабетической фетопатии (развивается у новорожденных, матери которых страдают сахарным диабетом), обусловлена задержкой созревания ферментных систем печени на фоне гипогликемии при повышенном гемолизе. Контроль и коррекция гипогликемии, назначение индукторов микросомальных ферментов печени способствуют нормализации обмена билирубина.

Желтуха при пилоростенозе и высокой кишечной непроходимости обусловлена как нарушением конъюгирующих систем печени вследствие обезвоживания и гипогликемии, так и повышенным обратным всасыванием билирубина из кишечника. В данной ситуации лишь устранение пилоростеноза и обструкции кишечника приводят к нормализации пигментного обмена.

Применение лекарственных средств (глюкокортикоиды, некоторые виды антибиотиков и др.) может приводить к резкому нарушению процессов конъюгации в печени вследствие конкурентного вида метаболизма вышеуказанных препаратов. В каждом конкретном случае необходим анализ терапевтических мероприятий, а также знание метаболических особенностей препаратов, назначаемых новорожденному.

Гипербилирубинемия, обусловленная первичным нарушением экскреции конъюгированного билирубина (механические желтухи)

Наиболее частой причиной нарушения оттока желчи у новорожденных является несоответствие между повышенной продукцией билирубина, желчных кислот и других компонентов желчи и ограниченной способностью к их выведению из организма. Последнее объясняется относительной незрелостью ферментных систем печени, обеспечивающих захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и экскрецию во внутripеченочную

желчную систему, повышенной проницаемостью межклеточных соединений, низкой холекинетической активностью по желчевыводящей системе и повышенной реабсорбцией компонентов желчи в кишечнике. Нарушения периода ранней адаптации, состояния острой и хронической гипоксии, тяжелая сопутствующая перинатальная патология существенно удлиняют сроки их становления и могут приводить к значительному повышению компонентов желчи в крови, увеличению размеров печени, изменению цвета стула вплоть до полной его ахолии и цвета мочи. В основе этих изменений лежат различной степени преходящие деструктивные изменения желчевыводящих протоков, нарушения проницаемости мембран гепатоцитов и межклеточных соединений, являющиеся в большинстве случаев обратимыми и поэтому обозначенные термином транзиторный неонатальный холестаза.

Синдром сгущения желчи у новорожденных может развиваться как осложнение гемолитической болезни новорожденных, у детей, имеющих обширные кефалогематомы, а также перенесших асфиксию в родах. При этом нарастание интенсивности желтухи отмечается с конца первой недели жизни, сопровождается увеличением размеров печени и частичным обесцвечиванием стула. Кроме того, синдром сгущения желчи может являться одним из наиболее ранних клинических проявлений муковисцидоза, особенно если он сочетается с мекониальным илеусом или поражением бронхолегочной системы. Определению правильного диагноза в данном случае способствуют неонатальный скрининг, ультразвуковое исследование поджелудочной железы, проведение потовой пробы.

Причиной механической желтухи у новорожденных является также атрезия внепеченочных желчных протоков. При атрезии желчевыводящих путей первым признаком порока развития служит желтуха, которая носит упорно нарастающий характер, сопровождается зудом кожных покровов, из-за чего дети бывают очень беспокойны и раздражительны. Постепенно нарастают размеры и плотность печени, изменяется характер стула: он становится частично или полностью обесцвеченным. При длительности холестаза более 1,5-2 недель отмечаются последствия нарушений всасывания жиров и жирорастворимых витаминов в виде плохой прибавки массы, нейромышечных расстройств, кровотечений желудочно-кишечного тракта и др. В возрасте 4-6 месяцев появляются признаки портальной гипертензии, геморрагического синдрома. Без оперативного вмешательства такие пациенты погибают в возрасте до 1-2 лет жизни.

При синдроме канальцевой гипоплазии желчных путей (синдром Аладжилля), наследуемом по аутосомно-рецессивному типу, определяются и другие пороки развития: гипоплазия или стеноз легочной артерии, аномалии позвоночных дуг, почек. Характерны стигмы дизэмбриогенеза: гипертелоризм, выступающий лоб, глубоко посаженные глаза, микрогнатия.

Известны семейные формы холестаза, проявляющиеся в периоде новорожденности. При синдроме Байлера после эпизода холестаза в первые месяцы жизни развивается билиарный цирроз печени.

Механические желтухи могут быть обусловлены сдавлением желчных протоков извне опухолью, инфильтратами и другими образованиями брюшной полости. Нередко отмечается обтурация общего желчного протока при врожденной желчнокаменной болезни.

Выделяют группу наследственно обусловленных дефектов экскреции связанного билирубина. К ним относятся синдром Дубина-Джонсона, обусловленный «поломкой» каналикулярной транспортной системы. Синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу, сопровождается умеренным повышением уровня прямого билирубина, небольшим увеличением размеров печени, выделением с мочой копропорфиринов. В биоптатах в клетках печени наблюдается отложение коричнево-черного пигмента, напоминающего меланин. Синдром Ротора также наследуется по аутосомно-рецессивному типу, но в основе этого синдрома лежит дефект захвата и накопления клетками печени органических анионов. Клиническая картина аналогична таковой при синдроме Дубина-Джонсона. Отложения пигмента в клетках печени нет.

Основные клинические особенности механических желтух:

- желтушное окрашивание кожи с зеленоватым оттенком
- увеличение и уплотнение печени, реже - селезенки
- темная моча, обесцвеченный стул
- высокий уровень прямого билирубина, повышение *гамма-глутамил-транспептидазы* (ГГПТ), холестерина и других маркеров холестаза
- отсроченное, умеренное повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), АЛТ/АСТ более 1
- отсутствие нарушений синтетической функции печени (нормальные концентрации в сыворотке крови альбумина, фибриногена, протромбиновый индекс (ПТИ) более 80%).

При длительном холестазе более 1,5-2 недель отмечаются последствия нарушений всасывания в желудочно-кишечном тракте жиров и жирорастворимых витаминов в виде плохой прибавки массы, нейромышечных расстройств, кровотечений желудочно-кишечном тракте и др. Отличительной особенностью внутрипеченочного холестаза является непостоянный характер ахолии стула и визуализация желчного пузыря при ультразвуковом исследовании (УЗИ), тогда как типичным признаком внепеченочного холестаза служит постоянная ахолия и отсутствие визуализации желчного пузыря при УЗИ.

Механизмы холестаза

- **Повреждение клеток печени** вследствие инфекции, шока, интоксикации, метаболических нарушений, приема медикаментов, гепатита.
- **Нарушение оттока желчи** вследствие внутри - и внепеченочной атрезии желчных ходов, кист холедоха и некоторых других причин.
- **Повышенное поступление билирубина** вследствие гемолитической болезни новорожденного (по АВО и Rh- фактору), многократных трансфузий или гемолиза, связанного с сепсисом.

- **Врожденные нарушения экскреции билирубина** (например, синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора).

Гипербилирубинемия, обусловленная сочетанным нарушением функции гепатоцитов (паренхиматозные желтухи)

Печеночные желтухи являются результатом нарушения функции гепатоцитов с нарушением всех этапов внутриклеточного обмена билирубина.

Основными причинами этого вида желтух являются инфекционные и токсические поражения печени, реже встречаются метаболические и эндокринные нарушения.

Этиологическими факторами инфекционного гепатита являются вирусы (цитомегалии, герпеса, краснухи, гепатита В, С, редко А), бактерии (сифилиса, листерий, туберкулеза), паразиты (микоплазмы, токсоплазмы). При развитии сепсиса новорожденного причиной гепатита могут быть также условно-патогенные микроорганизмы. Токсический гепатит может быть вызван широким спектром лекарственных препаратов, особенно антибиотиками (эритромицином, ампициллином, цефалоспорины 1 поколения), мочегонными (лазиксом), антиконвульсантами и нейролептиками.

Метаболические расстройства выявляются при галактоземии, тирозинемии, митохондриальных нарушениях, дефиците альфа-1-антитрипсина, болезни Нимана-Пика и болезни Байлера.

Основные клинические особенности гипербилирубинемии, связанной с инфекционным, токсическим или метаболическим поражением печени:

- раннее появление желтухи и волнообразный характер желтухи
- увеличение печени и селезенки
- раннее появление геморрагического синдрома
- непостоянный характер ахолии стула
- темно-желтая моча
- биохимический синдром холестаза (повышение прямой фракции билирубина более 20%, щелочная фосфатаза (ЩФ), ГГПТ, холестерина, бета-липопротеидов, желчных кислот)
 - выраженное повышение АЛТ, АСТ; (как правило, отношение АЛТ/АСТ>1)
 - нарушение синтетической функции печени (снижение концентрации альбумина, фибриногена, ПТИ более 80%)
 - визуализация желчного пузыря при УЗИ
 - вовлечение в патологический процесс других органов и систем с развитием характерного для той или иной инфекции, метаболического или эндокринного нарушения, симптомокомплекса.

Билирубиновая энцефалопатия и ядерная желтуха

Известно, что нейроны в процессе созревания и дифференцировки являются чрезвычайно восприимчивыми к воздействию непрямого билирубина.

Проникновение непрямого (жирорастворимого) билирубина в ткань мозга приводит к накоплению его в базальных ганглиях и развитию билирубиновой энцефалопатии (ядерной желтухи) у новорожденных.

Основные факторы риска билирубиновой интоксикации

- Недоношенность
- Незрелость
- Гипопротеинемия
- Повышение уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови
- Гипогликемия
- Ацидоз
- Гипотермия
- Повреждение нейроцитов (ишемия, кровоизлияния и др.)
- Накопление органических анионов в крови (свободные желчные кислоты, гематин и др.)
- Инфекция
- Лекарства (диакарб, антибиотики и др.)
- Полицитемия

Клинические проявления ядерной желтухи (билирубиновой энцефалопатии)

1 фаза: доминирование признаков билирубиновой интоксикации - вялость, снижение мышечного тонуса и физиологических рефлексов, в том числе сосательного, срыгивания, приступы апноэ, тенденция к брадикардии. Данная клиника наблюдается в первые часы заболевания.

2 фаза: появление классических признаков желтухи - спастичность, ригидность затылочных мышц, поза опистотонуса, периодическое возбуждение и «мозговой» крик, судороги, подергивание мышц лица, крупноразмашистый тремор, симптомы «заходящего солнца» и Грефе, исчезновение рефлексов, длительные апноэ, брадикардия. Эта фаза занимает от нескольких дней до нескольких недель. Поражение ЦНС носит необратимый характер.

3 фаза: фаза ложного благополучия и полного или частичного исчезновения спастичности (2-3-месяц жизни).

4 фаза: период формирования клинической картины неврологических осложнений (обычно 3-5 месяц жизни): детский церебральный паралич, параличи, парезы, хореоатетоз, глухота, задержка психического развития, дизартрия и др.

У недоношенных, как правило, отсутствуют стадии развития билирубиновой энцефалопатии, для них характерны угнетение, мышечная гипотония, неспецифические симптомы.

Алгоритм дифференциального диагноза при желтухах различного генеза у новорожденных

- Анамнез (семейный, особенности течения беременности, родов, неонатального периода, перенесенные инфекции)
- Клиническое обследование (цвет кожи, слизистых, склер, наличие кефалогематом или обширных экхимозов, геморрагических проявлений, отеочно-го синдрома, гепатоспленомегалии, характер окраски мочи и стула).
- Лабораторные методы включают
 - 1) клинический анализ крови с определением гематокрита, ретикулоцитов, мазок периферической крови, определение группы крови и резус-фактора у матери и ребенка; выяснение результатов неонатального скрининга.
 - 2) биохимический анализ крови на первом этапе определяет общий билирубин и его фракции, уровень трансаминаз печени, щелочной фосфатазы, глюкозы, концентрацию общего белка, альбумина, гамма-глутамилтранспептидазы, протромбиновое время;
 - 3) проведение пробы Кумбса.
 - 4) при подозрении на фетальный гепатит назначают обследование на вирусные гепатиты В и С, ПЦР-диагностику внутриутробных инфекций (цитомегаловирусной, герпетической и др.);
 - 5) ультразвуковое исследование печени и желчного пузыря, дуоденальный тест (отсутствие желчи в течение 24 ч при дуоденальном зондировании указывает на наличие билиарной атрезии)
 - б) компьютерная томография и магнитно-резонансное исследование, а также чрескожная биопсия печени.

Принципы профилактики и лечения гипербилирубинемии

1. Оптимизация ухода и вскармливания.
2. Консервативная терапия:
 - мероприятия по снижению уровня билирубина;
 - желчегонная терапия.
3. Оперативное лечение (операция заменного переливания крови).

1. Оптимизация ухода и вскармливания предусматривает, прежде всего, создание оптимальных условий для ранней неонатальной адаптации ребенка (поддержание оптимальной температуры тела, обеспечение организма достаточным количеством жидкости и питательных веществ, профилактика таких метаболических нарушений, как гипогликемия, гипоальбуминемия, гипоксемия и ацидоз).

2. Мероприятия по снижению уровня билирубина:
 - удаление билирубина из кишечника (очистительная клизма);
 - фототерапия.

Основная цель фототерапии - предотвратить операцию заменного переливания крови (ЗПК).

Фототерапию у доношенных новорожденных рекомендуется начинать при концентрации сывороточного билирубина более 255 мкмоль/л, у недоношенных – более 170 мкмоль/л. При ГБН фототерапию рекомендуется начинать при появлении желтушного окрашивания кожи, независимо от уровня билирубина (табл. 3).

Таблица 3

Показания к фототерапии и заменному переливанию крови у новорожденных детей 24-168 часов жизни в зависимости от массы тела при рождении

| Масса тела при рождении (в граммах) | Фототерапия | ЗПК |
|--|--------------------|-------------------|
| <1500 | *85-140 мкмоль/л | *220-275 мкмоль/л |
| 1500-1999 | *140-200 мкмоль/л | *275-300 мкмоль/л |
| 2000-2500 | *190-240 мкмоль/л | *300-340 мкмоль/л |
| >2500 | *255-295 мкмоль/л | *340-375 мкмоль/л |

**Минимальные значения билирубина являются показанием к началу соответствующего лечения в случаях, когда на организм ребенка действуют патологические факторы, повышающие риск билирубиновой энцефалопатии.*

Завершение фототерапии. Фототерапию прекращают, если:

- отсутствуют признаки патологического прироста билирубина, а концентрация неконъюгированного билирубина в сыворотке крови стала ниже значений, послуживших основанием для начала фототерапии;
- факторов риска для новорожденного больше не существует;
- ребенок достиг возраста, в котором уже имеются все необходимые возможности для метаболизма билирубина.

К осложнениям фототерапии относятся: синдром «бронзового ребенка», эритема кожи, изменения характера и частоты стула

Показания к операции заменного переливания крови

Заменное переливание крови (ЗПК), как правило, проводят при гемолитической болезни новорожденных, обусловленной несовместимостью по резус-фактору или группе крови. Решение о проведении ЗПК принимается на основании анализа анамнеза, результатов исследования на антитела, а также если уровень гемоглобина в пуповинной крови ниже 110 г/л, уровень билирубина выше 51,0 мкмоль/л (табл. 3).

В случае появления клинических симптомов острой билирубиновой энцефалопатии (мышечный гипертонус, опистотонус, лихорадка, «мозговой» крик) ЗПК проводится независимо от уровня билирубина.

Для ЗПК при резус-конфликтах используется комбинация одногруппной резус-отрицательной эритроцитомассы с одногруппной плазмой. При несовместимости по групповым факторам используется комбинация эритроцитарной массы 0(I) группы соответственно резус-принадлежности ребенка и плазмы IV группы. При несовместимости и по резус-фактору и по группе крови используется комбинация эритроцитомассы 0(I) группы резус-отрицательной и плазмы IV группы. Соотношение переливаемых эритроцитарной массы и плазмы составляет 2:1. При несовместимости крови матери и крови плода по редким факторам, ребенку необходимо переливать кровь от индивидуально подобранного донора.

В результате операции суммарный объем введенных компонентов донорской крови должен быть равен суммарному объему выведенной крови ребенка. О безусловной эффективности проведенного ЗПК свидетельствует более чем двухкратное снижение концентрации билирубина к концу операции.

С целью предупреждения ЗПК новорожденным с изоиммунной ГБН по любому из факторов крови (проба Кумбса - положительная), у которых отмечается почасовой прирост билирубина более 6,8 мкмоль/л/час, несмотря на проводимую фототерапию, целесообразно назначать *стандартные иммуноглобулины для внутривенного введения*. Препараты иммуноглобулина человеческого новорожденным с ГБН вводятся внутривенно медленно (в течение 2-х часов) в дозе 0,5-1,0 г/кг (в среднем 800 мг/кг) в первые часы после рождения. При необходимости повторное введение осуществляется через 12 часов от предыдущего.

Неэффективные и потенциально опасные методы лечения, которые следует исключить из клинической практики:

Инфузионная терапия излишне часто используется при развитии гипербилирубинемии. Токсическим действием обладает непрямой жирорастворимый билирубин и его уровень не может быть снижен путем введения раствора глюкозы. Дополнительное введение жидкости новорожденному требуется, если есть признаки неадекватности питания, снижение веса, признаки обезвоживания.

Назначение фенobarбитала. Фенobarбитал оказывает влияние на обмен билирубина путем увеличения концентрации лигандин в клетках печени, ингибирования синтеза глюкуронилтрансферазы и улучшения экскреции билирубина. Поскольку эффект от применения фенobarбиталом наступает к концу второй недели жизни, этот препарат бесполезно использовать в лечении не прямой гипербилирубинемии у новорожденных детей.

Назначение металлопорфиринов. В настоящее время металлопорфирины в лечении неонатальных желтух не используются, так как был отмечен фототоксический эффект олово-протопорфирина.

Желчегонные препараты также не могут быть рекомендованы к применению у всех детей с конъюгационной желтухой. Назначение данной группы

лекарств необходимо детям с проявлениями синдрома холестаза (сгущения желчи).

Согласно протоколу лечения гипербилирубинемий у новорожденных, нет ни доказательств, ни патогенетического обоснования для лечения непрямой гипербилирубинемии такими препаратами, как эссенциале, лив-52 и другими «гепатопротекторами».

При лечении синдрома холестаза предпочтение отдается препаратам урсодезоксихолевой кислоты в виде суспензии (урсофальк), которые характеризуются быстрым и отчетливым терапевтическим эффектом. Начальная лечебная доза составляет 15-20 мг/кг в сутки. При недостаточной эффективности доза может быть увеличена до 30-40 мг/кг в сутки. При проведении длительного лечения используют поддерживающую дозу 10 мг/кг в сутки.

Индикаторами эффективности лечения являются нормализация уровня билирубина в крови и предупреждение билирубинового поражения мозга у ребенка.

Таким образом, успех лечения при неонатальной желтухе во многом определяется своевременностью диагностики, применением алгоритмов дифференциальной диагностики и дифференцированного лечения.

Рекомендуемая литература

1. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие в 2-х томах. М.: Медицина, 2016. 736 с.
2. Рооз Р., Генцель-Боровичени О., Прокитте Г. Неонатология. Практические рекомендации / пер. с нем. М., 2011. 592 с.
3. Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии. /под ред. Д.О.Иванова. М., 2016. 464 с.
4. Неонатология. в 2-х томах/ под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Каннигам, Ф.Г. Эяля / пер. с англ. Под ред. Д.Н.Дегтярева. М.: Медицина, 2015. 1572 с.

БРОНХООБСТРУКТИВНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ОРИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Мизерницкий Ю.Л.

Синдром острой бронхиальной обструкции у детей раннего возраста уже на протяжении полувека находится в поле пристального внимания исследователей и практических врачей, что связано с гетерогенностью его генеза, высокой частотой и трудностями дифференциальной диагностики.

Комитетом экспертов ВОЗ (1975) обструкция дыхательных путей определена как «сужение или окклюзия дыхательных путей, которая может быть результатом скопления материала в просвете, утолщения стенки, сокращения бронхиальных мышц, уменьшения сил ретракции легкого, разрушения дыхательных путей без соответствующей потери альвеолярной ткани и/или компрессии дыхательных путей», иными словами причиной обструкции является «сужение или окклюзия дыхательных путей» вследствие самых разнообразных причин.

В данной лекции мы не рассматриваем *обструкцию верхних дыхательных путей*, при которой ведущим клиническим симптомом является инспираторная одышка, а причиной та или иная патология верхних дыхательных путей, обычно острый стенозирующий ларинготрахеит (ложный круп).

Обструкция нижних дыхательных путей у детей раннего возраста клинически проявляется однотипно - остро возникшей экспираторной одышкой в виде шумного дыхания с форсированным удлиненным выдохом, вздутием грудной клетки и втяжением ее уступчивых мест, навязчивым кашлем, переменными диффузными сухими и разного калибра влажными хрипами в легких.

Рентгенологически определяются признаки вздутия легочной ткани (повышенная её прозрачность, горизонтальное стояние ребер, уплощение и высокое расположение куполов диафрагмы и т.д.) (рис.1). Функциональными методами оценки состояния органов дыхания выявляется повышенное бронхиальное сопротивление воздушному потоку вследствие диффузного нарушения проходимости мелких бронхов и бронхиол.

Следует заметить, что для диагностики острой бронхиальной обструкции достаточно клинических данных. Рентгено-функциональные, лабораторные и другие методы используют лишь для уточнения генеза обструкции, необходимости исключения пневмонии, при аспирации инородного тела и т.д.

Для клинического определения этих нарушений на практике можно встретить самые разнообразные термины: астматический, обструктивный, бронхоспастический, бронхообструктивный синдром, преастма, обструкция дыхательных путей, синдром бронхиальной обструкции и т.д. Однако, наиболее универсальным и предпочтительным является термин *бронхообструктивный синдром (БОС)*, который может успешно заменить и объединить подавляющее число имеющихся обозначений. В то же время этот термин собирательный и не может служить самостоятельным нозологическим диагнозом. В

каждом конкретном случае должен быть по возможности расшифрован ведущий механизм обструкции и решен вопрос об основном заболевании, осложнением или главным клиническим проявлением которого этот БОС является.



Рис.1. Рентгенограмма грудной клетки ребенка 8 мес. с БОС.

Этиопатогенез

Нозологическая диагностика особенно сложна у детей раннего возраста. Встречаясь при самой разнообразной патологии, БОС в этом возрасте обычно возникает остро на фоне респираторной вирусной инфекции. Среди этиологических факторов ОРИ, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом, отмечаются самые разные инфекционные агенты и их ассоциации: грипп, парагрипп, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, корона-вирусы, ЕСНО- и Коксаки вирусы, вирус Эпштейн-Бар, вирус кори, цитомегаловирусы, микоплазмы, хламидии, легионеллы, пневмоцисты и т.д. Лишь у детей первого полугодия жизни превалирует RS-вирусная этиология.

Ведущими патофизиологическими механизмами БОС при ОРИ являются: 1) отек и инфильтрация бронхиальной стенки (вследствие инфекционного воспаления); 2) гиперсекреция слизи и десквамация реснитчатого эпителия, ведущие к нарушению мукоцилиарного клиренса; 3) бронхоспазм, развивающийся как под действием биологически активных веществ, выделяемых в ходе воспа-

лительной реакции, так и нервно-рефлекторно при непосредственном воздействии вирусов на нервные окончания, β_2 -адренорецепторы. Так, отёк слизистой оболочки бронхов всего лишь на 1 мм вызывает повышение сопротивления воздушному потоку более чем на 50%.

Возникновению бронхиальной обструкции у детей раннего возраста способствуют перинатальные повреждения ЦНС, воздействие неблагоприятных анте- и интранатальных факторов, аномалии конституции (аллергический, лимфатический диатез), а также возрастные морфо-функциональные особенности: узость дыхательных путей, податливость хрящей и ригидность грудной клетки, меньшая эластичность легочной ткани, обильная ее васкуляризация, склонность к отеку и экссудации и т. д. Все это обуславливает высокую частоту БОС при острой респираторной инфекции (ОРИ) у детей. В различные годы он имеет место в 5-40% случаев ОРИ со средней частотой 45-50 случаев на 1000 детей раннего возраста. В подавляющем числе случаев он обуславливается бронхиолитом, обструктивным бронхитом, приступами бронхиальной астмы (БА).

Следует отметить некоторую условность разделения острого обструктивного бронхита и бронхиолита, поскольку нюансы клинической картины обусловлены лишь различным диаметром поражаемых бронхов. В то же время встречается их сочетание, и в этих случаях на практике применяют термин «бронхобронхиолит». В отечественной **классификации** заболеваний легких у детей всё же выделяют острый обструктивный бронхит и бронхиолит.

Бронхиолит (J.21) рассматривается как форма острой респираторной (обычно вирусной) инфекции с преимущественным поражением нижних отделов респираторного тракта (мельчайших бронхов и бронхиол), что клинически нередко сопровождается выраженным БОС и дыхательной недостаточностью. Для острого бронхиолита характерна выраженная (до 60-80 в минуту) одышка с участием вспомогательной мускулатуры, втяжением уступчивых мест грудной клетки, раздуванием крыльев носа, цианозом, обилие влажных мелкопузырчатых и крепитирующих хрипов с обеих сторон (картина «влажного легкого»). Рентгенологически из-за резкого вздутия легочной ткани сосудистый рисунок может выглядеть обеднённым.

Острый бронхиолит встречается преимущественно у детей первого полугодия жизни и чаще всего обусловлен респираторно-синцитиальной или парагриппозной (III типа) инфекцией. Прогноз бронхиолитов, как правило, благоприятный, за исключением редких случаев формирования стойких бронхолегочных изменений в виде облитерирующего бронхиолита (чаще при микоплазменной, легионеллезной или аденовирусной этиологии), ведущих впоследствии к хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В случае повторных эпизодов БОС, что случается почти у половины больных, они чаще протекают по типу обструктивного бронхита.

Начиная со второго полугодия жизни и, особенно, у детей старше 1 года, преобладающей причиной БОС на фоне ОРИ являются обструктивный бронхит и начальные проявления бронхиальной астмы. В этиологии респираторной

торных инфекций при этом не отмечается существенного преобладания какого-либо одного возбудителя.

Острый обструктивный бронхит (J.20), как и бронхиолит, также является проявлением острой респираторной инфекции, но в отличие от него характеризуется диффузным поражением бронхов *разного* калибра. Типичный БОС, определяющий тяжесть состояния, развивается обычно на 3-4-й день ОРИ и может, постепенно уменьшаясь, сохраняться неделю и более. Впоследствии на фоне ОРИ более чем у половины из числа этих детей раннего возраста возможны повторные эпизоды обструктивного бронхита, не сопровождающиеся, однако, развитием бронхиальной астмы. Частота их убывает с возрастом. Повторные эпизоды обструктивного бронхита, очевидно, обусловлены у них гиперреактивностью бронхов, всегда связаны с ОРИ и обычно прекращаются в возрасте 3-4 лет (рис.2).

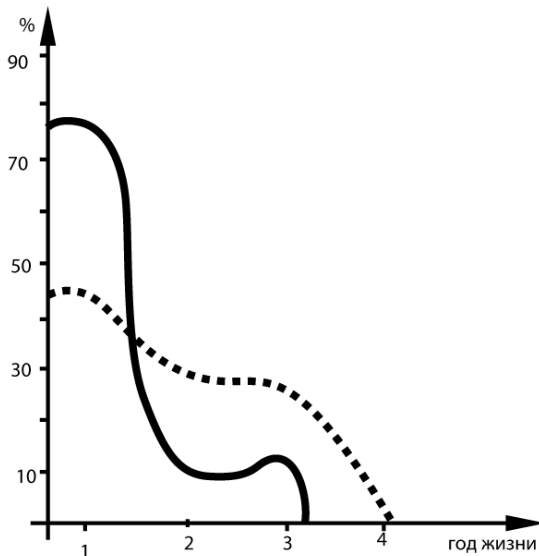


Рис.2. Процент больных с первым (сплошная линия) и последним (пунктир) эпизодами острого обструктивного бронхита на фоне респираторно-вирусных инфекций в различном возрасте.

Тут же следует заметить, что для *острой пневмонии, как таковой, БОС не характерен*, так как поражение только альвеолярной ткани не сопровождается нарушением бронхиальной проходимости. Он отмечается лишь в тех случаях пневмонии, когда наряду с воспалительным процессом в альвеолах имеется поражение мелких бронхов (по данным В.К. Таточенко около 5% случаев пневмонии). Поэтому применяемый в педиатрической практике термин «пневмония с обструктивным синдромом» по сути отражает сочетание пневмонии с явлениями обструктивного бронхита. При этом следует иметь в виду, что диагноз пневмонии является клинико-рентгенологическим и без рентгенографического подтверждения не может считаться достаточно достоверным [Классификация, 2009].

Бронхиальная астма (J.45) у детей раннего возраста представлена, как правило, атопической формой, являющейся классическим примером аллерги-

ческого наследственно обусловленного мультифакториального заболевания. При этом имеет место полигенный характер наследования отдельных иммунологических, биохимических и мембранных дефектов, способствующих аллергической сенсibilизации и запуску каскада иммунобиохимических реакций. Существенную роль в манифестации заболевания играют факторы окружающей среды. В то же время в раннем детском возрасте наиважнейшими неспецифическими провокаторами приступов (триггерами) выступают острые респираторные вирусные инфекции, оказывающие мощное сенсibilизирующее воздействие на организм, обусловленное как повышением проницаемости поврежденной слизистой оболочки дыхательных путей для различных аэроаллергенов, так и связанное с антигенными свойствами самих возбудителей, иммунологической перестройкой макроорганизма в ходе инфекционного процесса. Особенностью детей раннего возраста является слабое развитие гладкой мускулатуры бронхов, в связи с чем бронхоспазм редко выступает ведущей причиной обструкции при приступах бронхиальной астмы у детей этого возраста (особенно до 1,5-2 лет). На первое место выступают гиперсекреция слизи и отек бронхиальной стенки, обуславливая по выражению проф. С.Г. Звягинцевой своеобразную клинику «влажной астмы» в этом возрасте. В настоящее время доказано, что такой *«астматический» бронхит является вариантом течения бронхиальной астмы, типичным для детей, как правило, раннего возраста.* С ростом ребенка, обычно старше 1,5-2 лет, приступы все более приобретают клинические очертания, характерные для взрослых и детей старшего возраста. Поэтому *общепризнано нецелесообразным выделение «астматического» бронхита в самостоятельную нозологическую форму, т.к. он является клиническим эквивалентом бронхиальной астмы, характерным для детей раннего возраста.*

Дифференциальная диагностика острого обструктивного бронхита и бронхиальной астмы в раннем детском возрасте обычно вызывает наибольшие затруднения у практических врачей, что связано с однотипной клинической картиной, сходными рентгенологическими, функциональными и лабораторными (в том числе иммунологическими) изменениями. В 80% случаев бронхиальная астма у детей формируется в раннем возрасте, причем нередко уже на первом году жизни. Длительное время скрываясь под маской «острой респираторной вирусной инфекции с обструктивным бронхитом», бронхиальная астма своевременно не распознается, и больные не лечатся. Лишь спустя годы у части детей обнаруживается переход так называемого обструктивного бронхита в типичную бронхиальную астму. По результатам наших отдаленных наблюдений, более половины из числа детей, госпитализировавшихся в стационар в связи с выраженным БОС при ОРВИ, впоследствии страдали типичной бронхиальной астмой, не распознанной в раннем возрасте. В то же время ранняя диагностика и своевременное начало соответствующей терапии во многом определяют прогноз заболевания, предупреждают формирование тяжелых, инвалидизирующих форм болезни.

Было бы слишком примитивно диагностировать бронхиальную астму по принципу: «три эпизода обструкции в анамнезе = диагноз бронхиальной астмы». Практически задача гораздо сложнее.

Следует отметить, что вероятность чисто инфекционного генеза обструкции уменьшается с возрастом ребенка, а вероятность аллергического заболевания (т.е. бронхиальной астмы) - возрастает. У ребенка старше 4-5 лет инфекционный генез повторных бронхообструктивных эпизодов возможен только как казуистика!

В отличие от острого обструктивного бронхита для детей раннего возраста с бронхиальной астмой характерны выраженная наследственная отягощенность аллергическими заболеваниями (особенно по материнской линии); большая частота аллергических реакций на пищевые продукты, медикаменты, профилактические прививки; более выраженные кожные аллергические проявления; бурное течение эпизодов БОС с ранним началом во время ОРВИ и меньшей продолжительностью; отчетливый эффект бронхолитической терапии; выраженные иммунологические изменения, в частности угнетение Т-клеточного звена, активация В-клеток, фагоцитарных реакций, эозинофилия, нейтрофилез, гипериммуноглобулинемия Е, характерные изменения цитокинового профиля.

В этой связи относительными *критериями БА в раннем детском возрасте* могли бы быть следующие признаки [Национальная программа, 2017]:

1. Повторные эпизоды бронхиальной обструкции как на фоне ОРВИ, так и вне их.
2. Отчетливый положительный эффект бронхолитической терапии.
3. Наследственная отягощенность аллергическими заболеваниями.
4. Наличие сопутствующих аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, проявления пищевой и лекарственной аллергии).
5. Эозинофилия в крови.
6. Высокий уровень IgE в крови.
7. Наличие в крови специфических IgE к различным аллергенам.

Однако чрезвычайно высокая вариабельность как клинических признаков, так и лабораторных показателей затрудняет их использование в дифференциально-диагностических целях. Практически ни один из этих признаков в отдельности (в том числе уровень IgE) не может служить достаточно достоверным дифференциально-диагностическим критерием обструктивного бронхита и бронхиальной астмы.

Можно совершенно определенно утверждать, что на сегодня не существует каких-либо патогномоничных симптомов, позволяющих диагностировать бронхиальную астму в раннем возрасте. В то же время, наши наблюдения и многолетний практический опыт, как и данные других исследователей, убеждают, что с высокой долей вероятности такой диагноз может и должен устанавливаться детям раннего возраста *по совокупной оценке характерных признаков.*

В отдельных случаях БОС у детей раннего возраста может быть обусловлен инородным телом трахеи и бронхов, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, нарушением центральной регуляции дыхания, аллергическим бронхолегочным аспергиллезом, муковисцидозом, другими врожденными и наследственными заболеваниями легких, новообразованиями гортани, трахеи и бронхов, сдавлением средостения увеличенным тимусом, опухолями, аномальными сосудами, коротким пищеводом, диафрагмальной грыжей и т.д. Несмотря на относительную редкость этих причин, о них следует всегда помнить.

В практическом отношении очень важно, в первую очередь, исключить механический генез обструкции вследствие аспирации инородного тела. Подозрительные случаи позволяют: жалобы на внезапное появление у ребенка навязчивого кашля, затруднений дыхания без предшествующего положительного аллергологического анамнеза.

Клиническими особенностями, указывающими на возможность аспирации инородного тела являются:

- асимметрия грудной клетки, дыхательных экскурсий, аускультативных и физикальных данных;
- усиление одышки, появление кашля при перемене положения (в случае, если инородное тело не зафиксировалось в дыхательных путях);
- упорный характер одышки и кашля при наблюдении в динамике
- резистентность к бронхолитической и иной консервативной терапии.

Если момент аспирации был по тем или иным причинам упущен, то последствиями будут затяжные, упорно рецидивирующие бронхиты, пневмонии, особенно правосторонней локализации.

При рентгенографии могут быть выявлены только рентген-контрастные инородные тела. Инородные тела органического происхождения при ней не определяются. Об аспирации инородного тела заставляют задуматься выявляемые рентгенологически:

- ателектазы в средней или нижней долях справа (в эти участки легких в силу анатомических особенностей инородные тела попадают чаще);
- асимметрия в виде одностороннего вздутия легочной ткани, появления долевой или лобарной эмфиземы (вследствие клапанного механизма «воздушной ловушки»);
- нарастающее смещение органов средостения;
- баллотирование средостения (при рентгеноскопии).

Подозрение на инородное тело трахеи и бронхов является показанием к экстренной бронхоскопии. И потому должно быть исключено уже в самом начале диагностического процесса (рис.3).

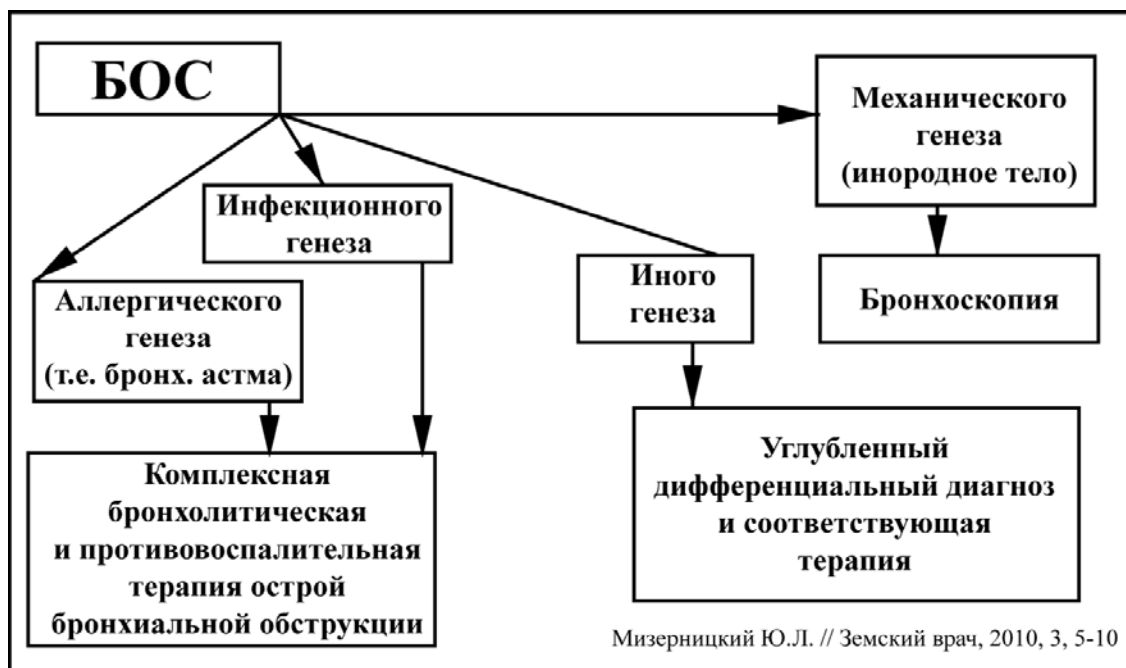


Рис.3. Алгоритм дифференциального диагноза, определяющий подходы к терапии БОС у детей раннего возраста.

Таким образом, ребенок с подозрением на бронхиальную астму должен быть направлен к специалисту пульмонологу (аллергологу) для детального обследования, подтверждения диагноза и осуществления комплекса лечебно-профилактических мероприятий. При упорно повторяющемся бронхообструктивном синдроме, необычном его течении и резистентности к общепринятой терапии, необходимо своевременное углубленное обследование ребенка с участием соответствующих специалистов – оториноларинголога, хирурга, невропатолога, пульмонолога, аллерголога.

Терапия бронхообструктивного синдрома

В случае инфекционного (острый обструктивный бронхит) или аллергического (бронхиальная астма) генеза *принципы терапии острой бронхиальной обструкции* однотипны и включают следующие позиции.

1. Как можно более раннее начало лечения.
2. Адекватная регидратация.
3. Кислородная поддержка (при необходимости).
4. Основу патогенетической терапии, безусловно, составляет бронхолитическая терапия. Она наиболее оптимальна в виде ингаляций через небулайзер.

Небулайзерная техника буквально совершила революцию в ингаляционной терапии за последние десятилетия. Распылительные ингаляторы (небулайзеры) генерируют влажный лекарственный аэрозоль с высокой респираторной фракцией (>50% частиц аэрозоля 2-5 мкм). В силу своего малого аэродинамического характера эти частицы глубоко проникают в легкие, оседая в мельчайших бронхах и бронхиолах, создавая там локально высокие концентрации необходимых лекарственных веществ. Устройства для получения такого лекарственного аэрозоля могут быть ультразвуковыми, компрессорными или мембранными. Наиболее популярны в настоящее время компрессорные небулайзеры. Самые современные мембранные отличаются компактностью, удобством, но относительно дороги и недолговечны



Ультразвуковой ингалятор



Компрессорный ингалятор



Мембранный ингалятор

Преимущества небулайзерной терапии:

- возможность использования при жизнеугрожающих состояниях;
- неинвазивная, легко выполняемая процедура;
- препарат попадает непосредственно в трудно вентилируемые участки легких;
- возможность применения высоких доз препаратов;
- более быстрое начало действия лекарственного вещества;
- меньший риск развития побочных эффектов;
- может быть использован у пациентов любого возраста (с самого раннего) и в любом состоянии, т.к. отсутствует необходимость координации вдоха и высвобождения лекарственного вещества;
- обеспечивает генерацию однородного высокодисперсного аэрозоля с оптимальным аэродинамическим размером частиц;
- возможность включения в контур подачи кислорода (ИВЛ);
- короткое время лечебной процедуры;
- компрессорный небулайзер позволяет успешно ингалировать большинство необходимых при бронхиальной обструкции препаратов.

В качестве препарата первого выбора предпочтительна комбинация бета-2-агониста (Фенотерола гидробромида) и холиноблокатора (Ипратропия бромида) (препарат Беродуал). 1 мл раствора для ингаляций содержит 20 капель препарата; в 1 капле 25 мкг фенотерола и 12,5 мкг ипратропия бромида. Необходимую дозу разводят в 2-4 мл 0,9% раствора хлорида натрия и ингалируют через компрессорный/мембранный небулайзер до полного расходования лекарственного раствора с неплотной лицевой маской. Ингалируемый раствор должен быть теплым. *Разводить препарат дистиллированной водой нельзя!*

Дозы: детям до 6 лет назначают на 1 ингаляцию: **0,5 мл (10 кап)** или **2 кап/кг массы, но не более 10 кап.**; детям 6-14 лет: **0,5-1,0 мл (10-20 кап)**. Интервал между ингаляциями 4-6 час.

При отсутствии небулайзера возможно ингалировать дозированный аэрозоль беродуала через спейсер. При этом лучше бесфреоновая форма, которая обеспечивает получение более мелких частиц аэрозоля и хорошую воспроизводимость дозы.

Безусловно, в качестве бронхолитика могут быть использованы и другие симпатомиметики (сальбутамол и др.), как через небулайзер, так и в инъекциях (п/к, в/м) или внутрь. В крайнем случае, может быть использован (внутри, в/в) метилксантиновый препарат - эуфиллин (с известными предосторожностями ввиду его неоптимального профиля безопасности). У детей, особенно раннего возраста, беродуал всё же предпочтительнее других симпатомиметиков, поскольку он содержит комбинацию бета-2-агониста (Фенотерола гидробромида) и холиноблокатора (Ипратропия бромида), влияющих на различные механизмы бронхоконстрикции. Поэтому беродуал наиболее оптимален для борьбы с обструкцией любой этиологии; высоко эффективен при минимальном риске развития осложнений/побочных эффектов терапии.

В соответствии с тяжестью состояния показана глюкокортикостероидная терапия, желательна ингаляционная. Препаратом выбора является суспензия будесонида (Пульмикорт) и т.п. через небулайзер (0,25-0,5 мг/сут), 1-2 раза в день. Применение суспензии будесонида через компрессорный/мембранный небулайзер высокоэффективно и сравнимо с эффектом от назначения преднизолона per os, что подтверждается как нашими наблюдениями, так и результатами, полученными проф. Н.А. Геппе и другими исследователями. Суспензия будесонида оказывает:

- сосудосуживающее действие;
- уменьшает экссудацию плазмы;
- уменьшает продукцию мокроты в дыхательных путях;
- восстанавливает чувствительность бета-2-адренорецепторов!

Поэтому весьма высоко эффективным и оптимальным является сочетание в одной небулайзерной ингаляции беродуала и суспензии будесонида.

При отсутствии возможности ингалировать глюкокортикостероиды через небулайзер можно использовать дозированные ингаляционные глюкокортикостероидные препараты (ИГКС) через специальную дыхательную приставку (спейсер, аэроchамбер, оптичамбер и т.д.); преднизолон (гидрокортизон, дексаметазон) в инъекциях (в/м, в/в) или, что нежелательно в виду массы побочных действий, преднизолон внутрь.

Муколитическая терапия при обструкции у детей раннего и дошкольного возраста совершенно необходима, но имеет свои нюансы. Наличие бронхиальной обструкции всегда ухудшает эвакуацию мокроты и требует сочетанного с бронхолитиками назначения отхаркивающих средств и обязательного увлажнения дыхательных путей.

Довольно популярны комбинированные препараты, которые могут включать различные отхаркивающие, противокашлевые, спазмолитические и другие средства. Однако следует иметь в виду, что их назначение требует индивидуального подхода, а сочетания препаратов в них не всегда рациональны.

Наиболее современными и эффективными муколитиками являются препараты на основе амброксола, являющегося активным метаболитом бромгексина, что ускоряет наступление положительного муколитического эффекта. Его отличает быстрота наступления эффекта, высокая эффективность, хорошая переносимость, возможность местного применения в виде ингаляций через небулайзер уже с периода новорожденности. Важно также то, что при этом разжижение мокроты происходит без увеличения её объёма. В случаях нетяжёлой обструкции используется внутрь и в ингаляциях раствор сухого экстракта плюща (проспан), обладающего одновременно и легким бронхолитическим эффектом.

Для эффективной эвакуации мокроты в комплексе лечения детей с бронхолегочной патологией целесообразно также использовать ингаляции 0,9% раствора NaCl, постуральный и вибрационный массаж (после улучшения общего состояния). Применение отхаркивающих средств должно сочетаться с назначением обильного питья (минеральная вода, чай, компот, морс, отвар сухофруктов и т.д.). Адекватная гидратация совершенно необходима для эффективного разжижения и эвакуации мокроты.

Иногда при назначении отхаркивающих препаратов происходит непредсказуемо резкое снижение вязкости и значительное увеличение количества отделяемой мокроты, что приводит к ухудшению бронхиальной проходимости. Клинически это проявляется усилением кашля, одышки, ухудшением общего состояния ребенка. В этих случаях необходима отмена или снижение дозы отхаркивающих средств. У детей раннего возраста, а также при выраженном рвотном рефлексе и высоком риске аспирации противопоказаны отхаркивающие препараты, увеличивающие объем секрета, усиливающие рвотный и кашлевой рефлекс, а также сочетание с противокашлевыми препаратами.

Следует категорически воздержаться от применения горчичников и тому подобных раздражающих веществ, резко пахнущих растираний и бальзамов. Они могут рефлекторно усилить кашель и бронхиальную обструкцию.

Использование антигистаминных препаратов I поколения у детей нецелесообразно, так как они сильно «подсушивают» слизистую оболочку, приводя к сгущению мокроты, что затрудняет ее эвакуацию. В случае необходимости используют антигистаминные препараты второго поколения.

Антибиотикотерапия применяется только по строгим показаниям, какими являются: лихорадка выше 38° С более 2-3-х дней, выраженная интоксикация, когда невозможно исключить бактериальные осложнения, прежде всего пневмонию, бронхит.

В заключение следует отметить, что в раннем возрасте, как ни в каком другом, необходим учет и коррекция фоновых патологических состояний, без чего невозможен успех терапии в целом.

Если причиной бронхиальной обструкции явилась бронхиальная астма, после купирования острых её проявлений ребенок нуждается в профилактической (базисной) терапии, что решается специалистом в соответствии с характером и тяжестью течения болезни. В раннем возрасте с этой целью достаточно эффективны кетотифен, задитен, кромоны. Однако при необходимости могут назначаться и ингаляционные глюкокортикостероиды (флютиказон с 1 года, пульмикорт с 6 мес), антилейкотриеновые препараты (монтелукаст с 2-х лет).

Безусловно, необходимо оздоровление домашней среды, исключение пассивного курения, контактов с причинно значимыми аллергенами, гипоаллергенная диета, индивидуальный график профилактических прививок, санация носоглотки, лечение сопутствующей аллергической (аллергический ринит, атопический дерматит) и иной патологии, всемерная профилактика ОРЗ (закаливание, применение адаптогенов, иммунокорректоров, поливитаминов), общеоздоровительные мероприятия (ЛФК, массаж и т.д.).

Раннее и комплексное лечение обеспечивает лучший прогноз у этой сложной категории больных.

Рекомендуемая литература

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017. 160 с.
2. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. / Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Российское респираторное общество. М., 2009. 18 с.
3. Осипов Л.В., Жилин Ю.Н., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. Применение ультразвуковых и компрессорных ингаляторов (небулайзеров) для лечения заболеваний дыхательных путей и лёгких. Москва: Изомед, 2014. 132 с.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Хавкин А.И.

Введение

Функциональные нарушения пищеварения широко распространены у детей грудного возраста. Появление этих расстройств у детей нередко побуждает родителей, а иногда и педиатра проявлять избыточную терапевтическую активность, заменять грудное вскармливание на искусственное или получаемую ребенком детскую смесь на другую. Поэтому крайне важно понимание механизмов подобных расстройств у новорожденных и детей раннего возраста и выработке адекватных методов курации.

Срыгивание

Ежедневное срыгивание встречается с разной частотой у младенцев разного возраста - от 86,9 % в два месяца до 7,6 % у годовалых детей. Срыгивание у младенцев, находящихся на лактотрофном питании носит физиологический характер и связано с механизмом сосания, когда в желудок попадает избыток воздуха. Пищевод у детей раннего возраста широкий, впадает в округлый желудок под прямым углом. Это облегчает отхождение заглоченного воздуха. Появление срыгивания также связано с объемом принятой пищи: его увеличение приводит к удлинению времени опорожнения желудка, к повышению давления внутрижелудочного давления и к учащению эпизодов спонтанных транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, что создает предпосылки для развития у ребенка гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). Кроме того, причинами срыгиваний у здоровых детей являются: высокое давление в брюшной полости вследствие тугого пеленания, запоров, повышенного газообразования, длительного крика; нарушение техники кормления; перекорма детей первых месяцев жизни.

Срыгивание представляет собой ретроградный пассаж (заброс) содержимого желудка в глотку или ротовую полость или из ротовой полости.

Под *рвотой* следует понимать рефлекс центральной нервной системы с вовлечением гладкой и скелетной мускулатуры.

В основе ГЭР лежит ретроградное передвижение содержимого желудка за пределы органа.

Физиологический ГЭР (понятие, имеющее в основном теоретическое значение):

- а) встречается у абсолютно здоровых людей любого возраста,
- б) отмечается чаще после приема пищи,
- в) характеризуется невысокой частотой (не более 20-30 эпизодов в день) и незначительной длительностью (не более 20 сек),
- г) не имеет клинических эквивалентов,
- д) не приводит к формированию рефлюкс-эзофагита.

В соответствии с рН-метрическими критериями диагностики, большинство эпизодов ГЭР продолжаются менее 3 минут, возникают в постпрандальный период (после приема пищи) и сопровождаются небольшим числом клинических проявлений (или протекают бессимптомно).

Согласно Римским критериям IV, диагноз синдрома срыгивания у здоровых детей в возрасте от 3 недель до 12 месяцев может быть установлен при наличии эпизодов срыгивания, по меньшей мере, 2 раза в день на протяжении не менее 3 недель, на фоне отсутствия тошноты, примеси крови в рвотных массах, аспирации желудочного содержимого, апноэ, отставания в темпах физического развития, затруднений во время кормления или в процессе проглатывания пищи, а также неправильного положения тела. Соответствие перечисленным критериям имеет место более, чем у 50 % детей грудного возраста (рис. 1).

СРЫГИВАНИЕ

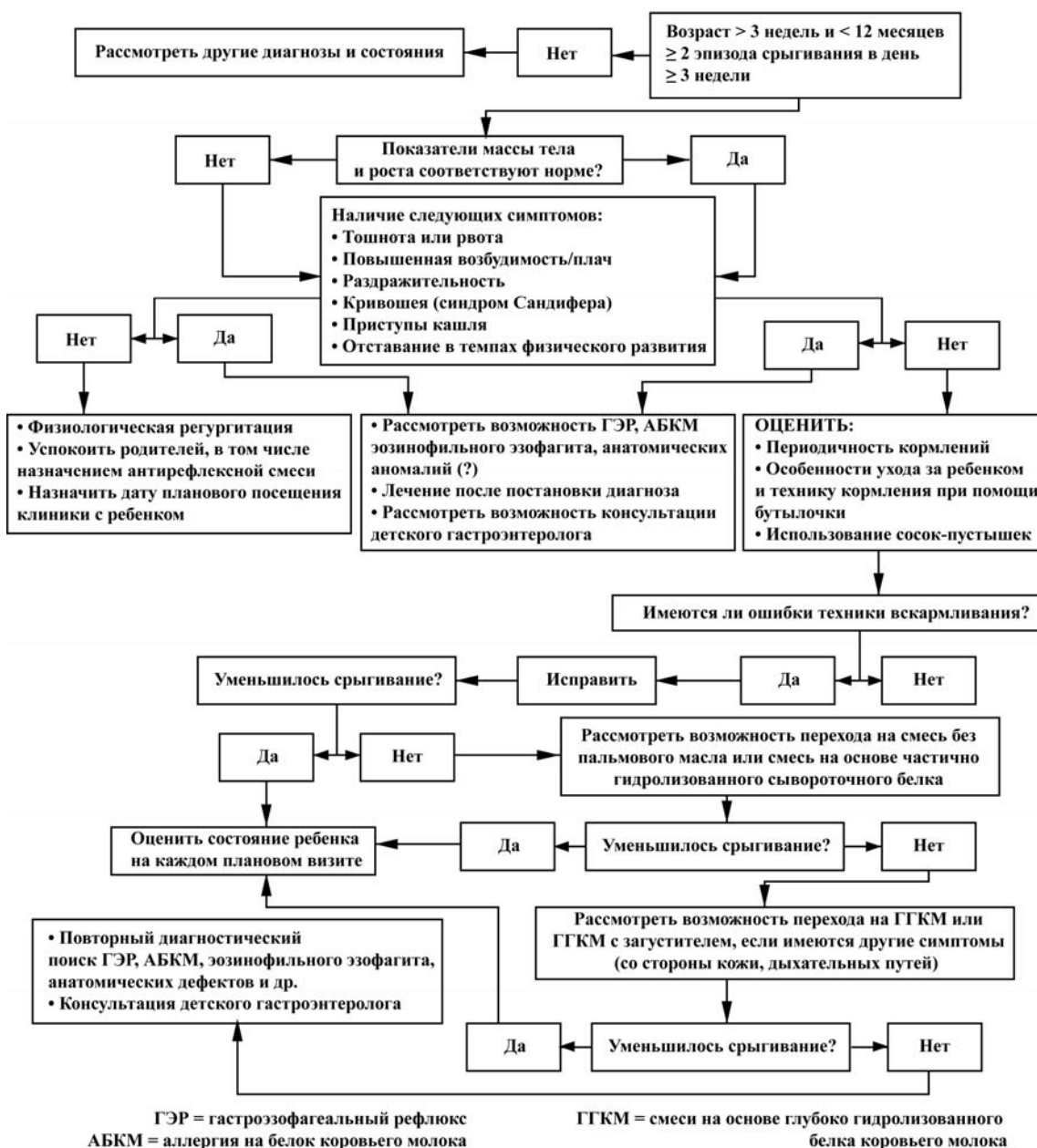


Рис. 1. Алгоритм диагностики срыгивания.

В отличие от физиологического, патологический ГЭР:

а) встречается в любое время суток,

б) часто не зависит от приема пищи,

в) характеризуется высокой частотой (более 50 эпизодов в день),

г) ведет к повреждению слизистой оболочки пищевода разной степени выраженности с возможным формированием пищеводных и внепищеводных проявлений.

Дети младшего возраста с патологическим ГЭР чаще страдают рецидивирующими рвотами и срыгиваниями. У них нередко выявляются различные «симптомы тревоги»: снижение массы тела, рвота фонтаном, рвота с примесью крови или желчи, а также респираторные нарушения вплоть до развития апноэ и синдрома внезапной смерти. Так как частота срыгиваний у детей первого года жизни варьирует в довольно широком диапазоне, при оценке степени тяжести срыгиваний целесообразно пользоваться 5-ступенчатой шкалой J.Vandenplas с соавт.

Патологический ГЭР у детей первого года жизни встречается с частотой 8-11%. Среди основных причин развития этого состояния: натальная травма шейного отдела позвоночника, аллергия к белкам коровьего молока, лактазная недостаточность, аксиальная грыжа, нарушение вегетативной регуляции.

Многочисленные исследования не обнаружили связи между выраженностью клинических, гистологических, эндоскопических и рН-метрических изменений у детей раннего возраста с ГЭР. У детей этой возрастной группы невозможно судить о наличии и выраженности эзофагита только на основании клинических проявлений. У недоношенных детей поведенческие реакции при рефлюксе, как правило, отсутствуют.

Важно подчеркнуть, что подавляющее большинство детей с синдромом срыгивания, как правило, являются здоровыми. Однако у детей с упорным срыгиванием необходимо провести тщательный сбор анамнеза и полное физикальное обследование с целью исключениястораживающих симптомов («тревожных сигналов»), свидетельствующих о наличии органического заболевания. Одним из важных этапов обследования является анализ антропометрических показателей, что позволяет оценить темпы физического развития. Нельзя ставить диагноз «Физиологический ГЭР» при наличии рвоты или снижения темпов прибавки массы тела.

Лечение

Мероприятия по лечению синдрома *физиологической регургитации* включают обучение родителей (например, информирование о том, что перекармливание способствует срыгиванию). При синдроме срыгивания у детей грудного возраста снижение частоты и объема срыгивания может быть достигнуто путем использования антирефлюксных (АР) смесей с загустителями. Придание ребенку горизонтального положения на животе (положения анти-Тренделенбурга) не рекомендуется вследствие риска синдрома внезапной детской смерти или только период бодрствования младенца. Кроме того, резуль-

таты исследований показали *неэффективность антисекреторных препаратов и прокинетиков при физиологической регургитации.*

Лечебные мероприятия при **патологическом ГЭР** состоят из трех компонентов: 1) комплекс немедикаментозных воздействий, главным образом нормализация режима и питания, 2) консервативная терапия, 3) хирургическая коррекция.

У большинства детей раннего возраста диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) выглядит одиозным, однако главный механизм ее – патологический ГЭР, уже сформировался и у части пациентов появляется разной степени выраженности специфическая симптоматика. Поэтому необходимо начинать специфическую антирефлюксную терапию, не дожидаясь момента «созревания» защитного кардиального механизма.

1. Постуральная терапия (терапия положением). У грудных детей она заключается в кормлении ребенка под углом 45-60 градусов, что препятствует регургитации и аэрофагии. В ночное время целесообразно приподнимать головной конец кровати на 10-15 см. После кормления малыша целесообразно в течение 10-15 минут поносить в вертикальном или наклонном положении (с животом вниз и приподнятым головным концом).

2. Диетическая коррекция. Рекомендуются использовать сгущенные или коагулированные смеси, содержащие клейковину рожкового дерева, рисовый крахмал, амилопектин и др. (см. таблицу 1).

Таблица 1

Адаптированные антирефлюксные смеси

| Смеси | Компания-производитель | Загуститель | Казеин/сывороточные белки | Жиры (г/100 мл) |
|---------------------|------------------------|---|---------------------------|-----------------|
| Симилак Антирефлюкс | Abbott | Рисовый крахмал | 50/50 | 3,65 |
| Нутрилак АР | Нутритек | Камедь (0,34 г в 100 мл) | 50/50 | 3,45 |
| Нутрилон АР | Danon baby nutrition | Камедь (0,42 г в 100 мл) | 80/20 | 3,0 |
| НАН АР | Nestle | Картофельный крахмал | Частичный гидролизат | 3,4 |
| Сэмпер Лемолак | Hero | Рисовый крахмал (0,9 г в 100 мл; 80-90% амилопектина) | 40/60 | 3,5 |
| Фрисовом 1 и 2 | Friesland | Камедь (0,5 и 0,41 г в 100 мл) | 40/60 и 50/50 | 3,4 |
| Хумана АР | Humana | Камедь (0,5 г в 100 мл) | 40/60 | 3,8 |
| Энфамил АР | Mead Jonson | Рисовый крахмал (2,1 г в 100 мл; 97-99% амилопектина) | 80/20 | 3,5 |

У детей с аллергией к белкам коровьего молока (АБКМ) бывает сложно провести дифференциальную диагностику между эпизодами срыгивания/рвоты на фоне заболевания и проявлениями эпизодов физиологического ГЭР. У них частота рвоты значительно снижается (как правило, в течение 2 недель) после исключения белка коровьего молока из рациона, а его повторное введение приводит к возобновлению клинических симптомов. В ходе клинических исследований показана эффективность применения высокогидролизированных смесей или смесей на основе аминокислот (САК) у детей, находящихся на искусственном вскармливании, со срыгиванием, вызывающим беспокойство, и рвотой продолжительностью до 4 недель.

Большинство эпизодов ГЭР продолжаются менее 3 минут, возникают в постпрандиальный период (после приема пищи) и сопровождаются небольшим числом клинических проявлений (или протекают бессимптомно). Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), напротив, проявляется эпизодами ретроградного пассажа желудочного содержимого, которые обуславливают появление вызывающих беспокойство симптомов и/или осложнений. В подобных случаях необходимо установить причину развития ГЭРБ.

Методы лечения ГЭРБ включают изменение образа жизни, медикаментозную терапию и, в редких случаях, хирургические вмешательства. Нутритивная терапия ГЭР подразумевает применение антирефлюксных (АР)-смесей с загустителями, которые уменьшают симптомы срыгивания, сокращают эпизоды беспокойства, способствуют улучшению сна, снижают частоту рвоты и суммарный объем рвотных масс, нормализуют темпы прибавки массы тела. АР-смеси содержат рисовый, кукурузный, или картофельный крахмал, гуаровую камедь или камедь бобов рожкового дерева.

При назначении АР-смесей следует помнить, что:

- смеси являются лечебными и должны назначаться врачом;
- требуют четкого подбора объема в суточном рационе ребенка (1/2, 1/3 или 1/4 или полной замены стандартной смеси);
- назначаются на ограниченный срок;
- не рекомендуются здоровым детям, не страдающим срыгиваниями;
- являются только одним из компонентов лечебных программ.

*Варианты назначения антирефлюксных смесей
с непереваримыми полисахаридами:*

В конце каждого кормления грудью или адаптированной смесью назначается АР-смесь в количестве 1/2 -1/4 от объема кормления;

АР-смесь назначается 1-3 раза в день в объеме кормления, в остальных случаях используется адаптированная смесь.

АР-смесь назначается в полном суточном объеме в течение 2-4 недель.

Вопрос о комплексном медикаментозном лечении грудных детей с патологическим ГЭР и синдромом срыгиваний решается строго индивидуально, а выбор программы зависит от конкретного случая и не подлежит схематизации.

В некоторых исследованиях *in vitro* показано снижение абсорбции некоторых минералов и витаминов из смесей, содержащих неперевариваемые углеводы (камеди) в качестве загустителя. Клиническая значимость этих наблюдений не ясна. Учитывая, что повышенное газообразование, сопровождающееся увеличением внутрибрюшного давления, может способствовать развитию ГЭР, снижение содержания лактозы в смеси можно рассматривать как дополнительный терапевтический фактор. По данным клинического исследования в группе детей, получавших безлактозную смесь, отмечалось достоверно меньшая частота срыгиваний.

Придание смеси АР-свойств можно выполнить в домашних условиях путем добавления в нее камеди рожкового дерева или дробленых зерен (хлопьев) риса, кукурузы или пшеницы. При этом необходимо учитывать, что дробленые зерна злаков повышают калорийность смеси, что может вызывать избыточную прибавку массы тела. Добавление камеди бобов рожкового дерева не приводит к повышению калорийной плотности продукта. При сгущении обычных смесей в домашних условиях происходит увеличение их осмолярности, что способствует повышению количества эпизодов расслабления нижнего пищеводного сфинктера с последующим усилением явлений рефлюкса и срыгивания. В связи с вышесказанным целесообразно использовать антирефлюксные смеси промышленного производства.

Также увеличивать плотность любой адаптированной молочной или соевой смеси можно с помощью специализированных добавок-загустителей, таких как смесь «Био-Рисовый отвар», рисовые хлопья «Семолин», молочный кисель «Ремедиа» и т.д.

При обильных срыгиваниях и рвотах вследствие патологического ГЭР у ребенка может развиваться дистрофия, дегидратация, а также селективная недостаточность ряда микронутриентов. Наиболее характерными пищевыми дефицитами являются недостаточность К, Р, Mg, Fe, витамины В12, В6, РР, фолиевой кислоты. С этого времени целесообразно использовать элементы парентерального питания с последующей заменой его энтеральным.

Настораживающие симптомы («тревожные сигналы») в большинстве случаев являются проявлениями незначительного числа патологических состояний. АБКМ может быть заподозрена у детей с упорным срыгиванием и/или рвотой на фоне дерматита и/или эпизодов свистящего дыхания. В подобных случаях первоочередной мерой исключения белков коровьего молока (БКМ) из рациона питания является назначение высокогидролизированных смесей. Согласно установленным критериям, детская смесь может считаться лечебной, если она хорошо переносится, по меньшей мере, у 90 % детей с АБКМ (при доверительном уровне, равном 95%). Этим критериям удовлетворяют высокогидролизированные смеси на основе молочной сыворотки, казеина (или других источников белка), а также смеси на основе аминокислот. Предположительно, данным критериям также соответствуют гидролизированные и высокогидролизированные смеси на основе риса. В случае хорошей переносимости белка сои смеси на основе изолята соевого белка могут быть

альтернативой у детей старше 6 месяцев, которые не переносят горький вкус гидролизатов, а также в случаях, когда высокая стоимость смеси с глубоко гидролизированным белком ограничивает их применение. При назначении элиминационной диеты с диагностической целью желательнее исключить из рациона все дополнительные виды питания (прикормы и докормы). В тех случаях, когда у детей, находящихся на грудном вскармливании, отсутствует ответ на проводимое лечение, также может являться целесообразным назначение пробной безмолочной диеты кормящим матерям.

Наличие ГЭР и/или синдрома срыгивания почти никогда не является показанием к прекращению грудного вскармливания.

На первом этапе лечения необходимо успокоить родителей, обучить их простейшим приемам постуральной терапии и правильной технике вскармливания с целью предотвращения аэрофагии, у детей на искусственном вскармливании - назначить молочную смесь с загустителем. Важно отметить, что у детей на грудном вскармливании добавление смеси может приводить к быстрому переводу на искусственное вскармливание.

При отсутствии эффекта в течение 1-2 недель у детей с патологическим ГЭР, необходимо назначить прокинетики домперидон в виде суспензии из расчета 2,5 мл на 10 кг массы тела ребенка в сутки.

В случае положительного эффекта лечение этим препаратом продолжается еще одну неделю с последующим уменьшением суточной дозы (индивидуально). При отсутствии эффекта назначается обследование ребенка с применением ЭГДС и/или рентгенологического обследования, УЗИ, биохимических тестов и др.

Колики

Колики у младенцев впервые были описаны Wessel с соавт. в 1954 г. как «детский плач, продолжающийся 3 часа в день и более, по меньшей мере, 3 дня в неделю, на протяжении не менее 3 недель». В 2006 г. при подготовке Римских критериев IV данная нозология получила следующее определение: «эпизоды повышенной раздражительности, беспокойства или плача, возникающие и завершающиеся без очевидных причин, которые продолжаются 3 часа в день и более, по меньшей мере, 3 дня в неделю, на протяжении не менее одной недели». Частота возникновения колики варьирует от 5 % до 80 %. Данное расстройство с одинаковой частотой поражает детей обоих полов, находящихся на естественном и искусственном вскармливании. Этиология колики не изучена. Предложены многочисленные гипотезы о механизмах происхождения заболевания, включая погрешности в диете кормящей матери, нарушения функционирования желудочно-кишечного тракта, различные виды пищевой непереносимости (в том числе связанные с транзиторным снижением активности лактазы), АБКМ, ГЭР, изменение уровня гастроинтестинальных гормонов, нарушение сбалансированного равновесия состава кишечной микрофлоры и др.

Диагностика колики

Основопологающим клиническим симптомом колики является чрезмерный и упорный громкий плач, который в большинстве случаев имеет тенденцию возникать во второй половине дня. Во время каждого эпизода ребенок становится возбужденным, раздраженным и беспокойным, сучит ножками. Также наблюдают покраснение лица и, нередко, урчание в животе. У каждого пациента с подозрением на колику необходимо проведение дифференциальной диагностики клинических симптомов заболевания с АБКМ, ГЭР и транзиторным снижением активности лактазы (рис. 2).

КОЛИКИ

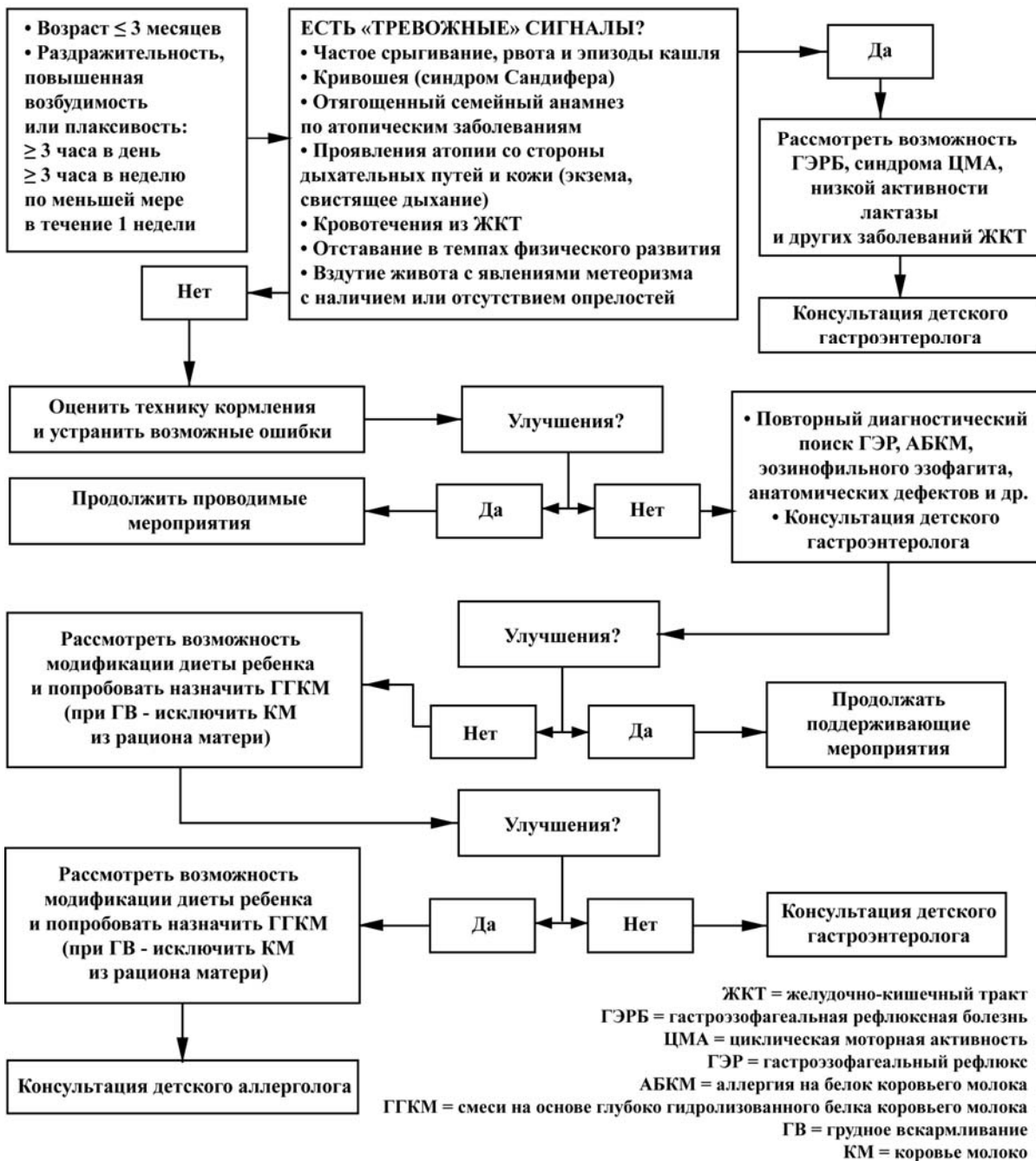


Рис.2. Алгоритм диагностики при колике.

Лечение при колике

Единых критериев для назначения того или иного вида лечения не существует. Рекомендующим первым шагом в лечении колики является выявление возможныхстораживающих симптомов – «тревожных сигналов» (рис. 2). При их отсутствии следует оценить технику вскармливания, успокоить лиц, осуществляющих уход за ребенком, и предоставить им общие рекомендации, подчеркивая отсутствие необходимости специфического лечения данного заболевания. Если ребенок находится на естественном вскармливании, матери следует посоветовать продолжать кормление грудью, а в некоторых случаях – рекомендовать ей исключить коровье молоко из собственного рациона. Длительность поддержания элиминационной диеты должна составлять не менее 2 недель, с последующим продолжением при достижении клинического ответа у ребенка. Для детей, находящихся на искусственном вскармливании, эффективными методами лечения колики являются исключение БКМ из рациона питания и применение смесей на основе высокогидролизированных белков. Клинический опыт показал, что в тех случаях, когда потенциальной причиной колики не является АБКМ, а также при невозможности приобретения дорогостоящих высокогидролизированных смесей, могут успешно использоваться и частично гидролизированные смеси. Эффективность частично гидролизированных смесей на основе молочной сыворотки была продемонстрирована в ходе различных рандомизированных, контролируемых клинических исследований. Некоторые из данных смесей содержат уменьшенное количество лактозы (или являются безлактозными), а также имеют в своем составе пребиотики. Их применение приводит к снижению количества эпизодов плача в неделю, а также суммарного времени плача (при различных уровнях доказательности). При этом, этиологическая роль непереносимости лактозы может быть подвергнута сомнению, поскольку вскармливание детей смесями на основе сои не обеспечивало клинического улучшения.

В рамках ряда исследований также изучали эффективность холинолитиков дицикломина и дицикловерина, циметропия. Полученные результаты показали, что применение последнего препарата было ассоциировано с высокой частотой вестибулопатии и/или сонливости. Ряд авторов полагает, что симетикон по эффективности не отличался от плацебо. Однако не все исследователи согласны с этим, получая положительные результаты в ходе исследований.

При проведении рандомизированных контролируемых исследований оценена различная степень влияния растворов глюкозы и сахарозы на продолжительность детского плача. Кроме того, в клинических исследованиях изучали эффективность и безопасность применения пробиотиков при колике. Несмотря на то, что были получены обнадеживающие результаты, выраженность клинического эффекта и качество доказательной базы являлись недостаточными для формулировки обоснованных практических рекомендаций. В ходе некоторых исследований, изучавших эффективность ингибиторов протонной помпы при психомоторном возбуждении у детей грудного возраста, не было достигнуто клинического ответа.

Большое число исследований посвящено изучению роли дополнительной семейной поддержки лиц, осуществляющих психологическое консультирование, а также эффективности поездок на автотранспорте во время эпизодов колики, уменьшения провоцирующих воздействий (таких как смены подгузников), применения мануальной терапии, массажа позвоночника и даже приема препаратов на основе лекарственных растений. К сожалению, ни одно из этих исследований не обладало должным методологическим качеством, позволяющим сформулировать практические рекомендации.

Таким образом, колики представляют собой состояние с множеством различных этиологических и предрасполагающих факторов. Многофакторный характер расстройства предопределяет низкую вероятность значимого клинического улучшения в общей популяции пациентов на фоне применения одного вида вмешательства. На сегодняшний день некоторые доказательства эффективности при лечении заболевания были получены лишь для высокогидролизированных смесей и, в меньшей степени – для частично гидролизированных смесей.

Следует обратить внимание на **колики, выражающиеся беспокойством, избыточным газообразованием и сопровождаемые плачем**. Для детей с психомоторным возбуждением и беспокойством на фоне избыточного газообразования характерен чрезмерный плач, на который лица, осуществляющие уход за ребенком, обращают большее внимание, чем на другие симптомы. В связи с этим, в подобных случаях первостепенное значение имеет тщательный сбор анамнеза.

Дети грудного возраста обычно взаимодействуют с окружающими и передают свои эмоции посредством плача. Плач ребенка может отражать целый ряд явлений – от голода или желания внимания до тяжелого, угрожающего жизни заболевания. Здоровые дети, начиная с самого раннего возрастного периода, плачут на протяжении от 20 минут до 3,5 часов в день. В момент обращения к педиатру по поводу упорного плача ребенка лица, осуществляющие уход за ним, часто подвержены тревоге, фрустрации и испытывают недостаток сна. Это приводит к затруднению оценки состояния плачущего ребенка, неспособного говорить. В результате в большинстве обращений выявляются незначительные расстройства на фоне недостаточной осведомленности и информированности лиц, осуществляющих уход за ребенком. Наиболее достоверные из имеющихся доказательств указывают на то, что эпизоды неукротимого плача и беспокойства широко распространенные в раннем грудном возрасте, являются характерными для этого возрастного периода, не зависят от степени родительской опеки и, вероятнее всего, обусловлены естественными нервно-психическими изменениями в процессе развития ребенка. Показано, что суммарное количество эпизодов детского плача за сутки существенно снижается, если родители осуществляют больший физический контакт и большую отзывчивость при общении с младенцем. В течение первых трех месяцев жизни пищевая аллергия и другие органические заболевания являются причиной продолжительного плача и беспокойства лишь в очень редких слу-

чаях. В настоящем разделе рассматриваются дети с эпизодами беспокойства и/или избыточного газообразования в сочетании с плачем («коликами, связанными с питанием»). Данный тип плача отличается от плача, связанного с младенческими коликами, которые были описаны в предыдущем разделе. В связи с этим алгоритмы, предложенные для того типа колик и для беспокойства/избыточного газообразования в сочетании с плачем, имеют отличия.

Диагностика

Беспокойство или избыточное газообразование в кишечнике в подавляющем большинстве случаев не являются проявлениями какого-либо заболевания. Под беспокойством ребенка обычно понимают эпизоды плохого настроения и повышенной раздражительности. Присутствие некоторого объема воздуха в пищеварительном тракте является нормальным явлением. Однако, накопление избыточного количества воздуха может сопровождаться появлением клинических симптомов – вздутия живота или даже боли. Неправильная техника кормления является одной из ведущих причин аэрофагии. Ряд настоящих симптомов («тревожных сигналов»), представленный ниже в порядке убывания степени достоверности, может помочь педиатру выявить наличие органического заболевания:

- 1) положительные результаты физикального обследования;
- 2) частые эпизоды срыгивания, рвоты, диареи, присутствие крови в каловых массах, потеря массы тела или отставание в темпах физического развития;
- 3) нарушение суточного ритма активности и сна;
- 4) сведения о случаях мигрени, бронхиальной астмы, атопических реакций и экземы по данным семейного анамнеза;
- 5) прием лекарственных препаратов матерью.

У детей с эпизодами беспокойства избыточное газообразование в кишечнике и появление жидкого стула (при наличии или отсутствии опрелостей) могут быть связаны со снижением активности лактазы или вторичным нарушением всасывания лактозы. Сбор анамнеза и физикальное обследование являются первоочередными мероприятиями курации детей грудного возраста, у которых основными симптомами являются плач, повышенная раздражительность, крик или беспокойство. Было показано, что сбор медицинского анамнеза и физикальное обследование позволяют педиатру установить причину возникновения клинической симптоматики в 66,3 % случаев. Использование дополнительных методов обследования определяется наблюдаемыми клиническими симптомами (рис. 3).

БЕСПОКОЙСТВО И ИЗБЫТОЧНОЕ ГАЗООБРАЗОВАНИЕ, СОПРОВОЖДАЕМЫЕ ПЛАЧЕМ



Рис. 3. Алгоритм диагностики при коликах, выражающихся беспокойством, избыточным газообразованием и сопровождаемые плачем.

Лечение при коликах

Беспокойство, плач и избыточное газообразование в кишечнике могут присутствовать и у здоровых детей раннего возраста. Полагают, что колики являются результатом неблагоприятного психологического климата в семье, созданного неопытными и тревожными родителями. На раздражение и депрессивный настрой родителей малыш реагирует беспокойством и плачем, что в свою очередь усиливает стрессовую ситуацию для родителей. Так при обследовании 1015 матерей было показано, что младенческие колики и длительный плач ассоциировались с более высокими баллами по шкале депрессии у матери. Существуют убедительные свидетельства в пользу того, что изменение подходов родителей к уходу за ребёнком начиная с 6-недельного возраста ребенка, способствуют предотвращению ночных пробуждений и плача

после 12-й недели жизни. При коликах на фоне нормального физического и нервно-психического развития основное внимание следует уделить предотвращению плача и предоставлению родителям необходимой информации и поддержки.

Важнейшие принципы, соблюдение которых рекомендовано:

1) помимо патологии, плач свидетельствует о наличии у младенцев повышенной возбудимости или гиперактивности ребенка;

2) первые три месяца жизни ребенка можно рассматривать в качестве переходного этапа нервно-психического развития, который большинство детей проходят более или менее благополучно;

3) информирование родителей в том, что раздражение, вызываемое детским плачем, является нормальной реакцией, а также информирование об опасностях «синдрома детского сотрясения»;

4) выработка путей предупреждения и минимизации детского плача, акцентируя родителей на положительных особенностях развития ребенка;

5) поиск возможностей для получения поддержки в уходе за ребёнком, которые позволяют каждому из родителей найти свободное время для восстановления сил;

6) психологическая поддержка родителей и помощь в осознании того, что первые 3 месяца жизни ребенка представляют собой трудный период, который они в состоянии преодолеть с положительными последствиями для себя и для их взаимоотношений с ребенком;

7) осуществление постоянного наблюдения за ребенком и его родителями.

У детей, находящихся на искусственном вскармливании, при подозрении на снижение активности лактазы в случаях, когда у ребенка наблюдаются избыточное газообразование в кишечнике, диарея и, в некоторых случаях, опрелости, а родители обеспокоены состоянием ребенка, можно рекомендовать временное исключение лактозы из рациона питания.

В ряде случаев детский плач и беспокойство являются проявлениями патологического ГЭР.

Запоры

У детей младше 4 месяцев характер питания играет ключевую роль в регуляции режима дефекации. У здоровых младенцев, находящихся на естественном вскармливании, периодичность дефекации может варьировать от очень частой (12 раз в день) до очень редкой (1 раз в 3-4 недели). В данной возрастной группе частота твердого стула составляет лишь 1,1 % среди детей, получающих исключительно грудное молоко, и 9,2 % – у детей, находящихся на искусственном вскармливании. Показано, что у 10 % детей грудного возраста, получавших детские смеси, продолжал сохраняться твердый стул, несмотря на применение смесей, обогащенных пробиотическими штаммами бактерий или пребиотиками. Появление уплотненного или твердого стула часто возникает при переводе ребенка с грудного на искусственное вскармливание или после введения в рацион прикорма. Твердый стул нередко встреча-

ется у детей, получающих смеси, которые в качестве основного источника жиров содержат пальмовый олеин или пальмовое масло.

Диагностика при запорах

Первостепенную роль в установлении причины запоров у детей грудного возраста играют тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование. Задержка отхождения мекония в течение 24-48 часов после рождения может указывать на наличие болезни Гиршпрунга или муковисцидоз.

Медицинские работники должны быть осведомлены о нормальных режимах дефекации детей грудного возраста и уметь дифференцировать варианты нормы и патологии для того, чтобы надлежащим образом обучать и информировать родителей, не допуская необоснованного лечения.

В тех случаях, когда родители предъявляют жалобы на наличие запоров у ребенка, ключевое значение имеет установление ясной клинической картины, включая общую продолжительность данного состояния, частоту дефекации, консистенцию и размеры каловых масс, наличие боли во время акта дефекации, присутствие крови в стуле, а также признаки наличия болей в животе. У детей грудного возраста многие эксперты рекомендуют использовать определение запора, предложенное Biggs и Dery: «затруднение или урежение актов дефекации продолжительностью не менее двух недель».

Диагноз функционального запора (ФЗ) может быть установлен на основании данных анамнеза и результатов обследования. При отсутствии подозрения на наличие органического заболевания использование дополнительных методов обследования не показано. Чем меньше возраст ребенка, тем более высоким является риск наличия анатомической аномалии или органического поражения, однако ФЗ продолжает оставаться наиболее распространенным состоянием у детей всех возрастных групп. Аноректальное обследование позволяет оценить чувствительность в перианальной области, положение и тонус ануса, размеры прямой кишки, наличие анального рефлекса, количество и консистенцию каловых масс, а также их положение внутри прямой кишки. Специальные методы исследования могут быть использованы в тех случаях, когда имеются другие симптомы и клинические симптомы (болевой синдром, отставание в темпах физического развития, интермиттирующая диарея, вздутие живота). Хотя были получены данные о том, что АБКМ является причиной запоров у ряда пациентов, точная численность этой группы детей неизвестна, а патофизиологические механизмы данного явления остаются неясными (рис. 4).

ЗАПОРЫ (Дети в возрасте до 1 года)

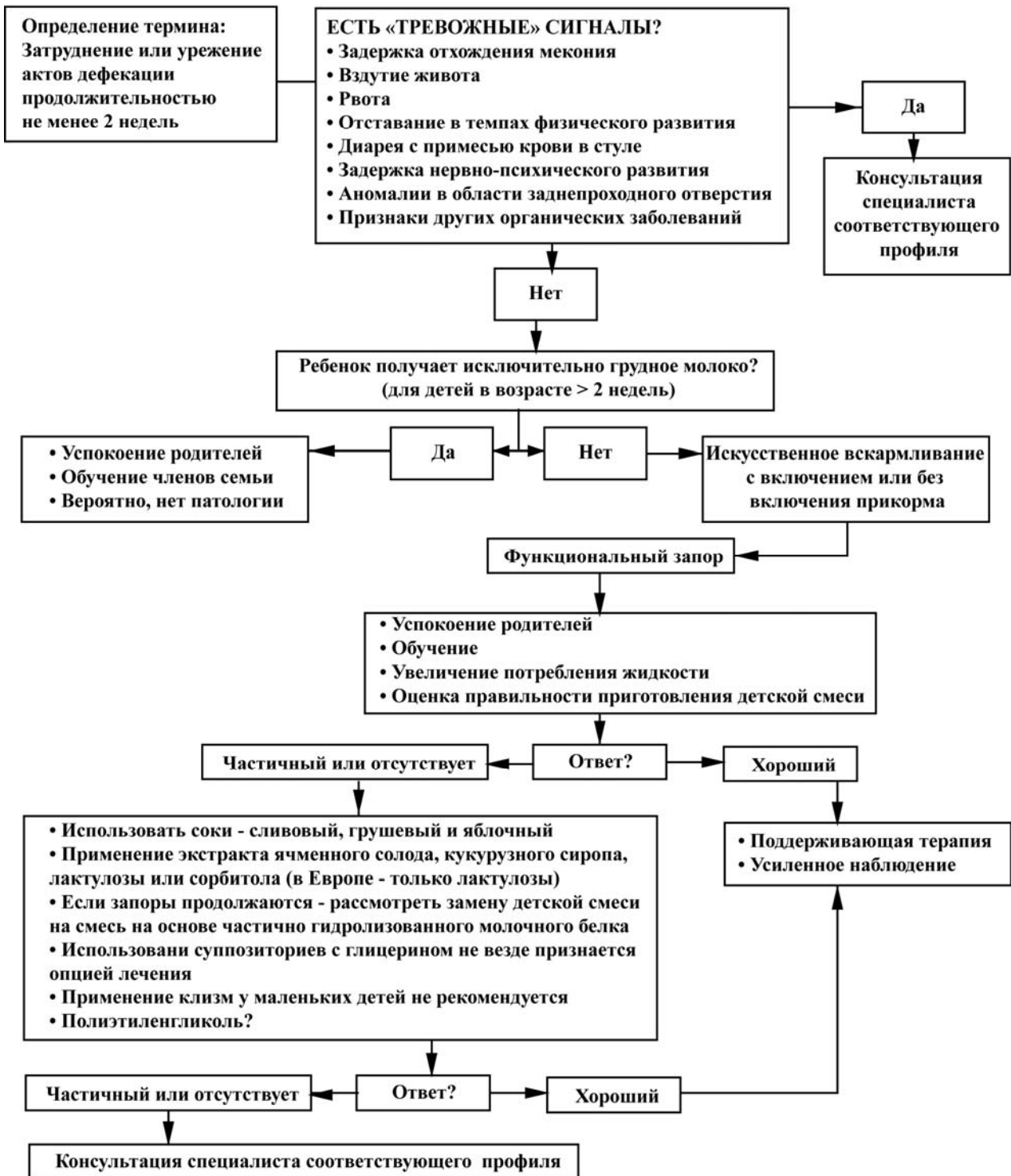


Рис. 4. Алгоритм диагностики запоров.

Лечение запоров

Первоначальным этапом лечения у детей является обучение родителей. Педиатру необходимо рассмотреть с родителями ребенка мифы и страхи, касающиеся ФЗ, и обратить их внимание на то, что ФЗ является одним из наи-

более распространенных неопасных состояний в педиатрии, которое в большинстве случаев со временем исчезает. Тем не менее, при отсутствии стула более 2 суток, особенно впервые возникшего, рекомендуется обращаться к врачу для исключения органического поражения.

Положительный эффект может наблюдаться при соблюдении диетических рекомендаций. Если вероятность органического поражения является низкой, достаточно информировать родителей об отсутствии опасности для здоровья ребенка и осуществлять пристальное наблюдение за пациентом.

Если ребенок получает стандартную детскую смесь, рекомендуется продолжать вскармливание ребенка этой смесью.

Употребление сливового, грушевого и яблочного соков, которые содержат сорбитол и могут способствовать уменьшению запоров.

При острых запорах, когда необходимо добиться опорожнения прямой кишки, желаемый эффект может быть достигнут с помощью микроклизм или ректальных суппозиториев с глицерином.

Из-за риска развития аспирационной пневмонии ряд экспертов считают нецелесообразности использование минеральных масел.

При ФЗ, сопровождающимся плотным стулом, возможно пероральное использование раствора лактулозы (с рождения) и макроголя (с 6 месяцев).

Эффективным альтернативным способом лечения ФЗ может являться применение детских смесей на основе частично или высокогидролизированных белков, обогащенных пробиотическими штаммами бактерий и/или пребиотиками, без содержания пальмового масла как основного источника жиров в смеси масел. Некоторые детские смеси, представленные на рынке, позиционируются как «смеси для детей с запорами». Однако доказательная база их эффективности не всегда является достаточной.

Аллергия к белкам коровьего молока

Одной из причин нарушений пищеварения у детей раннего возраста является **аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ)**. Данные о распространенности этого состояния значительно варьируют, вместе с тем, безусловно, коровье молоко является одной из наиболее распространенных причин пищевой аллергии у детей грудного и раннего возраста во всем мире. АБКМ часто манифестирует появлением расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как рвота и диарея. Своевременная постановка диагноза заболевания является залогом успешного лечения, поскольку исключение белков коровьего молока (БКМ) из рациона питания обуславливает исчезновение клинических симптомов. Необоснованное назначение диетических ограничений и элиминационных диет может приводить к нарушениям темпов физического развития и недостаточности питательных веществ.

Классификация и клинические особенности

Согласно определению, предложенному Всемирной организацией по проблемам аллергии, под АБКМ следует понимать реакцию гиперчувстви-

тельности к коровьему молоку, сформировавшуюся при участии специфических иммунных механизмов. АБКМ представляет собой не просто отдельную нозологическую единицу, а гетерогенную группу состояний, включающую различные категории: 1) иммуноглобулин Е (IgE)-зависимые аллергические реакции; 2) смешанные IgE-зависимые и IgE-независимые аллергические реакции (табл. 2); 3) IgE-независимые аллергические реакции.

Таблица 2.

Классификация синдромов поражения желудочно-кишечного тракта при пищевой аллергии*

| IgE-зависимые аллергические реакции | Смешанные IgE-зависимые и IgE-независимые аллергические реакции | IgE-независимые аллергические реакции |
|--|--|--|
| Синдром немедленной гастроинтестинальной гиперчувствительности Синдром пероральной аллергии | Аллергический эозинофильный эзофагит Аллергический эозинофильный гастрит Аллергический эозинофильный гастроэнтероколит | Синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками Аллергическая энтеропатия Аллергический проктоколит |

* Адаптировано из Практических рекомендаций по лечению пищевой аллергии.

В основе IgE-зависимой АБКМ лежит развитие реакции гиперчувствительности немедленного типа к БКМ. Формирование реакции данного типа часто проявляется атопическими состояниями – атопической экземой, бронхиальной астмой и/или аллергическим ринитом. Вскоре после воздействия аллергена (обычно в течение 10-60 мин) на фоне клинических симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта – рвоты, колики и, изредка, диареи – у пациентов развиваются системные проявления в виде поражения кожи (крапивница, ангионевротический отек) и дыхательных путей (ринит, свистящее дыхание, стридор), а также бледность кожных покровов и вялость (артериальная гипотензия). Самым тяжелым проявлением IgE-зависимой АБКМ являются анафилактические реакции. У некоторых детей бывает сложно провести дифференциальную диагностику между проявлениями рефлюкса и клиническими симптомами АБКМ.

Смешанные IgE-зависимые и IgE-независимые аллергические реакции представляют собой разнородную группу заболеваний с хорошо изученными клиническими проявлениями, однако иммунные механизмы, лежащие в основе этой группы реакций, остаются неясными.

Основным принципом лечения пациентов с пищевой аллергией является исключение из рациона продуктов питания, способных вызывать аллергические реакции. Поскольку детский организм находится в процессе роста, необходимо осуществлять индивидуальный подбор элиминационной диеты, позволяющей ребенку получать безопасный и сбалансированный рацион до дос-

тижения толерантности к БКМ. В ряде стран среди врачей наблюдается тенденция к гипердиагностике пищевой аллергии и назначению элиминационных диет без должного наблюдения за пациентом. Подобная практика может оказывать негативное влияние на процессы физического развития ребенка. В других странах, напротив, существует склонность недооценивать вероятность АБКМ. В связи с этим, в случае АБКМ постановка правильного диагноза имеет основополагающее значение.

Таблица 3.

Отличительные клинические особенности синдромов поражения желудочно-кишечного тракта при пищевой аллергии

| | Рвота | Диарея | Физическое развитие | Распространенные пищевые аллергены | Другие особенности | Начало |
|--|----------------------|------------------------------------|---------------------|------------------------------------|---|---------------------------------|
| Синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками | Выраженная | Выраженная | Не нарушено | Молоко, соя, другие | Повторное воздействие аллергена: тяжелые, подостро развивающиеся симптомы | От нескольких дней до 1 года |
| Аллергический эозинофильный эзофагит | Встречается часто | Минимальная | Может нарушаться | Молоко, соя, яйца, пшеница, арахис | Симптомы рефлюксного типа, обструкция или дисфагия, боли в животе | В любом возрасте |
| Аллергический эозинофильный гастроэнтероколит | Выраженная | Выраженная | Нарушено | Молоко, соя, яйца, пшеница, рыба | Стриктуры, моторные расстройства, асцит, анемия, кровотечения из ЖКТ | В любом возрасте |
| Аллергическая энтеропатия | Может присутствовать | Умеренно выраженная | Нарушено | Молоко, соя | Гипоальбуминемия, отеки | 2-24 месяца |
| Аллергический проктоколит | Отсутствует | Минимальная, примесь крови в стуле | Может нарушаться | Грудное молоко, соя | | От нескольких дней до 6 месяцев |

У детей с клинической симптоматикой, указывающей на наличие IgE-зависимой аллергической реакции, необходимо рекомендовать соблюдение элиминационной диеты. Могут быть использованы дополнительные методы исследования – прик-тест или определение уровня аллерген-специфических IgE. Применение провокационной пробы с аллергенами коровьего молока, которая представляет собой «золотой стандарт» диагностики АБКМ, не обеспечивает получение доказательств вовлечения в патогенетический процесс иммунной системы. С другой стороны, наличие IgE-зависимой сенсибилизации к БКМ (выявленной путем обнаружения специфических IgE к аллергенам коровьего молока) не является достаточным критерием для постановки диагноза АБКМ при отсутствии характерных симптомов. Внутрикожные и аппликационные пробы для выявления атопических реакций не входят в число рекомендованных стандартных методов диагностики АБКМ.

У большинства детей с IgE-зависимой АБКМ со временем развивается толерантность к аллергенам. Частота выздоровления к 4 годам составляет 19 %, к 8 годам – 42 %, а к 16 годам – 79 %. У детей с IgE-негативными аллергическими реакциями толерантность развивается несколько быстрее.

Что касается эффективности замены детской смеси, авторы большинства практических рекомендаций согласны, что вместо смесей на основе БКМ

следует использовать высокогидролизированные или аминокислотные смеси. Смеси на основе сои не рекомендованы в качестве первой линии диетотерапии у детей с аллергией к белкам коровьего молока. Состав рекомендаций зависит от типа аллергической реакции, возраста пациента, доступности того или иного вида питательных смесей. Гидролизированные смеси на основе риса вскоре могут быть включены в рекомендации по лечебному питанию пациентов, поскольку они не имеют в своем составе БКМ, содержат исключительно гидролизированные белки риса (что обеспечивает их низкую остаточную аллергенность) и являются менее дорогостоящими, чем высокогидролизированные смеси на основе коровьего молока. Международный опыт клинического применения гидролизированных смесей на основе риса ограничен, что не позволяет рекомендовать их к широкому использованию. До настоящего времени гидролизированные смеси на основе риса не зарегистрированы в РФ.

В руководстве Всемирной организации по проблемам аллергии у детей с IgE-зависимой АБКМ при низком риске развития анафилактических реакций рекомендуется использование смесей на основе глубоко гидролизованного белка коровьего молока (ГГКМ). Однако авторы рекомендаций признают, что доказательная база в пользу данной точки зрения характеризуется низким качеством и отдали предпочтение ГГКМ перед смесями на основе аминокислот (САК) из-за высокой стоимости последних. У детей с высоким риском анафилактических реакций предлагается использовать САК, а не ГГКМ (условная рекомендация – низкое качество доказательной базы). Данная рекомендация отражает преобладание необходимости предупреждения анафилактических реакций над высокой стоимостью САК. Также авторы данного руководства полагают, что при IgE-зависимой АБКМ следует отдавать предпочтение ГГКМ перед смесями на основе сои, при этом отмечая, что «получены немногочисленные доказательства потенциального преимущества ГГКМ над смесями на основе сои» и признавая необходимость дальнейших исследований в данной сфере.

Несмотря на то, что белки сои использовались в кормлении детей грудного возраста на протяжении более чем 100 лет, популярность детских смесей на основе сои существенно варьирует в различных регионах. В целом, можно условно выделить на страны с высокой популярностью сои (например, США) и низкой популярностью этого продукта (Франция). Французское агентство по санитарной безопасности медицинских товаров объяснило свою официальную позицию, главным образом, недостаточной изученностью смесей на основе сои и опасениями в связи с присутствием в их составе изофлавонов.

Американская академия педиатрии рекомендует при IgE-зависимой АБКМ отдавать предпочтение ГГКМ перед смесями на основе сои. Отмечено, что 10-14 % детей грудного возраста с АБКМ сенсibilизированы к сое. Однако существуют данные о том, что истинные показатели распространенности аллергии к сое значительно ниже. Частота возникновения аллергии к сое среди пациентов с IgE-независимой АБКМ достигает 50 %, что является обоснованием для рекомендации избегать назначения смесей на основе сои в этой группе детей.

Имеются основания полагать, что при IgE-зависимой АБКМ у детей грудного возраста смеси на основе сои могут быть использованы в качестве первой линии средств лечебного питания, обладая преимуществом перед ГГКМ и САК. В соответствии с рекомендациями российских специалистов соевые смеси практически не используются, так как только после 6 месяцев, перекрестная аллергия достигает 20-50% и выше и чем тяжелее больной, тем выше уровень непереносимости, поэтому о них можно говорить практически только с точки зрения иного белкового источника.

Принципы лечения аллергии на белок коровьего молока представлены на рис. 5.

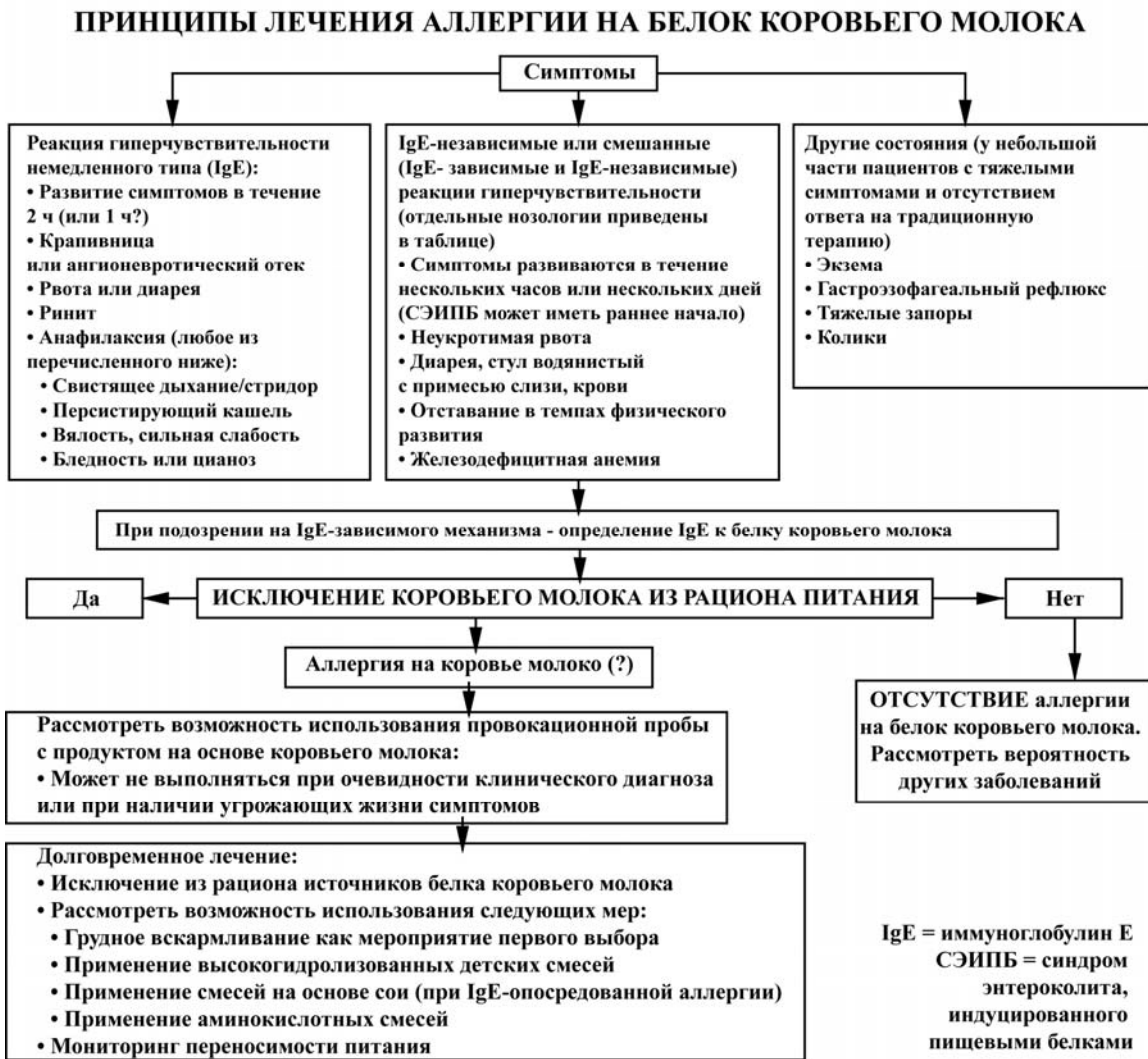


Рис. 5. Принципы лечения аллергии на белок коровьего молока.

Выводы

Здоровые дети, у которых возникают широко распространенные функциональные расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), часто подвергаются многочисленным необоснованным заменам детских смесей.

Данный рабочий протокол, разработан российскими специалистами с учётом международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения функциональных расстройств ЖКТ.

Рекомендуемая литература

1. Хавкин А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста и их диетологическая коррекция. В кн.: Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Союз педиатров России, М., 2010. С. 39-42.
2. Хавкин А.И., Файзуллина Р.А., Бельмер С.В. Диагностика и тактика ведения детей с функциональными запорами. Пособие для врачей. М., 2015. 32 с.
3. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей : принципы диагностики и лечения (в свете Римских критериев IV). «ГЭОТАР-Медиа». 2018. 160 с.

ТАХИКАРДИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Школьникова М.А.

Клинически значимые нарушения сердечного ритма (НСР) занимают одно из первых мест в структуре сердечно-сосудистой патологии детского возраста, конкурируя по частоте встречаемости с врожденными пороками сердца (ВПС). Несмотря на высокую распространенность сердечных аритмий, их диагностика и лечение до настоящего времени нередко вызывают у педиатров и кардиологов значительные трудности. Выделяют три основные группы НСР – тахиаритмии, брадиаритмии и первичные электрические заболевания сердца. Наиболее распространенная группа тахиаритмий включает собственно тахикардии и экстрасистолы.

Аритмии у детей первого года жизни представляют особую проблему в связи с тяжелым, и в то же время нередко латентным течением, трудностями диагностики и лечения, быстрым развитием осложнений, отсутствием возможности детально проанализировать анамнез заболевания. Кроме того, у врачей первичного звена здравоохранения недостаточен личный опыт на фоне малого числа публикаций, посвященных этой области детской кардиологии. Поэтому особенно актуальны разработка и внедрение в практику критериев диагностики, дифференциальной диагностики и лечения нарушений сердечного ритма у детей на первом году жизни, применение которых позволит быстро и правильно сориентироваться в симптомах, клинико-электрокардиографических проявлениях и назначить своевременное и адекватное лечение.

Несмотря на интенсивное развитие пренатальной диагностики ВПС, пренатальная диагностика НСР, технически значительно менее трудная, все еще представляет собой сложную клиническую задачу. Возможность выявления внутриутробной тахикардии полностью зависит от внимания врача, наблюдающего беременную. Субъективно учащенное сердцебиение плода матерью не ощущается, но могут отмечаться некоторые изменения в поведении плода в виде усиления или ослабления шевелений. Возможности диагностики внутриутробных НСР значительно расширились благодаря внедрению объективных методов регистрации сердечного ритма плода, в частности при проведении ультразвукового исследования.

Пренатально выявляется не более 5% аритмий из общего числа НСР, манифестирующих на первом году жизни ребенка. В раннем постнатальном периоде диагностируется около 20% аритмий. Основное число НСР у детей раннего возраста (до 60%) выявляется в поликлиниках, а также в стационарах общего профиля, куда дети госпитализируются в связи с другими патологическими состояниями (рис. 1).

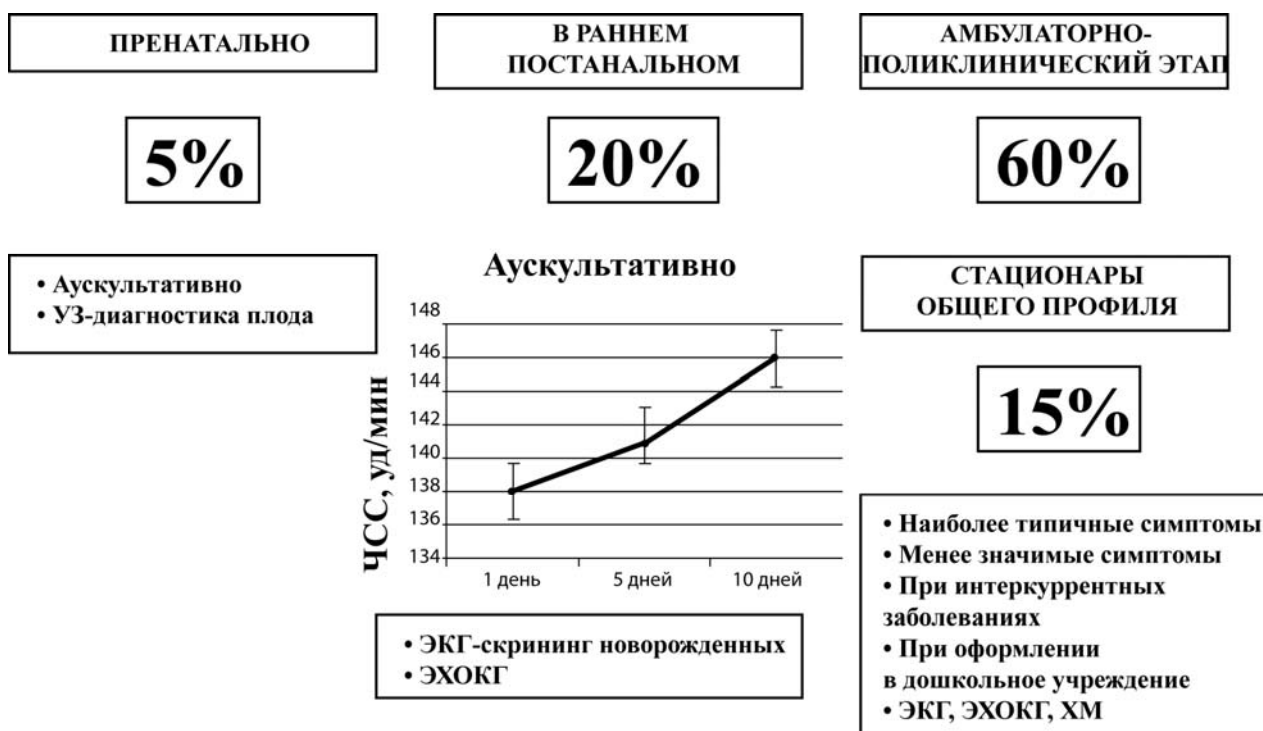


Рис.1. Схема выявления НСР у детей раннего возраста.

При этом для адекватной диагностики аритмий важное значение имеет знание педиатрами и кардиологами нормативных параметров частоты сердечных сокращений (ЧСС) и критериев тахикардии и брадикардии в данной возрастной группе (табл. 1). Так, при сроке гестации менее 25 недель ЧСС плода не должна снижаться менее 130 уд/минуту, а при сроке гестации 30 недель - не ниже 120 уд/минуту. Критерием тахикардии у плода с гестационным возрастом более 30 недель является ЧСС выше 180 уд/минуту, критерием брадикардии – ЧСС менее 110 уд/минуту.

Сразу после рождения ЧСС здорового ребенка претерпевает значительные изменения, что нередко затрудняет ее корректную оценку. Критерии тахикардии и брадикардии у детей разного возраста на протяжении первых трех лет жизни, по данным ЭКГ-скрининга детей Российской Федерации, приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Перцентильные значения ЧСС у детей раннего возраста

| Возраст | Критерии брадикардии | Нормативные параметры | Критерии тахикардии |
|---------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|
| 0-7 дней | 100 | 139 | 180 |
| 1 неделя - 2 месяца | 115 | 153 | 200 |
| 3-5 месяцев | 106 | 136 | 183 |
| 6-12 месяцев | 99 | 127 | 185 |
| 1-2 года | 80 | 123 | 195 |
| 2-3 года | 74 | 112 | 171 |

Рядом эпидемиологических исследований найдены генетические дефекты, ответственные за повышенный риск развития ВПС. При этом установлено, что выявленные при ВПС нарушения экспрессии ряда транскрипционных факторов, таких как NKX2.5, TBX5, GATA4, приводят также к нарушению формирования проводящей системы сердца. На сегодняшний день установлены полиморфизмы генов, ассоциированные с высоким риском развития ряда нарушений ритма и проводимости сердца, а также синдрома внезапной смерти. Обнаруженные генетические особенности могут внести вклад в оценку прогноза и выявление латентных форм заболеваний.

Развитию НСР у детей раннего возраста способствуют:

- наличие фрагментов специализированной проводящей ткани сердца, не подвергшейся резорбтивной дегенерации;
- врожденная и приобретенная органическая патология сердца (ВПС, кардиты, кардиомиопатии);
- функциональная незрелость основных регуляторных центров продолговатого мозга, ответственных за кардиореспираторный контроль;
- дисбаланс между симпатической и парасимпатической иннервацией сердца;
- анте- и интранатальная гипоксия.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, формируясь в раннем детстве на фоне перинатальной патологии, в последующем нередко прогрессируют и могут приводить в дальнейшем к тяжелым нарушениям со стороны миокарда и проводящей системы сердца. Доказано, что существует тесная связь между состоянием центральной и вегетативной нервной системы, аномальными электрофизиологическими свойствами миокарда и внезапной сердечной смертью.

Тахикардии у детей раннего возраста характеризуются разнообразием клинических и электрофизиологических проявлений, часто приводят к выраженному нарушению общего состояния ребенка и сопровождаются большим числом осложнений. Тахикардии могут обнаруживаться еще во внутриутробном периоде, сопутствовать органической патологии (ВПС, кардиты, кардиомиопатии), возникать как осложнение после кардиохирургического лечения (инцизионные тахикардии). Однако в большинстве случаев данные за органическое поражение сердца отсутствуют, и в этом случае аритмию принято считать идиопатической.

Механизмы развития тахикардий в раннем возрасте не отличаются от таковых у детей старшего возраста и подразделяются на интракардиальные и экстракардиальные.

Интракардиальные механизмы подразумевают наличие анатомических и электрофизиологических условий для возникновения аномального электрофизиологического возбуждения миокарда: наличие дополнительных проводящих путей, очагов аномального автоматизма, триггерных зон. Для формирования электрофизиологического субстрата гетеротопной аритмии в детском возрасте имеет значение сохранение эмбриональных зачатков проводящей

системы. Наиболее распространенными электрофизиологическими механизмами суправентрикулярных тахиаритмий у детей являются атриовентрикулярные (АВ) реципрокные тахикардии (синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта – ВПУ и другие синдромы предвозбуждения желудочков), АВ-узловые реципрокные тахикардии, предсердные и АВ-узловые эктопические тахикардии.

Среди пароксизмальных тахикардий у детей раннего возраста преобладает реципрокная тахикардия по дополнительным проводящим путям при ВПУ (85%), и наиболее распространенным вариантом данного вида тахикардии является ортодромная (тахикардия с узкими комплексами) реципрокная тахикардия, при которой проведение импульса от предсердий к желудочкам (антеградное) осуществляется по АВ-узлу, а от желудочков к предсердиям (ретроградное) - по дополнительному проводящему пути (рис. 2 а, б). Значительно реже, чем у детей старшего возраста (всего в 15% случаев), на первом году жизни встречается узловая форма суправентрикулярной тахикардии, в основе которой лежит так называемая «двойная физиология» АВ-соединения, обусловленная одномоментным наличием функционально «медленного» и функционально «быстрого» путей проведения импульсов, формирующих петлю для циркуляции электрического возбуждения миокарда – механизма риентри.

В основе электрофизиологических механизмов хронических непароксизмальных тахикардий лежит наличие эктопических фокусов различной локализации: предсердия, АВ-соединение и др. У детей первого года жизни наиболее часто встречается предсердная локализация эктопического фокуса, при этом нередко может отмечаться выраженная аритмия, обусловленная различной степенью проведения на желудочки (рис.3). Отдельную группу среди пациентов первого года жизни с тахикардиями составляют дети с так называемыми инцизионными аритмиями, развившимися из области рубцовых изменений миокарда после хирургических вмешательств по поводу ВПС.

Экстракардиальные механизмы тахиаритмий включают нарушение нейровегетативной регуляции сердечного ритма. С возрастом вплоть до завершения пубертатного периода роль нейровегетативных механизмов регуляции сердечного ритма в формировании и поддержании электрической нестабильности миокарда повышается.

У детей первого года жизни интракардиальные механизмы развития тахиаритмий превалируют над экстракардиальными. Со второго полугодия жизни вероятность рецидивирования приступов пароксизмальной тахикардии снижается, что обусловлено завершением созревания проводящей системы сердца, сопровождающегося в ряде случаев прекращением функционирования дополнительных проводящих путей.

У детей раннего возраста, так же как и в старшем возрасте, необходимо выделять наджелудочковые (суправентрикулярные) и желудочковые формы тахикардии.

Суправентрикулярные тахикардии подразделяются на пароксизмальные и непароксизмальные формы.

Пароксизмальная тахикардия представляет собой внезапно возникшее

резкое учащение сердечного ритма, имеющее специфические признаки на электрокардиограмме (ЭКГ), продолжительностью от нескольких секунд до нескольких часов (реже суток) с последующей внезапной нормализацией ЧСС. В момент приступа дети раннего возраста беспокойны и нередко отказываются от еды; может отмечаться бледность кожных покровов, многократная рвота, повышенная потливость, задержка мочеиспускания. Более тяжелое течение пароксизмальной тахикардии у детей первого года жизни связано с тем, что частота сердечного ритма крайне высока и составляет от 240 до 300 в минуту (рис. 2 б). Во время длительного пароксизма тахикардии происходит снижение ударного объема, увеличивается общее периферическое сопротивление, что сопровождается нарушением регионарного кровотока во внутренних органах, в том числе ЦНС, миокарде. У детей раннего возраста приступы часто сопровождаются быстро нарастающими признаками недостаточности кровообращения (НК).

Циркадный характер аритмии имеет прогностическое значение при идиопатической пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии. Наиболее тяжело протекают вечерние и ночные пароксизмы, а смещение циркадности на дневное время предшествует уменьшению рецидивов и облегчению купирования приступов, например, ранее неэффективными вагусными пробами.

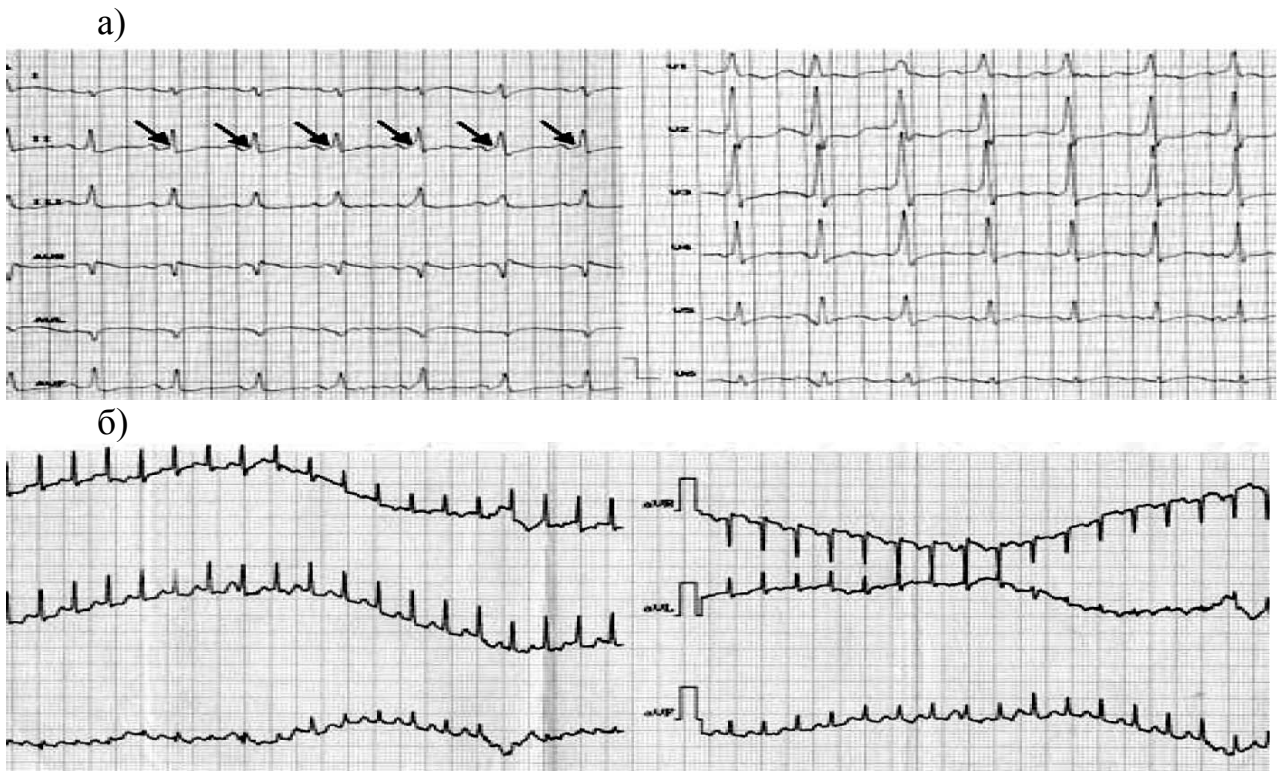


Рис.2. Фрагменты ЭКГ ребенка 1 года с манифестным синдромом WPW, пароксизмальной ортодромной тахикардией.

а – ЭКГ вне приступа: синусовый ритм с ЧСС 170-180/мин, феномен WPW (дельта-волна указана стрелкой);

б – пароксизм ортодромной тахикардии с ЧСС 250/мин.

Хроническая непароксизмальная тахикардия (ХНТ) у детей первого года жизни встречается примерно с такой же частотой, как пароксизмальная тахикардия, в то время как у детей старшего возраста она выявляется относительно реже. Термин «непароксизмальная тахикардия» подразумевает наличие постоянно учащенного «не синусового» сердечного ритма. От «пароксизмальной» ее отличает отсутствие внезапного начала и окончания приступа. Частый ритм может сохраняться длительно: недели, месяцы, годы.

В детском возрасте ХНТ возникает, как правило, в отсутствие органического поражения сердца, нередко является случайной находкой, так как длительно может протекать бессимптомно и в большинстве случаев (75%) выявляется при обследовании по поводу интеркуррентного заболевания. Таким образом, достоверно судить о времени возникновения заболевания, как правило, часто не представляется возможным. Нельзя исключить врожденное НСР.

К особенностям перинатального анамнеза детей с ХНТ можно отнести высокую частоту недоношенности и асфиксии в родах, морфофункциональную незрелость. Выделяют две формы ХНТ – постоянную, при которой отсутствуют синусовые сокращения и регистрируется только гетеротопный ритм, и возвратную, при которой пароксизмы гетеротопного ритма чередуются с нормальными синусовыми сокращениями. При хронической тахикардии у детей раннего возраста частота гетеротопного ритма составляет в среднем около 200 в минуту и колеблется от 180 до 240 в минуту (рис. 3). Средняя продолжительность залпов составляет около 30 с и может достигать в ряде случаев десятков минут и даже часов.

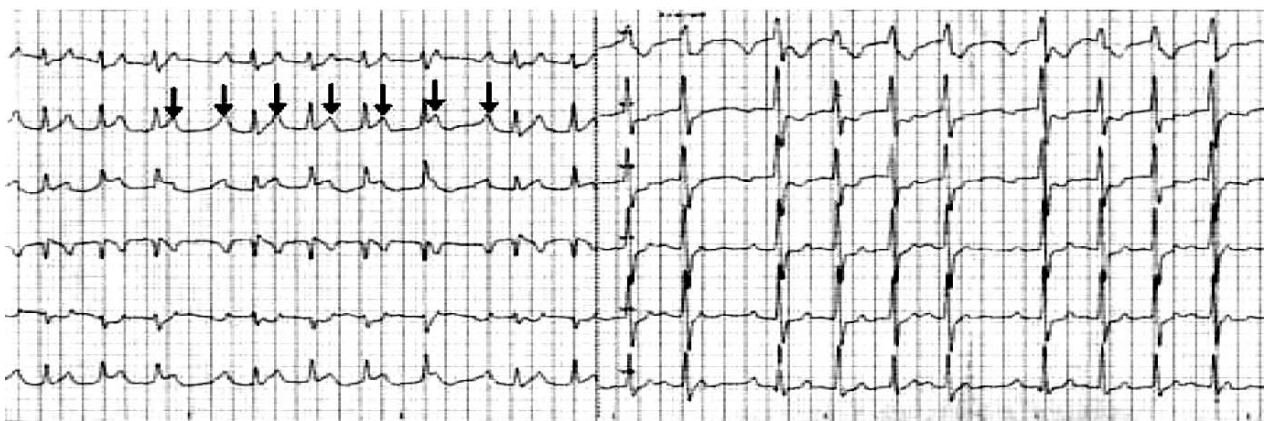


Рис. 3. Предсердная эктопическая тахикардия.

ЭКГ ребенка 9 месяцев с эктопической предсердной тахикардией с различной степенью проведения предсердных импульсов на желудочки. Частота сокращений желудочков 130-230/мин; частота сокращений предсердий – 230/мин. Стрелками обозначены эктопические предсердные комплексы (P' зубцы).

Протекая без видимых симптомов при субъективно удовлетворительном состоянии ребенка, гемодинамические нарушения при длительно существующей тахикардии со временем приводят к развитию аритмогенной дисфункции миокарда, так называемой аритмогенной кардиомиопатии. Это состояние ха-

рактируется увеличением размеров сердца и снижением сократительной функции миокарда, вплоть до развития сердечной недостаточности. Чем меньше возраст ребенка, тем больше частота гетеротопного ритма и тем раньше развиваются признаки нарушения внутрисердечной гемодинамики и НК.

Желудочковые тахикардии значительно менее распространены в раннем детском возрасте, чем суправентрикулярные, и имеют широкую вариативность клинических проявлений. Эти аритмии встречаются как у детей с анатомически нормальным сердцем, так и на фоне органических заболеваний, а также после хирургических вмешательств на открытом сердце.

Электрофизиологическая классификация желудочковых тахикардий сложна и должна учитывать:

- топическую локализацию аритмии (левожелудочковая, правожелудочковая, фасцикулярная);
- механизм развития тахикардии (риентри, эктопический фокус, триггерная активность);
- морфологию аритмии по данным ЭКГ (мономорфная, полиморфная, двунаправленная);
- клинико-электрофизиологические формы тахикардии (пароксизмальная, непароксизмальная; устойчивая (более 10 с) и неустойчивая; гемодинамически стабильная и нестабильная).

При регистрации на ЭКГ тахикардии с широким QRS-комплексом необходимо проведение дифференциального диагноза между желудочковой и суправентрикулярной тахикардией с абберрантными желудочковыми комплексами, что нередко представляет сложную клиническую задачу. Алгоритм дифференциальной диагностики представлен на рис. 4.

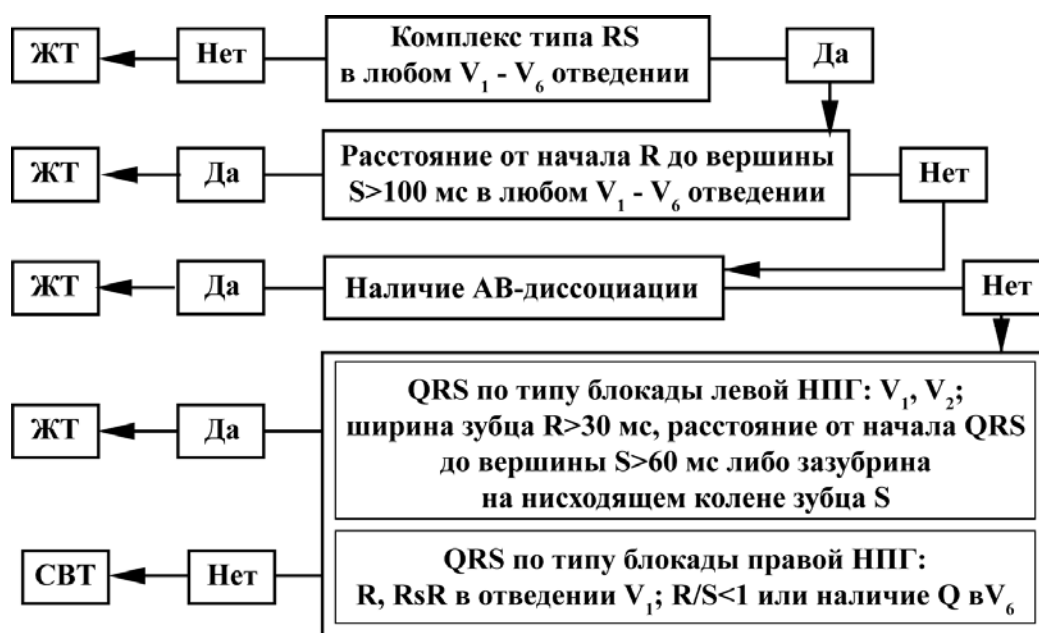


Рис.4. Схема дифференциальной диагностики тахикардий с широким желудочковым (QRS) комплексом. НПГ – ножка пучка Гиса, ЖТ – желудочковая тахикардия, СВТ – суправентрикулярная тахикардия.

Для детей раннего возраста желудочковые тахикардии являются казуистически редкой патологией, в связи с чем, клинико-электрофизиологические характеристики ее изучены недостаточно. Наиболее часто у детей первого года жизни имеет место фасцикулярная тахикардия из ножек пучка Гиса (рис. 5).

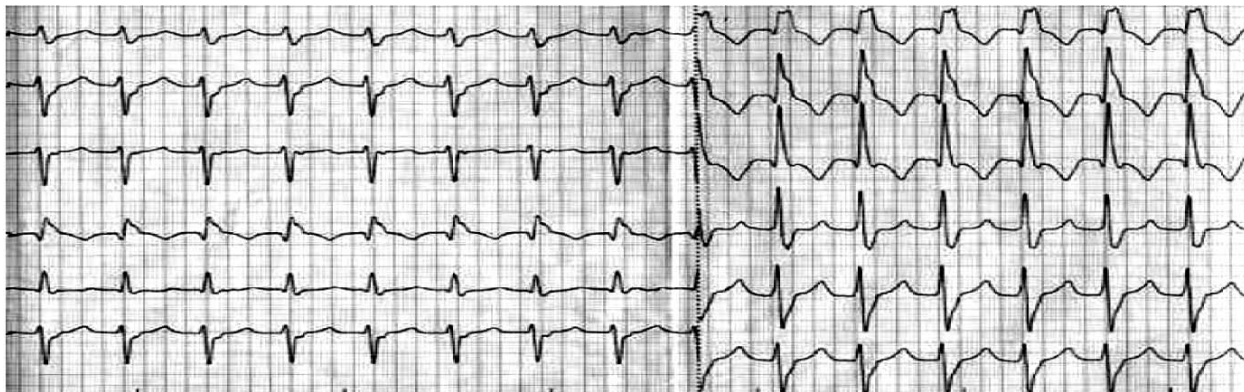


Рис. 5. Пароксизмальная левожелудочковая (фасцикулярная) тахикардия у ребенка 2 лет без органических изменений сердечно-сосудистой системы. ЧСС 150-170 уд/мин; отклонение ЭОС влево; QRS в V1 – Блокада правой ножки п.Гиса (БПНПГ); R/S < 1 в V6.

Пароксизмальные формы желудочковой тахикардии сопровождаются выраженными нарушениями самочувствия: вялостью, отказом от еды, рвотой, бледностью или цианозом, одышкой, увеличением печени. У детей первых месяцев жизни приступы протекают наиболее тяжело на фоне высокой частоты сердечного ритма и нередко сопровождаются развитием недостаточности кровообращения (НК).

Хронические формы желудочковой тахикардии могут длительное время протекать бессимптомно, однако при высокой частоте сердечного ритма (ЧСС более 170 в минуту) вызывают нарушение внутрисердечной гемодинамики с развитием аритмогенной дисфункции миокарда.

В клинической практике принципиально важно проведение дифференциальной диагностики между пароксизмальной и непароксизмальной формами тахикардии, как желудочковой, так и суправентрикулярной, что обусловлено существенными различиями в тактике ведения больных. В случаях констатации пароксизмальной тахикардии необходимо приступать к немедленному купированию приступа, в то время как в случаях диагностики непароксизмальной формы тахикардии экстренные мероприятия противопоказаны, так как введение больших доз антиаритмических препаратов, а также их сочетаний сопровождается коллаптоидным состоянием и даже остановкой сердца.

В табл. 2 представлены основные критерии дифференциальной диагностики пароксизмальной и непароксизмальной форм тахикардии. При этом особую сложность в плане дифференциальной диагностики представляют тахикардии с пограничной частотой сердечного ритма (220-250 в минуту).

Дифференциальная диагностика пароксизмальных и непароксизмальных тахикардий

| Характеристики | Пароксизмальная тахикардия | Непароксизмальная тахикардия |
|-----------------------|--|---|
| Клиническая картина | <ul style="list-style-type: none"> • внезапное начало и окончание приступа; • ритмичное, резко учащенное сердцебиение на всем протяжении приступа; • значительное нарушение самочувствия (резкая вялость, бледность, цианоз, рвота, пульсация шейных сосудов) | <ul style="list-style-type: none"> • отсутствие внезапного начала и окончания приступа; • нередко выслушивается аритмия, обусловленная разной степенью АВ-проведения или чередованием синусового и гетеротопного ритма; • самочувствие не страдает |
| Данные ЭКГ и ХМ | На ЭКГ в момент приступа - регулярная тахикардия с узким или широким QRS с высокой частотой СР (220-300/мин); по данным ХМ в течение суток, как правило, регистрируется синусовый ритм без залпов тахикардии | Регистрация экстрасистолии (одиночной, парной) и залпов тахикардии при возвратной форме, практически непрерывная тахикардия при постоянной форме при нормальном самочувствии |
| Условия возникновения | Чаще возникает на фоне провоцирующих факторов (при поперхивании во время кормления, на фоне плача, повышении температуры тела при интеркуррентных заболеваниях, пробуждении после ночного или дневного сна, после вакцинации) | Выявляется случайно |
| Условия купирования | Купируется введением антиаритмических препаратов | Попытки купирования сопряжены с появлением осложнений вплоть до развития коллапса и остановки сердца |

Особенности гемодинамики при тахикардиях у детей первого года жизни.

Клиническая значимость аритмии у детей первого года жизни обусловлена влиянием тахикардии на центральную гемодинамику и определяется систолодиастолическим соотношением в структуре сердечного цикла (рис. 6).

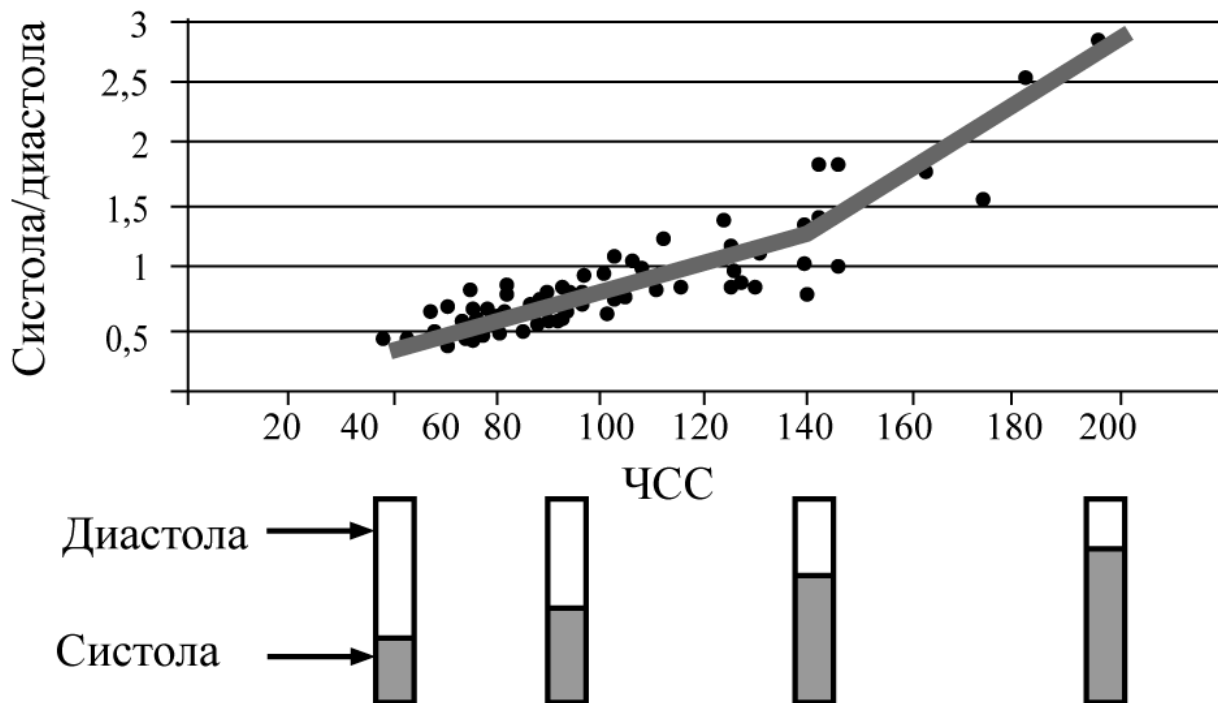


Рис.6. Зависимость продолжительности фаз сердечного цикла от ЧСС.

У взрослых на фоне ритма с ЧСС 60-80 уд/мин в структуре сердечного цикла диастола преобладает над систолой. На первом году жизни на фоне физиологической тахикардии в структуре сердечного цикла преобладает систола в соотношении с диастолой 2:1. При тахикардии с ЧСС более 160 уд/мин происходит существенное перераспределение структуры сердечного цикла за счет резкого сокращения диастолы. В то же время именно диастолическая функция определяет сократительную способность миокарда. Сокращение продолжительности диастолы ведет к ухудшению коронарного кровотока, нарушению метаболических процессов в миокарде и, как следствие, к снижению систолического выброса. Данные изменения максимально выражены при полном выпадении механической систолы предсердий, вклад которой в наполнение желудочков в раннем возрасте очень высок. Это характерно для таких нарушений ритма, как мерцательная аритмия, желудочковая и узловая форма наджелудочковой тахикардии.

Учитывая особенности гемодинамики детей раннего возраста, самым частым осложнением хронических тахиаритмий у детей первого года является аритмогенная кардиомиопатия, для развития которой требуется значительно меньше времени из-за относительно более высокой, чем у детей старшего возраста, частоты гетеротопного ритма и более высокой чувствительности мио-

карда к гипоксии и нарушениям метаболизма. Однако нормализация размеров полостей сердца и сократительной функции миокарда после восстановления ритма происходит за более короткое время, чем у детей старшего возраста.

Неотложная терапия тахикардий

Направлена на купирование приступов пароксизмальной тахикардии и нормализацию гемодинамики. Первоначально необходимо создать ребенку более благоприятные условия (в плане нейрогенной регуляции сердечного ритма) для устранения пароксизма тахикардии. С этой целью ребенку назначается однократно 1/2 возрастной суточной дозы фенибута (препарат, способствующий нормализации корково-подкорковых взаимоотношений и устранению вегетативного дисбаланса) и финлепсина (обладающего выраженным мембраностабилизирующим действием, а также небольшим антиаритмическим эффектом). Дальнейшая тактика купирования приступа пароксизмальной тахикардии варьирует в зависимости от клинико-электрокардиографического варианта аритмии.

На рис. 7 представлен алгоритм купирования пароксизмальных тахикардий в условиях стабильной гемодинамики. При регистрации на ЭКГ тахикардии с узким QRS-комплексом и регулярным ритмом, с узким QRS и нерегулярным ритмом, а также тахикардии с широким QRS и регулярным ритмом первое место в мероприятиях купирования занимают вагальные пробы. При этом наиболее эффективными является переворот вниз головой с удержанием в таком положении на 30-40 с или проба Вальсальвы – надавливание на область эпигастрия также в течение 30-40 с.

Препаратом выбора независимо от механизма тахикардии первоначально является аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), который вводится в возрастных дозах внутривенно струйно без разведения. Эффективность этого препарата зависит от электрофизиологического субстрата пароксизмальной тахикардии, но остается достаточно высокой при различных ее вариантах. Эффект АТФ обусловлен подавлением автоматизма синусового узла и АВ-проведения на короткое время за счет повышения калиевой проводимости, снижения кальциевого медленного тока и антиадренергического действия.

В случае неэффективности АТФ антиаритмические препараты вводятся последовательно с интервалом не менее 20 мин. Если приступ сохраняется, и появляются признаки сердечной недостаточности, показано введение сердечных гликозидов (дигоксин), диуретиков (верошпирон 2-3 мг/кг/сут, триампур 2-3 мг/кг/сут, фуросемид 1-4 мг/кг/сут), препаратов калия, ингибиторов ангиотензинпревращающего фактора (АПФ) (капотен 0,5 мг/кг/сут в 2-3 приема). В случае неэффективности проводимой терапии, сохранения приступа в течение 24 часов, а также при нарастании признаков НК показано проведение электроимпульсной терапии и решение вопроса об оперативном лечении - проведении инвазивного электрофизиологического исследования и операции радиочастотной катетерной аблации.

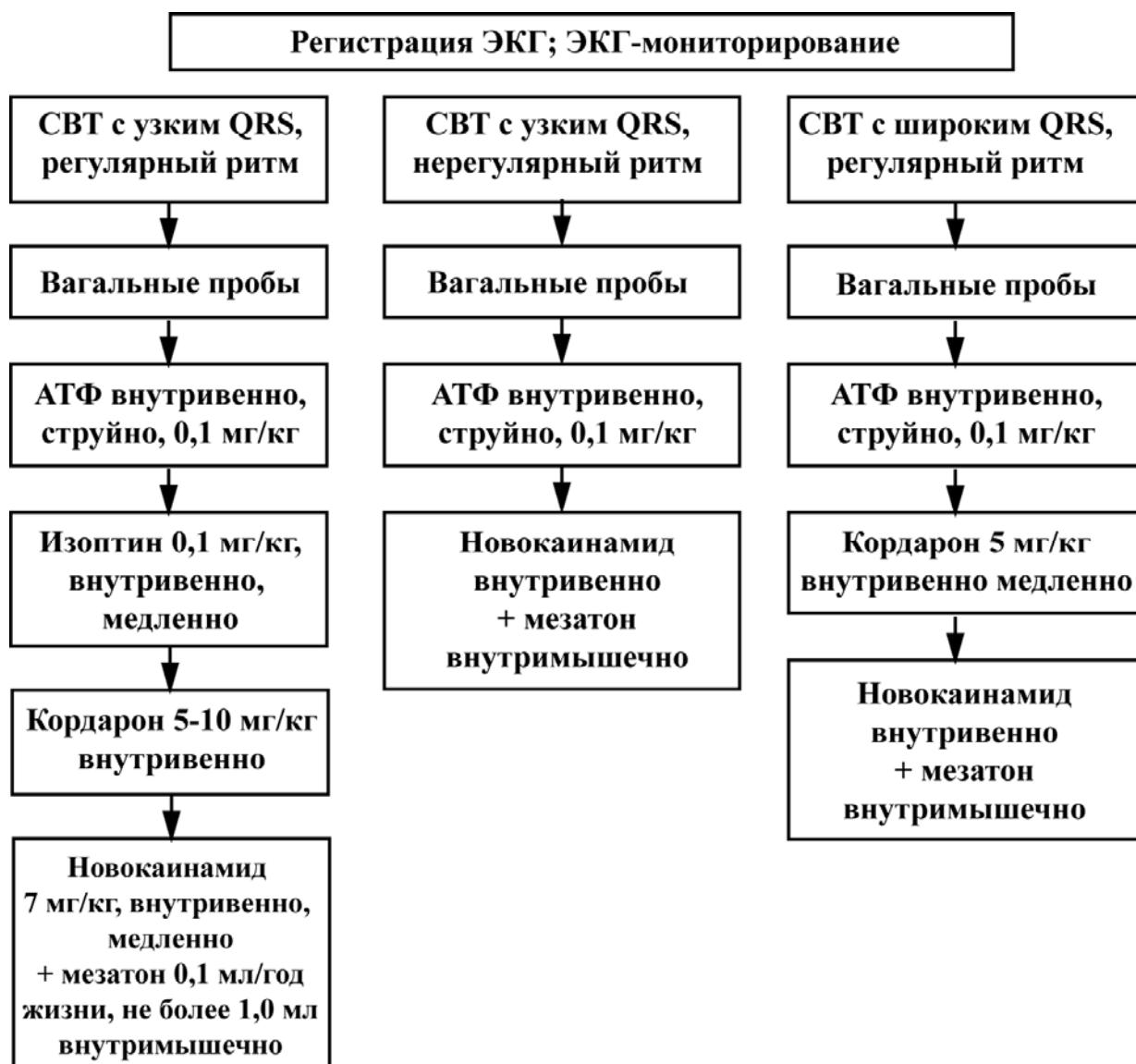


Рис.7. Алгоритм купирования пароксизмальных тахикардий у детей первого года жизни при стабильной гемодинамике.

В условиях нестабильной гемодинамики в мероприятиях купирования на первый план выступает ингаляция кислородом и проведение электроимпульсной терапии (рис. 8). Антиаритмические препараты вводятся последовательно. Также показано введение поляризующей смеси, допамина или добутамина с целью кардиотонического эффекта, мексидола с мембраностабилизирующей и антиоксидантной целью.

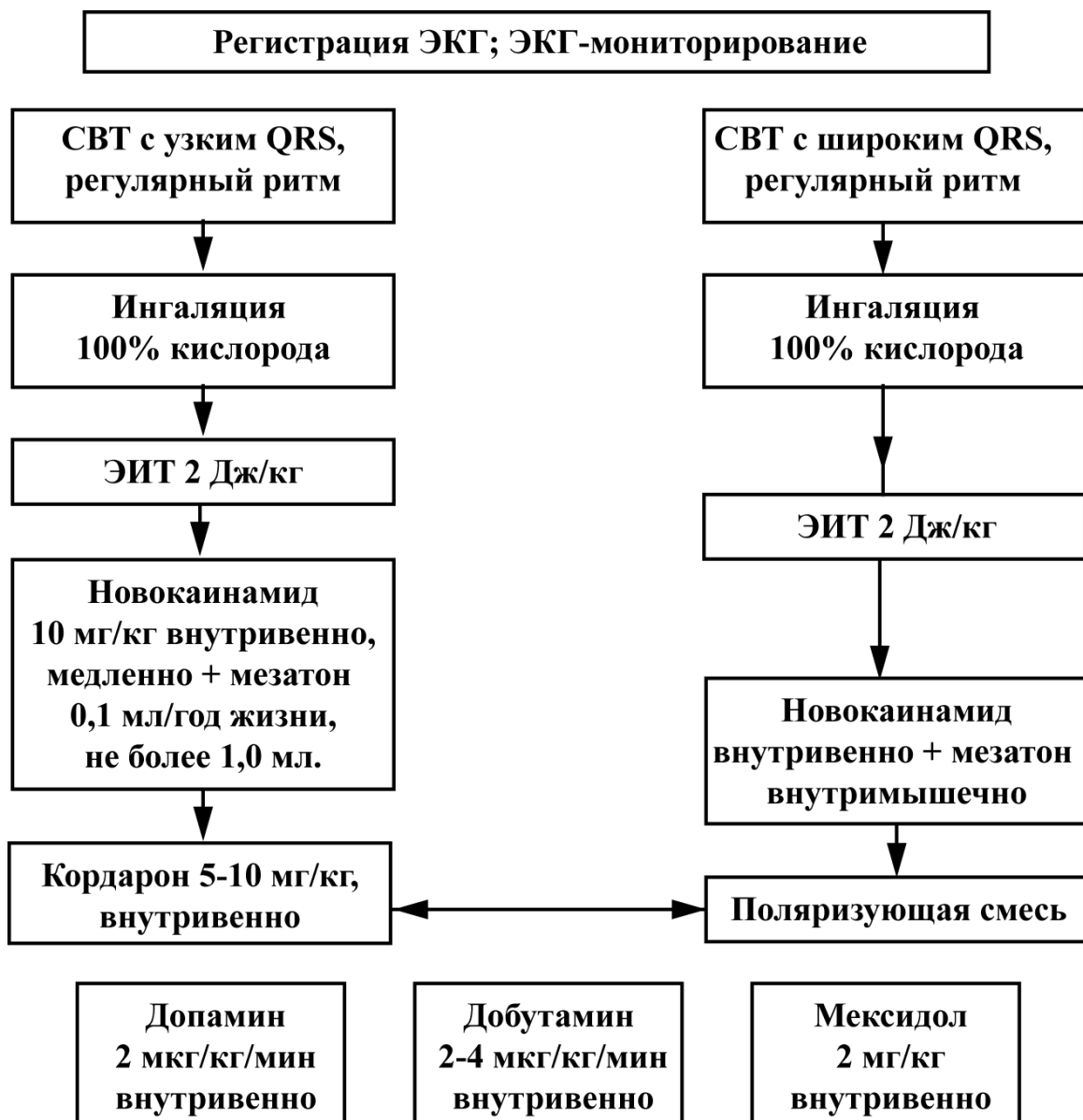


Рис. 8. Алгоритм купирования пароксизмальных тахикардий у детей первого года жизни при нестабильной гемодинамике.

Противорецидивная терапия тахиаритмий

Включает два основных метода: терапевтический и интервенционный (рис. 9). Применение тех или иных методов лечения определяется нозологической формой НСР, клинической симптоматикой, наличием гемодинамических нарушений, а также состоянием нейровегетативной регуляции сердечного ритма и индивидуальными особенностями организма ребенка.

У детей первого года жизни (с массой тела менее 15 кг) интервенционное лечение тахикардий (радиочастотная катетерная абляция) имеет ограничения из-за технических сложностей и более высокой вероятности развития осложнений, в связи с чем может быть выполнена только по жизненным показаниям. Основными показаниями к интервенционному лечению тахикардий у детей первого года жизни является клинически и гемодинамически значимая аритмия

(с развитием аритмогенной дисфункции миокарда и сердечной недостаточности), не поддающаяся контролю проводимой антиаритмической терапии. Во всех остальных случаях предпочтение при лечении аритмий у детей первого года жизни отдается терапевтическим методам, так как необходимо принимать во внимание вероятную положительную динамику заболевания по мере созревания вегетативных центров головного мозга и проводящей системы сердца.



Рис.9. Выбор тактики лечения при тахиаритмиях у детей раннего возраста.

Существуют три основных направления в выборе лекарственных средств для лечения НСР. Первое связано с назначением препаратов, направленных на коррекцию корково-подкорковых взаимоотношений, нормализацию нейровегетативной регуляции сердечного ритма. Второе направление предусматривает назначение препаратов, влияющих на метаболические и окислительно-восстановительные процессы в миокарде, повышение биоэнергетической активности клеток, устранение электролитного дисбаланса. Третье направление - собственно антиаритмические препараты, блокирующие электрофизиологический субстрат аритмии.

Основными принципами подхода к терапии при НСР у детей первого года жизни являются:

- максимально быстрое купирование пароксизмальных нарушений ритма, недопустимость выжидательной тактики;
- назначение базисной противорецидивной терапии;
- профилактика сердечной недостаточности;
- большие дозы препаратов на килограмм веса по сравнению с детьми старшего возраста;
- профилактика жизнеугрожающих аритмий и синдрома внезапной сердечной смерти.

После купирования приступа тахикардии переходят на пероральный

прием препаратов. Из антиаритмических препаратов у детей первого года жизни наиболее эффективен кордарон, который назначается в дозе насыщения 10-15 мг/кг/сутки на 7-10 дней с переходом на поддерживающую дозу 7-10 мг/кг/сутки. При неэффективности кордарона возможно по жизненным показаниям назначение пропafenона (ритмонорма) в дозе 10-15 мг/кг/сутки. Сроки антиаритмической терапии определяются индивидуально, составляя в среднем 3-6 месяцев. Отмена препаратов производится постепенно через 3-6 месяцев после стойкой нормализации сердечного ритма.

С целью предотвращения рецидивов тахикардии у детей первого года жизни обосновано применение нейрометаболической терапии. Эта терапия, учитывающая трофическое воздействие на вегетативные центры регуляции, нормализацию корково-подкорковых взаимоотношений, устранение последствий гипоксических поражений ЦНС, позволяет контролировать экстракардиальные механизмы аритмии и нередко способствует нормализации сердечного ритма.

В раннем возрасте обычно используются следующие основные группы препаратов:

1. производные пиридоксина (пиридитол, энцефабол);
2. синтетические аналоги гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (аминалон);
3. производные ГАМК (пикамилон, пантогам, фенибут).

Целесообразно разделение всех нейрометаболических препаратов на две группы с учетом их воздействия на вегетативную нервную систему:

- препараты с периферическим стимулирующим компонентом действия, назначаемые при преобладании парасимпатических влияний на сердечный ритм: пиридитол, аминалон, пикамилон, глутаминовая кислота.

- препараты с седативным эффектом, рекомендуемые при повышении симпатического тонуса и нарушении цикла «сон–бодрствование»: фенибут и пантогам.

Данные препараты назначаются на длительный срок от 1 месяца до 1 года, с чередованием через 2-3 месяца.

Таким образом, спектр НСР у детей первого года жизни достаточно широк и включает в себя как преходящие, обусловленные, как правило, гипоксическим воздействием, состояния, так и тяжелые врожденные нарушения.

Тяжесть клинического течения тахикардий на первом году жизни определяют:

- низкие резервы адаптации сердечно-сосудистой системы к аритмии;
- быстрое наступление декомпенсации сердечной деятельности и развитие НК;
- склонность к рецидивированию пароксизмальных нарушений ритма;
- при адекватной терапии - благоприятный прогноз;
- в отсутствие органической патологии - быстрое наступление эффекта терапии и отсутствие рецидивов аритмии после первого года жизни.

Прогноз и наблюдение при аритмиях

Катамнестическое наблюдение детей с тахикардиями в течение первого года жизни показало, что на фоне терапии у 39% детей НСР исчезают в возрасте 6 месяцев, у 55% детей – в возрасте 8-10 месяцев и только у 6% НСР сохраняются в возрасте 1 года и старше.

Все дети с НСР должны наблюдаться у кардиолога в течение первых 3 лет жизни с обязательным проведением холтеровского мониторирования 1 раз в 3-6 месяцев. Целесообразно назначение курса терапии не менее чем на 6 месяцев с отслеживанием ее эффективности и соответствующей коррекцией.

Рекомендуемая литература

1. Школьников М.А., Березницкая В.В. Суправентрикулярные аритмии. Желудочковые аритмии. В кн.: Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии. М.: Ассоциация детских кардиологов России, 2011. С.108-160.
2. Ковалёв И.А., Леонтьева И.В. Синкопальные состояния у детей. М., 2016. 460 с.
3. Макаров Л.М. ЭКГ в педиатрии. 3-е издание. М.:ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2013. 696 с.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ У ДЕТЕЙ

Серкова О.В.

Проблема наследственных болезней обмена (НБО) веществ – важный раздел педиатрии. Клиническое разнообразие, фенотипическое сходство с другими «необменными» заболеваниями, сложность диагностики приводят к тому, что НБО зачастую трактуются как известные педиатрам болезни. Большинство наследственных аномалий обмена без своевременного выявления и лечения приводит к тяжелым нарушениям физического и интеллектуального развития, ограничивают жизнеобеспечение и обуславливают инвалидизацию.

Группа НБО насчитывает более 700 нозологических форм и занимает одно из значительных мест среди генетически детерминированных заболеваний человека. Подавляющее большинство наследственных болезней обмена наследуются по рецессивному (аутосомному или сцепленному с X хромосомой) типу. Это моногенная патология, в основе которой - мутация единственного гена, точечная мутация – потеря (делеция) или замена фрагмента гена, ответственного за синтез фермента. В результате происходит синтез белка с измененной структурой и нарушенными каталитическими свойствами, синтез нестойкого и быстро распадающегося структурного белка или подавление и полное прекращение синтеза ферментного белка. Выпадение каталитических функций фермента создает метаболический блок в соответствующей биохимической реакции. В результате происходит накопление метаболитов, предшествующих блоку, и дефицит конечных продуктов реакции, необходимых для нормального функционирования организма. Блок может возникнуть во всех известных реакциях обмена веществ и энергии (аминокислот, углеводов, липидов), но чаще всего он лежит в основе нарушений аминокислотного обмена. Большая группа НБО – болезни накопления (тезауризмозы) обусловлены нарушением расщепления сложных полимеров (мукополисахаридов, гликогена), которые накапливаются в клетках и тканях. Эти биохимические нарушения и определяют особенности клинической картины НБО.

Существуют разнообразные классификации НБО: по характеру метаболических нарушений, по клиническим проявлениям, по органному или системному принципу, типу наследования и т.д., но ни одна из них не является исчерпывающей и не отражает полностью весь сложный комплекс патологии.

По принципу ведущих нарушений обмена веществ выделяют следующие типы НБО:

- нарушения обмена аминокислот
- нарушения углеводного обмена
- нарушения обмена сфинголипидов и другие болезни накопления липидов
- нарушения обмена липопротеидов и другие липидемии
- нарушения обмена пуринов и пиримидинов
- нарушения обмена гликозаминогликанов
- нарушения обмена порфирина и билирубина

- нарушения обмена гликопротеинов
- нарушения минерального обмена
- другие нарушения обмена веществ.

Общие клинические особенности наследственных болезней обмена

Распознавание НБО по клиническим признакам весьма затруднительно, что связано с их клиническим полиморфизмом. Практически все наследственные болезни обмена веществ сопровождаются одновременным повреждением сразу нескольких систем организма человека. Время появления первых клинических симптомов при НБО, степень их выраженности и темп прогрессирования зависят как от характера метаболического дефекта, так и от остаточной активности дефектных ферментов. Чем ниже остаточная активность фермента, тем раньше возникают метаболические расстройства, приводящие к клиническому проявлению, и тем быстрее они прогрессируют. Часть заболеваний характеризуются быстрым прогрессированием клинических проявлений фатальным исходом еще в периоде новорожденности. Иногда нарушения обмена сопровождаются менее выраженными симптомами в детском возрасте, а болезнь становится явной в юности или позже. Степень тяжести заболевания и время проявления зависят и от степени токсичности продуктов нарушенного метаболизма, которые накапливаются в плазме крови и тканях.

Несмотря на многообразие симптомов наследственных болезней обмена, можно выделить общие признаки, на основании которых можно делать выводы о наличии нарушения обмена у ребенка. К таким признакам относятся: прогрессирующая задержка умственного и речевого развития, утрата ребенком уже приобретенных ранее навыков, судороги, не поддающиеся терапии противосудорожными препаратами, отказ ребенка от пищи с прогрессирующей потерей массы тела, эпизоды неукротимой рвоты, не объясняемых пищевым отравлением, специфический запах мочи и тела (потных ног, кошачьей мочи, мышинный запах, гниющей рыбы, овощного отвара, кленового сиропа), затяжные желтухи, не поддающиеся лечению, аномалии скелета, изменения волос и кожи, гепато-спленомегалия, неясные случаи смерти сибсов.

Наличие определенных признаков и их сочетание позволяет заподозрить то или иное нарушение обмена. Так, например, сочетание снижения интеллекта, судороги и разнообразные неврологические нарушения указывают на наличие наследственных аминокислотопатий.

Поскольку большая часть НБО может привести к тяжелой умственной и физической неполноценности, инвалидности или смерти в раннем или более позднем периоде детства, вопросы ранней диагностики и лечения имеют первостепенное значение.

Диагностика наследственных болезней обмена

I. Биохимические методы играют первоочередную роль в диагностике НБО веществ, выполняя доклиническую диагностику, выявляя гетерозиготных носителей, помогая дифференцировать генетически различные формы

болезни со сходной клинической картиной, подтверждать диагноз в случае атипичной клинической картины. Универсальность биохимической диагностики состоит в том, что исследовать этими методами можно любую ткань или биологический секрет организма (мочу, пот, кровь, слюну, мышцы и др.).

- Массовый скрининг – обязательное обследование клинически здоровых новорожденных с целью выявления скрытых нарушений обмена веществ (фенилкетонурию, врожденный гипотиреоз, муковисцидоз, галактоземию, адреногенитальный синдром);

- Селективный скрининг – обследование больных детей (умственно отсталых, с дефектами слуха, зрения и т.д.) для выявления у них НБО.

- Тандемная масс-спектрометрия (ТМС) – один из перспективных методов диагностики НБО, с его помощью можно в микроколичествах биологического материала (пятно высушенной крови или плазмы) в течение нескольких секунд количественно оценить 3000 метаболических маркеров разных групп НБО одновременно.

II. Молекулярно-генетические методы:

- Преимплантационная генетическая диагностика хромосомных аномалий, моногенных заболеваний;

- Пренатальная диагностика: неинвазивная диагностика (хромосомных анеуплоидий, изменений кариотипа и наиболее частых микроделеционных синдромов), инвазивная диагностика (хромосомных аномалий плода, микроделеционных синдромов и моногенных заболеваний);

- Постнатальная диагностика (генные панели, секвенирование полного экзона, классическое кариотипирование, молекулярная диагностика).

Для некоторых заболеваний из группы НБО созданы протоколы ДНК диагностики, позволяющие сократить время установления диагноза и избежать применения трудоемких и инвазивных биохимических методов.

Основные принципы лечения и профилактики наследственных болезней обмена

В лечении НБО существует несколько направлений:

- соблюдение специфической диеты с исключением продуктов, содержащих вещества, не подвергающиеся полному расщеплению и последующим превращениям в организме;

- введение недостающих регуляторов обмена;

- замещение недостающих ферментов;

- пересадка внутренних органов и тканей;

- устранение или ограничение влияния неблагоприятных факторов среды (ограничение приема лекарств, усугубляющих тяжесть течения обменных расстройств).

Система профилактики наследственных болезней включает: медико-генетическое консультирование, преконцепционную профилактику, пренатальную диагностику, массовую диагностику у новорожденных НБО, под-

дающихся диетической и лекарственной коррекции, диспансеризацию больных и членов их семей.

Наследственные болезни обмена аминокислот

НБО (аминоацидопатии) занимают особое место в широком спектре наследственных болезней, т.к. большинство из них почти неизменно приводят к тяжелым нарушениям нервно-психического и физического развития детей. Общими нарушениями при НБО аминокислот являются аминоацидурия (выделение аминокислот с мочой) и ацидоз тканей. Наиболее распространены аминоацидопатии, обусловленные нарушением обмена фенилаланина и тирозина.

Гиперфенилаланинемии (ГФА) – группа генетически гетерогенных аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных нарушением обменанезаменимой аминокислоты фенилаланина, поступающей в организм человека с белковой пищей. В нее входят ГФА, сходные по клиническим признакам: классическая фенилкетонурия (ФКУ) вследствие дефицита фенилаланингидроксилазы (ФАГ) и гиперфенилаланинемии нарушения обмена тетрагидробиптерина (ВН4-дефицитные формы ГФА).

Частота ФКУ значительно варьирует в зависимости от популяции: от 1:4370 в Турции до 1:80500 в Японии. В России, по данным неонатального скрининга, частота фенилкетонурии составляет 1:7000. Частота гетерозиготного носительства – 1:50-100 человек. Наиболее часто встречается классическая форма ФКУ, на долю птерин-зависимых форм приходится 1-3% случаев.

Фенилкетонурия (в современной классификации - ФАГ зависимая ФКУ) обусловлена дефицитом фермента фенилаланингидроксилазы, вызванным мутацией гена *PAH*, ответственного за его выработку.

В организме здорового человека основное количество фенилаланина с помощью фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ) утилизируется путем превращения его в тирозин, который служит субстратом для синтеза биогенных аминов и меланина. Блокирование обмена фенилаланина приводит к накоплению его самого и продуктов его неполного распада в крови и моче, а также к снижению образования тирозина.

У нелеченых больных ФКУ и ее вариантами, обусловленными недостаточностью тетрагидробиптерина, концентрация фенилаланина в плазме достигает уровня, достаточно высокого для активации альтернативных путей метаболизма с образованием фенилпировиноградной, фенилуксусной и фенилмолочной кислот и других производных, оказывающих токсический эффект на различные органы и ткани, в первую очередь, на структуры ЦНС.

С избыточным содержанием фенилаланина связаны эффекты, оказывающие отрицательное воздействие на созревание и функционирование ЦНС: снижение синтеза миелина, недостаточный синтез норадреналина и серотонина и обеднение мозга другими аминокислотами, необходимыми для синтеза белка. Последнее объясняется торможением их всасывания в желудочно-

кишечном тракте или нарушением реабсорбции из почечных канальцев в условиях избыточного содержания фенилаланина в жидких средах организма.

Фенилаланин, являясь ингибитором тирозиназы, блокирует синтез меланина, что обуславливает недостаточную пигментацию волос и кожи.

Клиника фенилкетонурии

При отсутствии лечения уже в возрасте 2-6 месяцев, появляются первые признаки болезни: вялость, отсутствие интереса к окружающему, срыгивания, повышенная раздражительность, беспокойство, нарушение мышечного тонуса (чаще мышечная гипотония), судороги, признаки дерматита. Обращают на себя внимание такие фенотипические особенности как гипопигментация кожи, волос, радужной оболочки глаз, а также своеобразный «мышинный» запах, исходящий от больных. Отмечаются задержка развития статических и двигательных функций, формирование микроцефалии, симптоматической эпилепсии. Эпилептические приступы в некоторых случаях могут служить первым признаком болезни. Приступы носят упорный характер и плохо поддаются противосудорожной терапии. При отсутствии специфического лечения болезнь прогрессирует. Умственная отсталость достигает глубокой степени, коэффициент интеллекта (IQ) составляет около 20 единиц (норма 85-115 единиц). Отмечаются нарушения речи, игровой и предметной деятельности.

У детей с гиперфенилаланинемией, находящихся на диете с ограничением фенилаланина, выраженное нарушение неврологического статуса требует исключить ВН4-дефицитные формы гиперфенилаланинемии.

ВН4-дефицитные формы гиперфенилаланинемии манифестируют после 2-х месяцев жизни и достигают максимального проявления к 6-ти месяцам жизни. Характерно прогрессирующее нарушение психомоторного развития, экстрапирамидные расстройства в виде изменения мышечного тонуса (гипотония мышц туловища и гипертонус мышц конечностей), тремор, атаксия, позднее – нарушения походки, гиперсаливация, нарушение терморегуляции, псевдобульбарные расстройства в виде затруднения глотания, поперхиваний во время приема пищи, микроцефалия, судороги, дерматозы, гипопигментация кожи. У таких детей при рождении нередко отмечается низкая масса тела. При длительном отсутствии лечения в базальных ганглиях головного мозга формируются кальцификаты, которые могут быть обнаружены с помощью компьютерной томографии.

Диагностика

Все формы гиперфенилаланинемии можно диагностировать в первые дни жизни ребенка, когда клинические проявления еще отсутствуют. Для этого проводят биохимический скрининг новорожденных на наличие гиперфенилаланинемии. Содержание фенилаланина в крови новорожденного ребенка определяется следующими методами:

- флюориметрии - количественного биохимического метода определения фенилаланина в крови с помощью автоматических флюориметров (используется для проведения массового автоматизированного скрининга);

- тандемной масс-спектрометрии – аналитического метода исследования, который осуществляет качественную и количественную идентификацию аминокислот и позволяет одновременно определять уровень фенилаланина и тирозина, косвенно оценить степень снижения активности фенилаланингидроксилазы.

Молекулярно-генетическая диагностика позволяет определять частые мутации в гене *PAH*, имеющиеся у 80% больных ФКУ. При отсутствии исследуемых мутаций у пациента рекомендуется проведение секвенирования гена *PAH*.

Проводится ДНК-диагностика мутаций и секвенирование генов, кодирующих известные ферменты различных стадий метаболизма тетрагидробиптерина.

При отсутствии данных неонатального скрининга диагностика заболевания основывается на совокупности генеалогического анамнеза, результатов клинического и биохимического обследования. В этих случаях главным для установления диагноза остается гиперфенилаланинемия. В дальнейшем рекомендуется проведение молекулярной диагностики.

Лечение фенилкетонурии

Диетотерапия – это патогенетически обоснованный и наиболее эффективный метод лечения классической ФКУ. Резкое ограничение фенилаланина (ФА), поступающего с пищей, надо начать не позднее первых недель жизни, при уровне ФА на скрининге ≥ 360 мкмоль/л (≥ 6 мг/дл). Из питания исключаются продукты с высоким содержанием белка: творог, мясо и мясопродукты, рыбу и рыбопродукты, яйцо, бобовые, орехи, шоколад.

Белок за счет естественных продуктов (грудное молоко, детские молочные смеси, овощи, фрукты и другие продукты с низким его содержанием) рассчитывается, исходя из допустимых суточных количеств фенилаланина. Допустимое и безопасное количество фенилаланина в сутки составляет от 90 до 35 мг/кг массы тела для детей первого года жизни, и от 35 до 10 мг/кг массы тела для детей старше года. Следует учитывать, что 1 г белка содержит приблизительно 50 мг фенилаланина.

Недостающее количество белка восполняется за счет специализированных лечебных смесей аминокислот без фенилаланина и низкобелковых продуктов питания. Аминокислотные смеси с содержанием 13-15 г белка в 100 г сухой смеси предназначены для детей первого года жизни (MD мил ФКУ-0, Анамикс XP LCP, COMIDA-PKU A формула + LCP и др.). Детям более старшего возраста назначаются смеси с более высоким содержанием белка (XP Максимум, MD мил ФКУ 1,2,3, COMIDA-PKU B формула и др.).

Расчет суточной дозы специализированного продукта производится по формуле:

$$\frac{(P_s - P_n) \times 100}{P}$$

где P_s - суточное количество белка, P_n - белок естественных продуктов, P - количество белка в 100 г сухого специализированного продукта.

Для больных ФКУ запрет на продукты, богатые фенилаланином (мясо, рыба и изделия из них), сохраняется независимо от возраста. Творог, твердые сыры, бобовые, куриные яйца, орехи могут входить в рацион пациентов старшего возраста в ограниченном количестве с учетом толерантности к фенилаланину. Не рекомендуется употребление пациентами с ФКУ продуктов «фаст фуд», газированных напитков с подсластителями, содержащими фенилаланин.

Медикаментозная терапия гиперфенилаланинемии (ГФА) и ФКУ включает синтетический аналог ВН4 – сапроптерина дигидрохлорид (торговое название Куван), что является патогенетическим методом лечения для ВН4дефицитных форм ГФА и вспомогательным - для чувствительных к ВН4 терапии форм классической ФКУ. Длительная медикаментозная терапия больных ФКУ, отвечающих на лечение сапроптерина дигидрохлоридом снижением уровня фенилаланина в крови, проводится в сочетании с диетой, включающей аминокислотные смеси.

В комплекс лечения также входят препараты L-дофы (10-15 мг/кг/сут), карбидофы (1-1,5 мг/кг/сут), 5формилтетрагидрофолат в дозе 25 мг/сут.

Больные с гиперфенилаланинемией находятся на диспансерном учете в медико-генетических центрах, где назначается лечение и контролируется его эффективность (оценка уровня фенилаланина, нутритивного статуса, физического и интеллектуального развития больного). Периодичность контроля уровня фенилаланина: до 3-х месяцев - 1 раз в 7-10 дней, с 1 года до 6 лет – не менее 2 раз в месяц, с 7 до 12 лет - не менее 1 раза в месяц, после 12 лет - 1 раз в 2 месяц.

Диспансерное наблюдение больных ФКУ предусматривает также функциональные методы исследования (УЗИ, ЭЭГ, МРТ), лабораторные исследования (общие анализы крови и мочи, общий белок и его фракции, по показаниям липидный профиль, глюкоза, ферритин, креатинин, сывороточное железо, аминокислотный спектр крови). С 1 года жизни проводится контроль фосфорно-кальциевого обмена (кальций, фосфор, остеокальцин, паратгормон и др.). Пациентам старше 13 лет рекомендуется проведение денситометрии 1 раз в год. Девочкам с ФКУ рекомендуется поддерживать содержание фенилаланина в крови на уровне до 4 мг/дл (240 мкмоль/л) независимо от возраста с целью профилактики у будущего потомства синдрома «материнской фенилкетонурии».

Профилактика гиперфенилаланинемии

Включает:

- медико-генетическое консультирование пар, планирующих беременность, с обследованием на гетерозиготное носительство частых мутаций в ге-

не *РАН*. При выявлении ФКУ в семье – обследование родственников для уточнения гетерозиготного носительства мутации;

- в семье, где имеется ребенок с ФКУ, при последующей беременности выполнение пренатальной диагностики для определения наличия патологии у плода;

- проведение неонатального скрининга с охватом 100% новорожденных, что позволит рано выявить заболевание, начать лечение и избежать тяжелых проявлений патологии;

- профилактику рождения детей с синдромом «материнской фенилкетонурии» от женщин, больных ФКУ, консультирование по вопросам планирования семьи, соблюдение строгой гипофенилаланиновой диеты в пубертатный период.

Прогноз

Прогноз заболевания зависит от своевременной диагностики, максимально раннего начала диетотерапии, психологической поддержки семьи с момента рождения больного ребенка. Для классической ФКУ, выявленной в первые недели жизни ребенка, при строгом соблюдении рекомендаций по лечению – прогноз по заболеванию благоприятный. При несоблюдении диетотерапии и недостаточном контроле уровня фенилаланина в крови могут развиваться такие отдаленные последствия, как снижение интеллекта, нарушение речи и памяти и концентрации внимания, расстройства поведения. У пациентов, находящихся на диете с резким ограничением белковых продуктов, не принимающих специализированные аминокислотные смеси без фенилаланина, возможно развитие симптомов хронической недостаточности питания, нутритивного дефицита витаминов, макро- и микроэлементов и других эссенциальных факторов.

Наследственные болезни обмена углеводов

В эту группу НБО входят нарушения метаболизма моносахаридов (глюкозы, фруктозы), дисахаридов (лактозы, мальтозы, сахарозы), полисахаридов (гликогена, крахмала). Наиболее известной наследственной болезнью углеводного обмена является галактоземия.

Галактоземия – наследственное нарушение обмена дисахаридов, при котором в организме накапливается избыток галактозы и ее метаболитов (галактозо-1-фосфата и галактитола), что обуславливает клиническую картину заболевания и формирование осложнений. Частота галактоземии по данным массового скрининга новорожденных в России составляет 1: 20000. Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

В зависимости от дефекта одного из основных ферментов - участников метаболизма галактозы выделяют формы заболевания:

- классическая - галактоземия I типа, обусловленная дефицитом фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы (ГАЛТ);
- недостаточность галактокиназы (ГАЛК) (галактоземия II типа);

- дефицит уридиндифосфат-галактозо-4-эпимеразы (ГАЛЭ или эпимеразы) – галактоземия III типа.

В результате недостаточности любого из обозначенных ферментов в организме повышается концентрация галактозы. При дефиците активности ферментов ГАЛТ и ГАЛЭ, помимо галактозы, происходит накопление избыточного количества галактозо-1-фосфата в организме, что является патогенетическим фактором развития основных клинических проявлений и отсроченных осложнений галактоземии. Избыточная галактоза может метаболизироваться другими биохимическими путями с образованием галактитола. Его накопление в крови и тканях и повышение экскреции с мочой наблюдается при всех формах галактоземии. В хрусталике глаза избыток галактитола может приводить к разрыву zonularных волокон с возникновением катаракты. Кроме токсического действия, указанные вещества обладают тормозящим влиянием на активность других ферментов, участвующих в углеводном обмене, следствием чего является гипогликемический синдром.

Клиническая картина

Классическая галактоземия – наиболее тяжелая форма нарушения обмена галактозы. Заболевание обычно манифестирует в первые дни - недели жизни, быстро прогрессирует и, при отсутствии лечения, носит жизнеугрожающий характер. На фоне вскармливания молоком у младенцев появляется рвота, диарея, мышечная гипотония, сонливость, вялость, задержка прибавки массы тела. С первых месяцев жизни у многих детей обнаруживается катаракта. Отмечается кровоточивость в связи с гипокоагуляцией, возникает нарушение функции канальцев почек, нарастают признаки поражения печени, сопровождающиеся желтухой, гепатомегалией, гипогликемией. Нередко регистрируется смертность детей первых месяцев жизни от хронической недостаточности функции печени. Приблизительно 20-30% детей с этой формой заболевания погибают от сепсиса, вызванного грамположительными микроорганизмами, чаще *E.coli*. Предрасположенность к сепсису у новорожденных с галактоземией связывают с ингибированием бактериальной активности лейкоцитов.

Лабораторные исследования выявляют повышение активности трансаминаз и концентрации билирубина в сыворотке крови. Неконъюгированная гипербилирубинемия, характерная для ранней стадии болезни, далее переходит в конъюгированную. Часто определяется гипогликемия и гипоальбуминемия, снижение факторов свертывания крови. Обнаруживается гиперхлоремический метаболический ацидоз, гипофосфатемия, генерализованная гиперацидурия, что связано с вторичной дисфункцией канальцев почек.

Степень выраженности клинических проявлений галактоземии зависит от величины снижения активности фермента ГАЛТ. При классической галактоземии активность галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы не превышает 5% от нормальных значений. Существует несколько вариантов частичного дефицита ГАЛТ, при которых активность фермента составляет 5-25% от нормы. У

таких детей в периоде новорожденности обычно отсутствуют жизнеугрожающие клинические проявления, но могут наблюдаться плохая прибавка в массе тела, задержка физического развития, темповая задержка моторного развития, длительная желтуха (в течение первых 2 месяцев), увеличение размеров печени, ультразвуковые признаки фиброза печени, обнаруживается катаракта.

При активности ГАЛТ выше 50% от нормы зачастую какие-либо клинические признаки галактоземии отсутствуют или носят несущественный характер и не требуют специального лечения.

Галактоземия II типа, связанная с недостаточностью фермента галактокиназы (ГАЛК), встречается значительно реже, частота составляет менее 1:100000. Клиническая симптоматика менее яркая, чем при классическом варианте заболевания. Задержка физического развития и диспептические расстройства выражены незначительно, и могут появляться при употреблении в пищу большого количества молока. Более частыми симптомами являются: галактозурия, гипергалактоземия и постепенно развивающаяся катаракта.

Галактоземия III типа (недостаточность фермента уридиндифосфат-галактозо-4-эпимеразы - ГАЛЭ). Этот тип галактоземии встречается очень редко, частота его точно неизвестна. Выделяют 2 клинические формы галактоземии III типа: доброкачественную (изолированную) и тяжелую (генерализованную). Доброкачественная форма характеризуется сниженным уровнем активности фермента в клетках периферической крови при нормальных показателях в печени, культуре фибробластов и активированных лимфоцитах. Клинические проявления могут отсутствовать, заболевание выявляется случайно при обнаружении повышенного уровня галактозы в крови (при проведении скрининга новорожденных, биохимическом анализе крови и др.). Однако катamnестические наблюдения позже выявляют нарушения моторных функций и речевого развития.

При тяжелой форме заболевания дефицит энзима определяется во всех тканях (эритроцитах, в клетках печени, фибробластах кожи). Начальные клинические симптомы имеют сходство с классической галактоземией (желтуха, рвота, мышечная гипотония, задержка развития, гепатомегалия, а затем и спленомегалия, умеренная гипераминоацидурия, и значительная галактозурия). Несмотря на своевременные диагностику и адекватное лечение, через 2-3 года развиваются задержка психомоторного развития и нейросенсорная тугоухость. Некоторые больные составляют группу риска по развитию катаракты.

Диагностика галактоземии

Внедрение программы неонатального скрининга позволяет выявить галактоземию практически у 100% детей с этим заболеванием. При помощи флуоресцентного метода проводят определение в пятнах высушенной крови уровня тотальной галактозы, являющейся суммой концентрации галактозы и галактозо-1-фосфата.

При показателе тотальной галактозы 7,2 мг/дл и выше проводится определение активности фермента ГАЛТ и ДНК-диагностику для выявления наиболее распространенных мутаций в гене GALT.

В тех случаях, когда проведение скринингового исследования оказалось невозможным или получены ложноотрицательные результаты, следует исключать галактоземию у детей, имеющих не только типичные проявления классической галактоземии, но и такие признаки, как:

- сочетание желтухи и геморрагического диатеза в первые 2 недели жизни;
- появление катаракты в раннем возрасте, особенно на первом году жизни;
- сепсис у доношенного новорожденного, вызванный *E.coli*;
- сочетание увеличения размеров печени, мышечной гипотонии, задержки прибавки массы тела и моторного развития, развитие катаракты у детей раннего возраста.

Лечение галактоземии

Основным методом лечения при галактоземии является диетотерапия с пожизненным исключением из рациона продуктов, содержащих галактозу и лактозу. Это единственный способ уменьшить накопление токсичного компонента - галактозо-1-фосфата в тканях больного с классической галактоземией и галактитола у больных с дефицитом галактокиназы.

Из питания полностью исключаются любой вид молока (женское, коровье, козье), детские молочные смеси (в том числе низколактозные). Противопоказано употребление всех молочных и молочносодержащих продуктов (хлеб, выпечка, сосиски, колбасы, карамель, сладости, маргарины и т.п.). Также противопоказаны продукты растительного происхождения, содержащие галактозиды (горох, бобы, фасоль, чечевица, маш, нут, соя, шпинат; какао, шоколад; орехи) и продукты животного происхождения, содержащие нуклеопротеины (печень, почки, мозги и другие субпродукты; печеночный паштет, ливерная колбаса; яйца), поскольку могут быть потенциальными источниками галактозы.

При составлении лечебных рационов для детей первого года жизни используются специализированные смеси на основе изолята соевого белка, в которых полностью отсутствуют растительные галактозиды: Нутрилак Соя, Нутрилон Соя, Фрисосой, Хумана СЛ и др. При непереносимости соевых смесей в питании грудных детей используют смеси на основе гидролизатов казеина (Прегестимил LPII, Нутрамиген 1,2LPII, Фрисопеп АС). Допустимо сочетанное применение соевой смеси и смеси на основе гидролизата казеина в соотношении 1:1. Возможно применение казеинпредоминантных безлактозных молочных смесей (Энфамил 0 лакт, Нутрилак безлактозный плюс). Специализированные безлактозные (безгалактозные) смеси вводят в питание больного с галактоземией сразу после установления диагноза в течение одного дня. Безлактозные молочные смеси, содержащие в составе белкового ком-

понента 60% сывороточных белков, не должны использоваться для диетотерапии у детей грудного возраста, так как могут содержать следовые количества галактозы.

Прикорм вводится в период от 4 до 6 месяцев жизни. Это безмолочные продукты и блюда: безмолочные каши (их разводят безлактозными/ безгалактозными смесями), овощное, мясное и фруктовое пюре. Мясной прикорм вводят в питание с 6 месяцев. Преимущество отдают специализированным детским мясным консервам промышленного выпуска, не содержащим молока и его производных (кролик, цыпленок, индейка и др.). При выборе продуктов прикорма ориентируются на состояние желудочно-кишечного тракта, нутритивный статус ребенка, а также содержание в продуктах галактозы. Безопасными считаются продукты с содержанием в них галактозы не более 5 мг/ 100 г продукта. При количестве галактозы от 5 до 20 мг/ 100 г продукт применяется с осторожностью, под контролем общей галактозы в сыворотке крови. При содержании галактозы более 20 мг /100 г продукт не используется.

Противопоказано применение всех лекарственных препаратов, при производстве которых используется лактоза, а также настоек и спиртовых лекарственных форм (этанол тормозит элиминацию галактозы из печени).

Учитывая пожизненное исключение из питания больных галактоземией молочных продуктов, для профилактики остеопороза рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D, не содержащих лактозу.

Диспансерное наблюдение больных галактоземией предусматривает наблюдение педиатром, невропатологом, офтальмологом, генетиком, психологом, логопедом. Ежегодно проводится контроль функции печени (биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости и др.), показателей фосфорно-кальциевого обмена. Детям школьного возраста рекомендуется 1 раз в 2 года проводить денситометрию скелета для выявления признаков остеопороза.

Эффективность терапии оценивается по уровню тотальной галактозы (галактоза + галактозо-1-фосфат) в сыворотке крови не реже 1 раз в 3 месяца на первом году жизни, далее не реже 1 раза в год. Уровень галактозы не должен превышать 4 мг/дл.

Профилактика галактоземии

Медико-генетическое консультирование проводится в семьях, где есть больной ребенок, т.к. имеется 25% риск повторного рождения больного при каждой последующей беременности.

Пренатальная диагностика заключается в проведении кордоцентеза, биопсии хориона в 10-12 недель гестации, амниоцентеза – в 15-18 недель гестации. Дородовая диагностика галактоземии осуществляется путем определения активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ГАЛТ) в культуре амниоцитов, биоптате и культуре хориона, а также методами ДНК-анализа, позволяющего выявлять мутации в генах GALT и GALE.

Прогноз

При раннем назначении диетического лечения дети могут развиваться нормально. Катаракты у больных галактоземией характеризуются как транзиторные (неонатальные) и проходят на фоне безлактозной диеты; но в поздно диагностированных случаях требуется применение хирургического лечения. У некоторых больных сохраняется риск формирования отсроченных осложнений. Задержка психического развития у детей, получающих диетическое лечение, может обнаруживаться уже в раннем возрасте, но более явной становится в школьные годы, когда возникают трудности с чтением или усвоением математики. Прогноз заболевания неблагоприятный при поздно диагностированной тяжелой форме галактоземии.

Гликогенозы. Гликогеновая болезнь

В структуру «гликогеновой болезни» (ГБ) входит не менее 15 типов генетически обусловленных состояний, в основе которых лежит нарушение синтеза или расщепления гликогена с накоплением его в различных органах и тканях, преимущественно в печени и мышцах. Современная классификация ГБ построена по хронологическому принципу: типы заболевания обозначаются римскими цифрами и располагается в порядке открытия фенотипа и соответствующих ферментных дефектов. Распространенность ГБ в популяции с частотой 1:40-60 тысяч новорожденных. Наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Более подробно о **ГБ I типа (болезнь Гирке)** - гликогенная гепатонефромегалия, патогенетические механизмы и клинические проявления которой могут способствовать пониманию всех остальных форм.

ГБ I типа вызывают мутации гена, кодирующего глюкозо-6-фосфатазу, что приводит к ее недостаточности в печени, почках, слизистой оболочке кишечника, а также островках β -клеток поджелудочной железы. Глюкозо-6-фосфатаза – фермент, обеспечивающий выход свободной глюкозы в кровоток после ее освобождения из гликогена клеток печени. Вследствие этого возникает гипогликемия, результатом которой в тяжелых случаях могут быть судороги, кома, летальный исход. В то же время, в клетках печени происходит накопление субстрата блокированной реакции - нерасщепленного глюкозо-6-фосфата, который превращается в пируват и лактат. В крови повышается уровень лактата, из-за чего возможно развитие метаболического лактат-ацидоза. При гипогликемии снижается соотношение инсулин/глюкагон, при этом ускоряется липолиз, повышается концентрация триглицеридов в крови. Снижается выведение мочевой кислоты с образованием труднорастворимых солей уратов.

Клиника болезни Гирке

Дебют ГБ I типа в первые дни жизни ребенка. Главным признаком болезни является выраженная гипогликемия, возникающая даже при малейшем голодании. Ее клиническими проявлениями могут быть немотивированные

плач и беспокойство, повышенная потливость, бледность кожных покровов, цианоз носогубного треугольника, вялость, возможны судороги. Характерно локальное отложение подкожно-жировой клетчатки, преимущественно на щеках («кукольное лицо»), груди, ягодицах, бедрах.

Течение ГБ I типа острое. Если больной переживает острые метаболические кризы младенческого возраста, то заболевание приобретает хроническое течение. Выраженная гепатомегалия приводит к значительному увеличению размеров живота, что изначально ошибочно воспринимается за вздутие или асцит. На фоне чрезмерного отложения гликогена в печени и выраженных дистрофических изменениях гепатоцитов формируется фиброз с последующей цирротической трансформацией, могут возникать аденомы печени с риском последующей малигнизации. На фоне гиперлипидемии может развиваться хронический панкреатит. Прогрессирует нарушение функции почек, подагрический артрит, отставание в росте, задержка полового созревания. Почечные поражения проявляются сегментарным гломерулосклерозом, сопровождающимся протеинурией, снижением почечных функций, тубулярными нарушениями, нефролитиазом, нефрокальцинозом. Нормализация концентрации глюкозы приводит к ликвидации признаков дисфункции проксимальных канальцев, что подтверждает вторичный характер почечных нарушений. Характерны носовые кровотечения, остеопения, остеопороз, склонность к переломам.

У детей ГБ I типа из-за выраженной нейтропении отмечаются частые инфекции, развитие гнойно-септических процессов. В некоторых случаях возникает легочная гипертензия, прогрессирующая в хроническую сердечную недостаточность и приводящая к смерти в юношеском возрасте.

Диагностика болезни Гирке

Данные лабораторного обследования: нейтропения, анемия различной степени тяжести, снижение протромбинового индекса и повышение международного нормализованного отношения (МНО); гипогликемия, тяжелый лактацидоз, повышение концентраций триглицеридов, общего холестерина, а также липопротеидов очень низкой плотности и низкой плотности, гиперурикемия, повышение концентраций аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ); метаболический ацидоз. Отрицательная проба с адреналином и глюкагоном (у здоровых эта проба приводит к повышению уровня глюкозы, у больных – не только нет повышения, но даже происходит понижение гликемии).

При УЗИ органов брюшной полости отмечается значительное увеличение обеих долей печени, гиперэхогенность и диффузная неоднородность паренхимы, обеднение сосудистого рисунка; диффузное увеличение поджелудочной железы с неоднородностью паренхимы. УЗИ почек фиксирует увеличение размеров, утолщение паренхимы и повышение эхогенности коркового слоя.

Морфологическое исследование биоптата печени выявляет в цитоплазме и в вакуолизованных ядрах гепатоцитов глыбчатое распределение гликогена, выраженную белковую и жировую дистрофию гепатоцитов с некробиозом, некрозом и образованием фиброзных очажков.

Окончательная диагностика ГБ I типа основана на определении активности глюкозо-6-фосфатазы печени путем прижизненной биопсии.

Пренатальная диагностика ГБ I типа возможна путем исследования биоптата печени плода (на сроке 18-22 нед) методами энзимодиагностики и методами ДНК-анализа.

Лечение гликогеновой болезни I типа

Специфическое лечение ГБ до настоящего времени не разработано. Основным видом патогенетической терапии является режим питания и диета, направленные на борьбу с гипогликемией, метаболическим ацидозом, кетозом, гиперлипидемией. Пациентам показано дробное питание с равномерным распределением легкоусваиваемых углеводов в течение суток; их содержание составляет 5-20% от общего суточного количества углеводов пищи, преимущественно за счет глюкозы. Количество приемов пищи увеличивают до 6-8 раз в день, что позволяет поддерживать нормогликемию. При концентрации глюкозы ниже 2,5 ммоль/л вводят 1-2 дополнительных ночных кормления. Рекомендовано назначение сырого кукурузного крахмала, имеющего свойство медленно и непрерывно расщепляться под действием панкреатической амилазы до глюкозы, что позволяет обойтись без частого круглосуточного кормления. Применяется новый вид крахмала (необработанного модифицированного кукурузного - обозначение «WMHM20»). Использование его в диете в дозе 2,0 г/кг позволяет достичь большей продолжительности нормогликемии и более благоприятного метаболического контроля, чем при применении традиционного кукурузного крахмала. Рекомендуется исключить жирные продукты (сливочное и топленое масло, сметана, сливки), богатый холестерином яичный белок, кондитерские изделия с кремом, мягкая сдобная выпечка; ограничивать или исключать продукты, содержащие фруктозу и галактозу: пищевой сахар, цельное молоко и его производные, содержащие молочный сахар (лактозу). Детям 1 года жизни рекомендовано применение низко- и безлактозных смесей на молочной и соевой основе, смеси для энтерального питания, лишенные лактозы и не содержащие среднецепочечных триглицеридов (Нутризон, Клинутрен Диабет и др.). Адекватная диетотерапия позволяет минимизировать метаболические нарушения, связанные с течением болезни, и снизить риск развития отсроченных осложнений.

В комплексном лечении обменных нарушений при ГБ показано введение кокарбоксылазы, способствующей образованию ацил-КоА, назначение гепатопротекторов, липотропных веществ. При дефиците карнитина показана заместительная терапия левокарнитином. При развитии гиперурикемии применяется аллопуринол (10 мг/кг в сут, в 3 приема). Если концентрация триглицеридов в сыворотке крови сохраняется выше 10 ммоль/л, несмотря на диету

тотерапию, показано назначение препаратов, снижающие их уровень (никотиновая кислота, фибраты).

При нейтропении показано назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Прогноз при гликогеновой болезни I типа

Прогноз относительно благоприятный только при ранней диагностике и своевременном начале лечения. Без специальной диеты, частых кормлений - прогноз неблагоприятный. Больные умирают в раннем возрасте от гипогликемической комы, присоединяющейся тяжелой инфекции, в старшем – от гепатоцеллюлярной аденокарциномы, подагрической нефропатии.

Болезнь Гоше

Болезнь Гоше (БГ) – наиболее частая форма лизосомных болезней накопления, в основе которой лежит дефект гена GBA, кодирующего фермент β -D-глюкозидазу (глюкоцереброзидазу), ответственный за катаболизм липидов. Частота БГ составляет 1:40 000 – 1:70 000. В популяции евреев-ашкенази (выходцев из Восточной Европы) частота встречаемости этого заболевания является более высокой и достигает 1:450 – 1:1000.

Присутствие двух мутантных аллелей гена GBA ассоциируется со значительным снижением каталитической активности глюкоцереброзидазы, ответственной за метаболизм гликофинголипидов (глюкоцереброзидов, глюкозилцерамидов) до глюкозы и церамидов. Дефицит фермента приводит к накоплению в лизосомах макрофагов неутилизированных липидов и образованию характерных клеток накопления (клеток Гоше). Следствием этого являются: хроническая активация макрофагальной системы, аутокринная стимуляция моноцитопоза, увеличение абсолютного количества макрофагов и нарушение их регуляторных функций.

В зависимости от клинических проявлений выделяют 3 типа болезни Гоше: I тип – ненеуронопатический (самый частый); II тип – инфантильный или острый нейронопатический; III тип – подострый нейронопатический. При II и III типах БГ в патологический процесс вовлекается нервная система, поэтому их называют нейронопатическими.

Клиника болезни Гоше

БГ I типа, представляющая 80% от всех форм, имеет хроническое течение. Возраст начала манифестации варьирует. Основные клинические симптомы БГ I типа: прогрессирующая гепатоспленомегалия, панцитопения, геморрагический синдром; болезненные костные кризы, нарушение подвижности в суставах, обусловленное асептическим некрозом (чаще головки бедренной кости), патологические переломы; задержка физического и полового развития, астенический синдром.

При БГ II типа основные симптомы заболевания возникают в первые 6 мес жизни. Клинический симптомокомплекс проявляется неврологической-бульбарной и пирамидной симптоматикой и гепатоспленомегалией. Отмечаются нарушение глотания, поперхивания, часто осложняющиеся аспирационной пневмонией, прогрессирующая задержка психомоторного развития, тонико-клонические судорожные приступы, резистентные к противосудорожной терапии. Течение заболевания – быстро прогрессирующее.

Ведущими признаками БГ III типа, наряду с поражением паренхиматозных органов (гепатоспленомегалия), являются неврологические проявления, сходные с таковыми при БГ II типа: окуломоторные расстройства; снижение интеллекта, экстрапирамидная ригидность, мозжечковые нарушения; расстройства речи, письма, изменения поведения, миоклонии, генерализованные тонико-клонические судороги. Они возникают в возрасте от 6 до 15 лет и выражены менее тяжело. Заболевание прогрессирует медленно.

Лабораторно-инструментальная диагностика

У большинства больных наблюдается тромбоцитопения, лейкопения и анемия (проявления гиперспленизма), повышение уровня сывороточного ферритина, ангиотензинпревращающего фермента, хемокина CCL 18, отражающих степень активности заболевания и используемых как биомаркеры для оценки эффективности лечения.

Рентгенография костей скелета фиксирует поражения костно-суставной системы (диффузный остеопороз, характерная колбообразная деформация дистальных отделов бедренных и проксимальных отделов большеберцовых костей, очаги остеолитического, остеосклероза и остеолизиса).

Денситометрия и магнитно-резонансная томография являются более чувствительными методами и позволяют диагностировать поражение костей (остеопению, инфильтрацию костного мозга) на ранних стадиях, недоступных визуализации рентгенографией.

УЗИ и МРТ печени и селезенки выявляют исходный объем органов, необходимый для последующего контроля эффективности заместительной ферментной терапии, а также очаговые поражения.

Морфологическое исследование костного мозга позволяет фиксировать характерные диагностические элементы – клетки Гоше и одновременно исключать диагноз гемобластоза или лимфопролиферативного заболевания.

Биохимическое исследование определяет активность β D-глюкозидазы в лейкоцитах периферической крови, пятнах крови, высушенной на фильтровальной бумаге, активность хитотриозидазы в плазме крови.

Молекулярно-генетическое исследование выявляет мутации в гене GBA методом секвенирования кодирующих и прилегающих интронных областей.

Семьям с больными детьми рекомендуется медико-генетическое консультирование с целью разъяснения генетического риска. В семьях, где есть больной ребенок, существует возможность проведения пренатальной и преимплантационной диагностики. Пренатальная диагностика проводится моле-

кулярно-генетическими или биохимическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9-11-й неделе беременности и/или клеток амниотической жидкости, плодной крови на 20-22-й неделе беременности.

Диагноз болезнь Гоше определяется на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного, биохимического и молекулярно-генетического исследования. Болезнь Гоше следует заподозрить у пациентов с необъяснимой сплено- и гепатомегалией, цитопенией и симптомами поражения костей.

Лечение

Пациентам с подтвержденным диагнозом БГ I типа без поражения нервной системы и пациентам с хроническим поражением нервной системы (БГ III тип), у которых имеются клинически значимые неврологические проявления заболевания, проводится пожизненная ферментозаместительная терапия (ФЗТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой. ФЗТ обеспечивает устойчивое улучшение состояния пациентов: нормализует уровни гемоглобина, тромбоцитов; объем печени и селезенки; купирует костные боли, предотвращает развитие остеонекрозов и костных кризов; приводит к нормализации роста и значительно повышает качество жизни детей с болезнью Гоше. ФЗТ при II типе БГ не назначается, поскольку не эффективна. В Российской Федерации зарегистрировано 2 лекарственных средства для проведения ФЗТ: имиглуцераза и велаглуцераза альфа.

При наличии остеопороза для замедления и прекращения потери костной массы, повышения ее прочности в комплексной терапии применяются альфакальцидол, препараты кальция. Во время костных кризов назначаются анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства.

При доказанном диагнозе БГ не рекомендовано: проведение спленэктомии; повторные пункции костного мозга и другие инвазивные диагностические мероприятия (биопсия печени, селезенки); оперативное лечение костных кризов, которые ошибочно рассматриваются как проявления остеомиелита. При хирургических вмешательствах существует повышенный риск кровотечения и инфицирования. Противопоказано назначение кортикостероидов с целью купирования цитопенического синдром; назначение препаратов железа больным с развернутой картиной БГ, так как анемия в этих случаях носит характер «анемии воспаления».

Наблюдение пациентов с БГ осуществляют врачи-педиатры, гематологи, при БГ III типа – неврологи, при наличии костных нарушений – ортопеды. Контроль показателей крови (гемоглобин, тромбоциты) необходимо проводить 1 раз в 3 мес., АЛТ, АСТ, размеров паренхиматозных органов (УЗИ, МРТ) - 1 раз в 6 мес., а также при изменении дозировки препарата или при значительных клинических осложнениях. Рентгенография, МРТ бедренных костей, остеоденситометрия 1 раз в год. Определение активности хитотриазидазы на фоне ФЗТ проводят 1 раз в год.

Исходы и прогноз

Назначение патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания определяет благоприятный прогноз и улучшает качество жизни детей с БГ, предотвращая их инвалидизацию. Прогноз БГ при I и III типах зависит от выраженности клинических проявлений. При БГ II типа прогноз крайне неблагоприятный (летальный исход на 1-2-м году жизни).

Заключение

Наследственные болезни обмена веществ - сложная педиатрическая проблема. Отдельно взятые болезни обмена редки, но вносят тяжелый вклад в общую патологию человека. Ранняя диагностика в период, когда заболевание еще не привело к развитию необратимых изменений организма, своевременное и адекватное лечение повышают качество жизни детей, предотвращают их инвалидизацию.

Рекомендуемая литература

1. Наследственные болезни: национальное руководство / под ред. Н.П. Бочкова, Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 936 с.
2. Новиков П.В. Семиотика наследственных болезней у детей (симптом - синдром - болезнь). М., Триада-Х. 2009. 430 с.
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н. и др. Гликогеновая болезнь у детей: учебное пособие (Болезни детского возраста от А до Я) М.: ПедиатрЪ: Союз педиатров России, 2012. 128 с.
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э. и др. Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена. Методическое письмо. М., 2013. 97 с.

ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЁГКИХ У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Шмонин Л.Ф.

Хронические заболевания легких (ХЗЛ) являются актуальной проблемой педиатрии. Это связано со значительной распространенностью этих заболеваний и ранней инвалидизацией больных, страдающих ими.

В последние годы отмечается увеличение частоты этих состояний, что сопряжено с рядом серьезных терапевтических и социальных проблем.

ХЗЛ - группа хронических болезней бронхолегочной системы, различных по причинам и механизмам развития, но имеющих ряд общих клинических, функциональных и морфологических проявлений: кашель, одышку, нарушение бронхиальной проходимости, фиброз, сочетающийся с деструктивными и воспалительными изменениями в бронхах, сосудах, паренхиме лёгких.

В лекции мы раскроем основные проблемы диагностики и лечения тех заболеваний, которые наиболее часто встречаются в педиатрической практике.

К ХЗЛ относят следующие страдания:

- хронический бронхит;
- хронический бронхиолит с облитерацией;
- бронхоэктатическая болезнь (бронхиолоэктазы);
- пороки развития трахеи, бронхов, лёгких и лёгочных сосудов;
- бронхолёгочная дисплазия;
- интерстициальные заболевания легких у детей: альвеолиты: экзогенный аллергический, токсический фиброзирующий, идиопатический фиброзирующий;
- бронхиальная астма;
- наследственные заболевания лёгких.

Некоторые заболевания, которые нельзя классифицировать только как заболевания легких, протекают с симптомами хронического поражения бронхолегочной системы. К этим болезням можно отнести: муковисцидоз, первичные иммунодефицитные состояния, синдром цилиарной дискинезии, поражения легких при диффузных заболеваниях соединительной ткани и целый ряд других.

Таким образом, хронические заболевания легких составляют довольно обширную группу разнообразных патологических состояний, различных по этиологии и симптоматике.

При всем многообразии клинических форм заболеваний большую их часть объединяет тот факт, что в основе течения заболевания лежит хронический воспалительный процесс в бронхах и/или легких, а бактериальная инфекция играет в его формировании и течении важную роль. В некоторых случаях бактериальная инфекция является пусковым механизмом формирования хронических воспалительных заболеваний легких.

Хронические воспалительные поражения легких у детей многообразны. Это могут быть отдельные нозологические формы или клинические проявления при других видах приобретенной, врожденной или наследственной патологии.

Хронический бронхит

Хронический бронхит - поражение бронхиального дерева с перестройкой секреторного аппарата слизистой оболочки, развитием воспалительного процесса и склеротическими изменениями в глубоких слоях бронхиальной стенки, проявлениями которых являются продуктивный кашель, постоянные разнокалиберные хрипы в легких (длительностью не менее 3 мес) при наличии не менее 2-3-х обострений в год в течение 2-х и более лет подряд. У взрослых является широко распространенным заболеванием, встречаясь у 3-8% населения.

Для правильного понимания хронического бронхита следует подчеркнуть его наиболее характерные особенности:

- 1) диффузный (хотя неравномерный) характер поражения бронхиального дерева;
- 2) прогрессирующее хроническое течение заболевания с периодами обострений и ремиссий;
- 3) доминирование среди клинических симптомов одышки и кашля, как правило, с выделением мокроты.

У детей чаще отмечается хронический бронхит *вторичного* генеза на фоне различных пороков развития органов дыхания.

При этом обязательным условием диагноза хронического бронхита является исключение у больного других форм хронической патологии лёгких, протекающих с клиникой бронхита (муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, бронхоэктатическая болезнь и др.).

Основной клинический симптом хронического бронхита - упорный кашель с мокротой или без нее. Клиническая картина обострения во многом соответствует клинике острого бронхита.

При посеве чаще высевается гемофильная палочка (до 60%), пневмококк, моракселла катаралис.

Выделяют две клинические формы хронического бронхита:

1. Простой неосложненный хронический бронхит, протекающий с выделением мокроты или без мокроты и без вентиляционных нарушений.
2. Хронический бронхит может протекать с обструкцией, и тогда говорят об хроническом обструктивном бронхите. Это более тяжелое заболевание в связи с наличием выраженной эмфиземы, постепенным развитием легочного сердца, ХОБЛ.

Считают, что существенную роль в развитии хронического бронхита могут играть частые ОРВИ, вызывающие у некоторых детей глубокое повреждение эпителия слизистой оболочки бронхов. Это нарушает мукоцилиарный клиренс и способствует контаминации дыхательных путей микробной флорой. Поддерживают воспалительный процесс очаги хронической инфекции в

носоглотке. Связь хронического бронхита с курением общеизвестна, при этом велика роль и пассивного курения.

Критерии диагностики хронического бронхита

Анамнестические: наличие длительных (в течение 2-3 мес) обострений бронхита не менее чем 2-3 раз в год за последние 2 года подряд; жалобы на постоянный (в течение 9-10 мес) влажный кашель; отягощенная наследственность по бронхолегочным заболеваниям; проживание в экологически неблагоприятных зонах.

Клинические:

- продуктивный кашель с выделением слизистой или слизисто-гнойной мокроты во время обострения; кашель сохраняется и при стойком клиническом благополучии, легко провоцируется изменениями физико-химических свойств воздуха, психоэмоциональной и физической нагрузкой, инфекциями;

- стойкие влажные разнокалиберные хрипы в легких (чаще диффузные) на фоне жесткого дыхания;

- хроническая интоксикация различной степени, с периодическим повышением температуры тела до фебрильных цифр при обострении и до субфебрильных в период ремиссии.

Лабораторно-инструментальные:

- рентгенография органов грудной клетки: усиление бронхо-сосудистого рисунка и стойкая деформация локального или диффузного характера;

- Бронхоскопия: картина катарального, катарально-гнойного эндобронхита в период ремиссии и гнойного процесса при обострении;

- Общий анализ крови: незначительный лейкоцитоз с признаками воспаления или отсутствие сдвигов в период ремиссии, нейтрофильный лейкоцитоз и увеличение СОЭ при обострении;

- Исследование мокроты: повышение количества сегментоядерных нейтрофилов и эозинофилов, уменьшение количества макрофагов, снижение уровня секреторного иммуноглобулина А;

- Биохимическое исследование крови: диспротеинемия, гипогаммаглобулинемия, повышение уровня С-реактивного белка;

- Бронхо-альвеолярный лаваж: повышение содержания альфа-1-антипротеаз, уменьшение поверхностно-активных свойств сурфактанта, повышение количества нейтрофилов, эозинофилов, уменьшение количества альвеолярных макрофагов, лизоцима, положительные результаты бактериологического исследования с выделением преимущественно грамположительной микрофлоры;

- Функция внешнего дыхания: смешанный характер нарушений с преобладанием обструктивных изменений легочной вентиляции.

Лечение хронического бронхита

I. Период обострения бронхита

1. Щадящий или постельный режим.
2. Диета: высокобелковое питание, свежие овощи, фрукты.
3. Антибактериальная терапия в зависимости от выделенной флоры и ее чувствительности. При обострении процесса назначаются амоксициллин, амоксициллин с клавулановой кислотой, новые макролиды, цефалоспорины и по жизненным показаниям фторхинолоны. При стихании обострения антибиотики отменяют.
4. Необходимы средства, улучшающие дренажную функцию бронхов: муколитики и экспекторанты: протеолитические ферменты (пульмозим), препараты содержащие ацетилцистеин (АЦЦ, флуимуцил), препараты карбоцистеина (флюдитек, флуифорт, бронхобос), препараты содержащие амброксол (лазолван, амбробене, амброгексал), отхаркивающие препараты растительного происхождения (проспан и др.), комбинированные муколитики.
5. Бронхоскопическая санация (при гнойном эндобронхите) растворами фурацилина, ацетилцистеина.
6. Вибрационный и постуральный дренаж.
7. Физиотерапия и активная кинезитерапия.
8. Витаминотерапия.
9. Симптоматическая терапия.

II. Вне обострения хронического бронхита

1. При наличии кашля - муколитики и экспекторанты.
2. Фитотерапия.
3. Лечебная физкультура (ЛФК) (комплекс восстановительного периода, затем тренировочный комплекс). Дыхательная гимнастика, респираторно-звуковая гимнастика, активная кинезитерапия. Общий массаж.
4. Неспецифическая иммунокоррекция: рибомунил, ИРС-19, имудон, бронховаксом.
5. Вакцинация в соответствии с Национальным календарем прививок. Активная иммунизация против пневмококка и гемофильной инфекции, а также ежегодная вакцинация от гриппа.
6. Витаминотерапия.
7. Санаторное лечение (местные санатории, климатотерапия).
8. Санация хронических очагов инфекции, лечение кишечного дисбактериоза.

Бронхоэктатическая болезнь

Бронхоэктатическая болезнь – хроническое воспалительное заболевание бронхолегочной системы, которое характеризуется наличием инфицированных бронхоэктазов. Бронхоэктазы у детей, как правило, являются следствием перенесенных ими инфекционных заболеваний (корь, коклюш, респираторная инфекция и др.), а также вследствие аспирации инородного тела.

Бронхоэктатическую болезнь как отдельную нозологическую форму, необходимо дифференцировать от бронхоэктазов, являющихся проявлением

других страданий: муковисцидоза, пороков развития дыхательных путей, первичной цилиарной дискинезии, синдрома Картагенера, аллергического бронхолегочного аспергиллеза и др.

Критерии диагностики:

Частые (до 3-4 раз в год) повторные обострения воспалительного процесса в деформированных отделах бронхиального дерева; температура повышается до 38-39°C. Кожные покровы бледные, с сероватым оттенком и мраморным рисунком. Отмечаются цианоз носогубного треугольника, одутловатость лица, одышка. Хрипы слышны на расстоянии (оральные хрипы). Постоянным симптомом бронхоэктатической болезни является кашель, у старших детей с выделением мокроты, особенно по утрам. Мокрота слизисто-гнойная, обильная, с неприятным запахом. Характерны изменения ногтей в виде часовых стекол и ногтевых фаланг пальцев рук и ног в виде барабанных палочек (у детей первых двух лет жизни встречаются редко). Может сформироваться легочное сердце. Осложнения (пиопневмоторакс, пиелонефрит, отит, гнойный менингит) чаще отмечаются у маленьких детей.

Для диагноза бронхоэктатической болезни у детей имеют важное значение компьютерная томография, рентгенологическое и бронхоскопическое исследования, где выявляются необратимые расширения бронхов с выраженными структурными изменениями их стенок и функциональной неполноценностью.

В периоде обострения на первом плане должна быть борьба с инфекцией и улучшение дренажной функции бронхов. В периоде ремиссии – стимуляция общей и местной резистентности, санация очагов инфекции, фитотерапия, ЛФК, профилактика ОРВИ.

Хронический облитерирующий бронхиолит

Хронический облитерирующий бронхиолит (хронический бронхиолит с облитерацией) - хроническое воспалительное заболевание мелких бронхов вирусного или иммунопатологического происхождения, являющееся последствием острого облитерирующего бронхиолита, возникающий вследствие облитерации бронхиол и артериол одного или нескольких участков легких и приводит к нарушению легочного кровообращения и развитию эмфиземы.

Облитерирующий бронхиолит наблюдается чаще при респираторно-синцитиальной, аденовирусной инфекции (3, 7 и 21 типа); отдельные случаи описаны при коклюше и кори. Страдают, как правило, дети первых 2-х лет жизни. У старших детей в качестве этиологии данного заболевания может быть легионеллезная и микоплазменная инфекции.

Классификация хронического облитерирующего бронхиолита:

1. Фазы патологического процесса: обострение, ремиссия.
2. Формы облитерирующего бронхиолита: тотальный односторонний, очаговый односторонний, очаговый двусторонний, односторонний или двусторонний долевой вариант.

Клиническая картина варьирует в зависимости от локализации и объёма поражения. Выделяют несколько вариантов заболевания: односторонний то-

тальный вариант (синдром одностороннего сверхпрозрачного лёгкого, синдром Маклеода), односторонний и двусторонний очаговый или долевой вариант. Наиболее часто наблюдают односторонний очаговый вариант.

Основной клинический симптом - одышка, которая беспокоит детей при физической нагрузке, а при прогрессировании заболевания и в покое. Кашель бывает непостоянным при одностороннем и постоянным при двустороннем варианте поражения; он обычно сухой или влажный малопродуктивный, с выделением скудной слизистой мокроты.

У детей раннего возраста бронхообструктивный синдром нередко непрерывно рецидивирует, что утяжеляет клиническую картину и может приводить к ошибочной диагностике бронхиальной астмы. При значительных объёмах поражения присутствуют признаки хронической гипоксемии: цианоз, утолщение фаланг пальцев по типу «барабанных палочек». Над поражёнными участками лёгких на фоне ослабления дыхания выслушивают стойкие мелкопузырчатые влажные хрипы.

Рентгенография органов грудной клетки обнаруживает повышение прозрачности поражённых участков лёгкого, обеднение лёгочного рисунка. Рентгенологическая картина может быть различной - участки понижения пневматизации легкого чередуются с воздушными, местами сливаясь между собой («ватное легкое»). Используется рентгенография на вдохе и выдохе («симптом воздушной ловушки»). При поражении целого лёгкого (синдром Маклеода) выявляется феномен «светлого (сверхпрозрачного) легкого».

При исследовании функции внешнего дыхания выявляют обструктивные нарушения: значительное увеличение остаточного объёма лёгких при нормальном среднем значении общей ёмкости лёгких. Для всех больных характерны гипоксемия и гиперкапния разной степени выраженности.

При сцинтипневмографии выявляют многократное снижение лёгочного кровотока.

Бронхоскопия позволяет обнаружить характерный катаральный эндобронхит.

По данным ЭКГ, ЭхоКГ, доплерокардиографии определяют признаки лёгочной гипертензии, хронического лёгочного сердца.

Компьютерная томография легких (сканирование на вдохе и выдохе): прямые признаки - сужение просвета и утолщение стенок мелких бронхов; косвенные признаки - распространенная негетерогенность вентиляции легочной ткани. Другие изменения: участки пневмосклероза, бронхоэктазы, перибронхиальные изменения, эмфизема.

Принципы лечения: коррекция дыхательной недостаточности, по показаниям назначение глюкокортикостероидов и бронхолитической, дренажной терапии, подавление бактериального воспаления в лёгких, витаминотерапия, ЛФК, кинезитерапия.

Бронхолёгочная дисплазия

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) (код в МКБ X P27.0) - это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии (ИВЛ) респираторного дистресс-синдрома и (или) пневмонии. Протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и (или) нарушением репликации альвеол; проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности; характеризуется специфическими рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка.

Первоначально БЛД рассматривалась как результат повреждающего легкого действия кислорода и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) новорожденного, что нашло отражение в классической формуле: «кислород+давление+время». Теперь БЛД рассматривается как более полиэтиологическое заболевание.

В России частота БЛД составляет в среднем 20% от числа всех детей, нуждающихся в ИВЛ, что соответствует мировым показателям.

По форме различают БЛД недоношенных (классическую и новую формы) и БЛД доношенных.

Классическая форма БЛД развивается у недоношенных детей, у которых не применялись препараты сурфактанта для профилактики РДС и имели место «жесткие» режимы ИВЛ. Рентгенологически характерны: вздутие легких, фиброз, буллы.

Новая форма БЛД развивается у детей с гестационным возрастом менее 32 недель, у которых применялись препараты сурфактанта для профилактики респираторного-дистресс синдрома (РДС), а респираторная поддержка была щадящей. Рентгенологически характерно гомогенное затемнение легочной ткани без ее вздутия.

Бронхолегочная дисплазия доношенных развивается у детей, рожденных в срок клинически и рентгенологически сходна с классической формой БЛД недоношенных. Развивается в редких случаях (не более 5% от всех больных с БЛД) при проведении в неонатальном периоде искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с высокими значениями среднего давления в дыхательных путях, часто после синдрома аспирация мекония, при нозокомиальной пневмонии или в случаях проведения ИВЛ в связи с хирургическими вмешательствами.

По тяжести БЛД разделяют на легкую, среднетяжелую и тяжелую (табл.1).

Критерии тяжести бронхолегочной дисплазии

| Тяжесть | Критерии тяжести | | |
|---------------|---|---|--|
| | анамнестические | клинические | рентгенологические |
| Легкая | дыхание комнатным воздухом | симптомы бронхиальной обструкции отсутствуют, могут быть при присоединении ОРЗ | вздутие грудной клетки отсутствует или выражено минимально |
| Среднетяжелая | Потребность в кислороде менее 30% | симптомы бронхиальной обструкции умеренно выражены, усиливаются при ОРЗ, одышка при физической нагрузке | вздутие грудной клетки имеется, локально - фокусы повышения прозрачности, отдельные участки пневмосклероза |
| Тяжелая | Потребность в кислороде более 30% и/или ИВЛ с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (НСРАР) | симптомы бронхиальной обструкции выражены вне обострения, одышка в покое | вздутие грудной клетки выражено, определяются буллы, множественные участки пневмосклероза |

Диагноз «бронхолегочная дисплазия» правомерен в качестве самостоятельного только у детей до 3-летнего возраста. В более старшем возрасте БЛД указывается как заболевание, имевшее место в анамнезе.

Тактика ведения детей с БЛД представлена в таблице 2.

Тактика ведения детей с бронхолегочной дисплазией в зависимости от степени тяжести на различных этапах ведения больных

| Легкое течение | Среднетяжелое течение | Тяжелое течение |
|--|--|--|
| Отделение патологии новорожденных | | |
| 1. Ингаляционная глюкокортикостероидная терапия 2. Бронходилататоры через аэроchамбер | 1. Ингаляционная глюкокортикостероидная терапия 2. Бронходилататоры через небулайзер | 1. Системная глюкокортикостероидная терапия с последующим переходом на ингаляционные препараты 2. Мочегонные средства 3. Бронходилататоры через небулайзер |
| Амбулаторный этап | | |
| Наблюдение | Базисная ингаляционная глюкокортикостероидная терапия до клинико-лабораторной ремиссии (бекотид или фликсотид) через спейсер (аэроchамбер) | Базисная ингаляционная глюкокортикостероидная терапия до клинико-лабораторной ремиссии (бекотид или фликсотид) через аэроchамбер + бронхолитики (беродуал) при выраженном бронхообструктивном синдроме |

Интерстициальные заболевания легких

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – у детей представляют собой гетерогенную группу заболеваний, протекающих с диффузным поражением паренхимы легких. Различают первичные и вторичные ИЗЛ, с известной и неизвестной этиологией.

Диагностике и лечению этих заболеваний у детей в настоящем сборнике посвящена специальная отдельная лекция.

Наследственные болезни легких

Генетически детерминированные заболевания легких выявляют у 4-5% детей с рецидивирующими и хроническими заболеваниями дыхательной системы. Принято различать моногенно наследуемые болезни легких и поражения легких, которые сопровождают другие виды наследственной патологии (муковисцидоз, первичные иммунодефициты, наследственные болезни соединительной ткани и др.)

1. Заболевания, протекающие с преимущественным развитием пневмоклероза, легочной гипертензией и легочного сердца:

- идиопатический гемосидероз легких (синдром Целена-Геллерстедта);
- синдром Гудпасчера (поражение лёгких и почек);
- идиопатический фиброзирующий альвеолит (синдром Хаммана-Рича);
- альфа-1-антитрипсиновая недостаточность;

2. Заболевания, при которых поражение легких происходит преимущественно по типу бронхоэктазов с выраженной гнойной интоксикацией и резким нарушением бронхиальной проводимости:

- первичные иммунодефицитные состояния;
- первичная цилиарная дискинезия/синдром Картагенера;
- синдром Марфана;
- синдром Элерса - Данло;

3. Заболевания, при которых оба патогенетических механизма сочетаются между собой в одинаковой степени, например, муковисцидоз

4. Мультифакториальные заболевания легких с наследственным предрасположением:

- Туберкулез;
- Бронхиальная астма.

Первичная цилиарная дискинезия (синдром неподвижных ресничек)

Генетически гетерогенный наследственный порок развития структуры и функции реснитчатого эпителия дыхательных путей, ответственного за мукоцилиарный клиренс. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В основе заболевания – микроструктурные изменения ресничек, сочетающиеся с недостаточностью синтеза в них АТФ, ведущие к тяжёлым нарушениям очистительной функции всего респираторного тракта.

В клинической картине заболевания на первый план выступает тотальное поражение респираторной системы с ранней манифестацией симптомов.

Клинические проявления первичной цилиарной дискинезии (ПЦД): хронический бронхит, хронический синусит, хронический отит, тугоухость, нарушения репродуктивной функции.

Рентгено-бронхологические признаки при ПЦД разнообразны: деформация бронхов, бронхоэктазы, гнойный эндобронхит, затемнение придаточных пазух носа.

К специфическим признакам ПЦД относятся: наличие ультраструктурного дефекта мерцательного эпителия респираторного тракта при электронной микроскопии, снижение функциональной активности ресничек при световой фазово-контрастной микроскопии.

Синдром Картагенера

Синдром Картагенера является частным вариантом ПЦД.

Этот комбинированный порок характеризуется триадой признаков: обратное расположение внутренних органов (*situs viscerus inversus*) или изолированная декстрокардия; хронический инфекционно-воспалительный бронхо-лёгочный процесс; патология придаточных пазух носа (гипоплазия или хронический синусит).

Синдром Картагенера встречается с частотой от 1:30000 до 1:50000 новорожденных. Примерно у 50% больных синдромом Картагенера имеется обратное расположение внутренних органов. Частота первичной цилиарной дискинезии составляет около 1:30000.

Синдром Картагенера часто сочетается с различными другими врожденными аномалиями: агенезией или гипогенезией лобных пазух, полидактилией, пороками развития мочевыводящих путей, позвонков и ребер, сердца, гипофункцией эндокринных желез (надпочечников, щитовидной железы, гипофиза), поражением сетчатки (расширение сосудов сетчатки, пигментный ретинит).

С первых месяцев жизни ребенка развиваются частые респираторные заболевания, повторные пневмонии и бронхиты. Характерно раннее развитие последних с последующей трансформацией в бронхоэктазы и симптомы бронхоэктатической болезни: симптомы интоксикации (головная боль, головокружение, рвота, тошнота, потливость); отставание в физическом развитии; кашель с гнойной мокротой; деформации концевых фаланг по типу «барабанных палочек»; деформации ногтей пальцев в виде «часовых стекол».

В периоды обострения повышается температура тела, значительно ухудшается общее состояние с нарастанием симптомов интоксикации. Постоянные головные боли. Хронический кашель. Носовое дыхание затруднено. Имеются гнойные выделения из носа. Часто наблюдаются рецидивирующие или хронические синуситы, anosmia (отсутствие обоняния), отиты, полипозы слизистой оболочки носа, а также гайморовых (верхнечелюстных) пазух.

При рентгенографии органов грудной клетки выявляется обратное расположение органов. При бронхоскопии определяются деформация бронхов; бронхоэктазы; гнойный эндобронхит. Проводят биопсию из трахеи и бронхов (при проведении бронхоскопии) для последующей световой фазово-контрастной и электронной микроскопии. Для изучения паттерна биения ресничек мерцательного эпителия может быть исследован также биоптат слизистой оболочки носа.

При ПЦД, в том числе при синдроме Картагененра рекомендуется мониторинг состояния слуховой функции с помощью аудиологических тестов.

Лечение при ПЦД должно быть мультидисциплинарным в связи с полиорганностью поражений. Основными целями терапии является максимально возможное предупреждение прогрессирования и/или развития бронхоэктазов и восстановление / сохранение нормальной легочной функции, а также носового дыхания и слуха. Излишняя хирургическая активность нежелательна.

Кинезитерапия, массаж являются основным лечебно-реабилитационным мероприятием для детей с ПЦД. Эффективно промывание носовых ходов гипертоническим раствором натрия хлорида, применение назального душа. При обострении хронического бронхолегочного процесса, синусита назначаются антибактериальные препараты в соответствии с чувствительностью выделенной микрофлоры. Препараты назначают в максимально допустимых (для данного возраста) дозах парентерально или внутрь (в зависимости от состояния пациента), используется ступенчатый метод введения. Курс лечения 1-3 недели. Проводится курсовое лечение пероральными муколитическими препаратами (наиболее эффективны ацетилцистеин, карбоцистеины, амброксол). При выраженном бронхообструктивном синдроме назначают бронхолитики. Эффективны ингаляции гипертонического раствора натрия хлорида.

Прогноз болезни зависит от распространенности бронхолегочного процесса, его характера, частоты обострений, тяжести течения. При правильном лечении и регулярной реабилитации прогноз относительно благоприятный.

Диагностике и лечению **идиопатического гемосидероза легких, синдрома Гудпасчера и муковисцидоза** у детей в настоящем сборнике посвящены специальные отдельные лекции.

Врожденные пороки развития бронхолегочной системы

Пороки развития возникают вследствие нарушения формирования бронхолегочных структур эмбриогенезе. Наряду с пороками развития выделяют аномалии развития, к которым принято относить врожденные дефекты, не проявляющиеся клинически и не влияющие на функцию органа (например, аномалии ветвления бронхов).

К порокам развития бронхолегочной системы может приводить воздействие различных неблагоприятных факторов на эмбрион на ранних сроках внутриутробного развития - с 3-4 недели беременности, т.е. с начала закладки дыхательной трубки, вплоть до 6-8 мес. гестации, когда формируется альвео-

лярная ткань. Пороки развития бронхолёгочной системы могут возникать также при различных генных и хромосомных аномалиях.

Классификация пороков развития трахеи, бронхов, лёгких и лёгочных сосудов:

I. Пороки развития, связанные с недоразвитием бронхолёгочных структур:

агенезия, аплазия и гипоплазия легкого.

II. Пороки развития стенки трахеи и бронхов:

1. Распространённые пороки развития стенки трахеи и бронхов:

А) трахеобронхомегалия (синдром Мунье-Куна);

Б) трахеобронхомалиция;

В) синдром Вильямса-Кэмпбелла (синдром баллонизирующих бронхоэктазов);

Г) бронхомалиция;

Д) бронхиолоэктатическая эмфизема.

2. Ограниченные пороки развития стенки трахеи и бронхов:

А) врождённые стенозы трахеи;

Б) врождённая лобарная эмфизема;

В) дивертикулы трахеи и бронхов;

Г) трахео- и бронхопищеводные свищи.

3. Кисты лёгких.

4. Секвестрации лёгких.

5. Пороки развития лёгочных артерий, вен и лимфатических сосудов:

А) агенезия и гипоплазия лёгочной артерии и её ветвей;

Б) артериовенозные аневризмы и свищи;

В) аномальное впадение лёгочных вен (транспозиция).

Агенезия лёгкого - полное отсутствие лёгкого и соответствующего главного бронха. Аплазия лёгкого - порок развития, при котором имеется только главный рудиментарный бронх в виде культи.

Гипоплазия лёгкого или доли - одновременное недоразвитие респираторных отделов лёгкого и бронхов. При кистозной гипоплазии одновременно с врождённым недоразвитием лёгочной паренхимы, сосудов и бронхов формируются бронхогенные полости. Дистальнее субсегментарных бронхов, обычно формируется хронический бронхолёгочный процесс. При простой гипоплазии присутствуют клинические и рентгенологические признаки уменьшения размеров лёгкого.

Гипоплазия бронхов (синдром Мунье-Куна) - врождённое недоразвитие эластических и мышечных волокон трахеи и главных бронхов, вследствие чего трахея, а нередко и главный бронх расширяются, приобретая гигантские размеры. Это приводит к развитию упорного трахеобронхита.

Трахеобронхомалиция - врождённый дефект хрящей и мембранозной части трахеи и бронха, приводящий к аномальному их коллабированию при дыхании. Характерны стридорозное дыхание, грубый кашель, приступы апноэ при физической нагрузке.

Синдром Вильямса-Кэмпбелла - врождённый дефект хрящей бронхов 3-6-го порядков, вследствие чего происходит избыточное расширение бронхов на вдохе и их спадение на выдохе. Характерное клиническое проявление - стойкий бронхообструктивный синдром.

Бронхиолоэктатическая эмфизема Лешке - врождённая слабость стенки мелких бронхов и бронхиол с развитием бронхиолоэктазов и центрилобулярной эмфиземы.

Стенозы трахеи развиваются из-за врождённого дефекта стенки (недоразвитие хрящевых полуколец или избыточное их разрастание) либо вследствие сдавления извне, чаще всего аномально расположенными сосудами. Для стенозов трахеи клинически характерны стридорозное дыхание, приступы цианоза, нарушения глотания, рецидивирующие ателектазы.

Врождённая лобарная эмфизема - резкое вздутие доли или сегмента лёгкого за счёт вентильного механизма, развивающегося внутриутробно вследствие сужения просвета долевого или сегментарного бронха. Сужение просвета может быть обусловлено дефектом хряща, складкой слизистой оболочки, сдавлением аномально расположенным сосудом, опухолью и т.п. Основное клиническое проявление - дыхательная недостаточность, тяжесть которой зависит от степени расширения поражённой доли. Лобарная эмфизема развивается в первые минуты и часы жизни.

Трахео- и бронхопищеводные свищи чаще проявляются в первые дни жизни цианозом, кашлем, приступами удушья при кормлении ребёнка. Нередко развивается аспирационная пневмония.

Кисты лёгких. Врождённые истинные кисты могут быть как бронхогенного (нарушение развития бронха), так и лёгочного происхождения, одиночными или множественными (поликистоз). Они могут быть бессимптомными или проявляться рецидивирующей в одном и том же отделе лёгкого пневмонией.

Секвестрация лёгких - аномальный участок лёгочной ткани, не связанный с бронхиальной системой и кровоснабжаемый аномальной артерией из большого круга кровообращения. Различают вне- и внутридолевую секвестрацию. Клинические проявления могут отсутствовать до инфицирования секвестра, в дальнейшем развивается картина рецидивирующей пневмонии.

Агенезия и гипоплазия лёгочной артерии и её ветвей возникают изолированно или могут сочетаться с гипоплазией лёгкого или пороками сердца. Порок развития рентгенологически характеризуется сужением и повышением прозрачности лёгочного поля, обеднением и дезорганизацией лёгочного рисунка. На сцинтипневмограммах выявляют отсутствие или нарушение лёгочного кровотока. На ангиопульмонограммах - отсутствие или редукцию сосудов системы лёгочной артерии.

Артериовенозные аневризмы и свищи - патологические сообщения между артериальным и венозным руслом лёгких со сбросом венозной крови в артериальное русло и развитием гипоксемии. При поражении сосудов крупного и среднего калибра формируются артериовенозные свищи, мелкого - рас-

ширения по типу аневризм. У больных развиваются дыхательная недостаточность, гипоксемия, может быть кровохарканье.

Клинические проявления пороков развития весьма полиморфны и зависят от объёма и характера поражения. Некоторые аномалии, например внедолевая секвестрация, простая гипоплазия, врождённые кисты, могут протекать бессимптомно, и только присоединение инфекции приводит к их клинической манифестации. Дыхательная недостаточность разной степени выраженности, цианоз сопутствуют лобарной эмфиземе, кистозной гипоплазии, аномалиям ветвей лёгочной артерии. Стридорозное дыхание, приступы асфиксии характерны для стенозов трахеи. При некоторых пороках развивается рецидивирующий или хронический воспалительный бронхолёгочный процесс. Возможны отставание ребёнка в физическом развитии, деформация и асимметрия грудной клетки, изменения перкуторного звука и проведения дыхания по лёгочным полям.

Рентгенография органов грудной клетки позволяет выявить смещение средостения (при агенезии или гипоплазии), тень с чёткими контурами (при секвестрации) и т.д. Бронхологическое обследование выявляет стенозы, свищи, аномалии ветвления и строения бронхов. Ангиопульмонография необходима для верификации сосудистых пороков развития.

Лечение зависит от вида и характера патологии. Оперативное лечение проводят в тех случаях, когда возможно проведение радикальной операции с целью предупреждения воспалительного процесса либо улучшения дыхательной функции, например, при кистозной гипоплазии, секвестрации, стенозах и свищах трахеи.

При распространённых пороках показано консервативное лечение, основными принципами которого являются предупреждение и лечение гнойно-воспалительного процесса, обеспечение дренажа, назначение отхаркивающих и муколитических средств, борьба с дыхательной недостаточностью, общеукрепляющая и восстановительная терапия, санаторно-курортное лечение.

Рекомендуемая литература

1. Хронические заболевания легких у детей /под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого. М: «Практика», 2011. 224 с.
2. Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. Орфанные заболевания легких у детей. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2015. 240 с.
3. Болезни органов дыхания. Практическое руководство/под ред. В.К. Таточенко. 2012. 482 с.
4. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М., 2016. 205 с.
5. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Мукоактивная терапия при кашле у детей. Учебное пособие. М., Аверс Плюс, 2014. 76 с.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ

Мизерницкий Ю.Л.

Бронхиальная астма у детей (МКБ-Х J.44) – заболевание, в основе которого лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, сопровождающееся их гиперреактивностью и периодически возникающими приступами затрудненного дыхания или удушья в результате распространенной бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком стенки бронхов. При этом бронхиальная обструкция (под влиянием лечения или спонтанно) обратима [Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2017].

Бронхиальная астма входит в группу наиболее частых хронических заболеваний у детей, имеющих высокую медико-социальную значимость. Причём, начавшись в детстве, она у многих больных продолжается и в зрелом возрасте. Так, по наблюдениям академика А.Г. Чучалина у 80% взрослых больных начало болезни относится к первым годам жизни.

Во всех версиях Российского согласительного документа по бронхиальной астме, подписанном ведущими педиатрами-астматологами страны, - Национальной программе (клинических рекомендациях) «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (1997, 2006, 2008, 2012, 2017) - справедливо указывается, что это заболевание является самостоятельной нозологической формой, имеющей сложный патогенез. У детей иммунологический механизм развития заболевания является ведущим и определяющим. *Бронхиальная астма у детей – всегда аллергическое и в высшей степени антиген-специфическое заболевание!* Хотя вопрос о «неиммунологических» формах болезни у детей порою до сих пор появляется в ходе научных дискуссий, но, по мнению большинства исследователей, неспецифические факторы, провоцирующие бронхиальную астму, всегда вторичны, и их воздействию непременно *предшествует сенсibilизация организма и развитие аллергического воспаления бронхов*. В противном случае речь идёт о каком-то ином заболевании, неаллергического генеза, только напоминающем по клинике астму, но не о бронхиальной астме, как таковой («Not all that wheeze is asthma», в пер. с англ. яз. «Не всё, что свистит – астма»).

Ключевая роль в развитии бронхиальной астмы принадлежит немедленному IgE-зависимому типу аллергической реакции (I тип по Gell и Coombs). Специфические антитела, относящиеся к иммуноглобулинам класса E, образуются под воздействием самых различных аллергенов. Зависимость от сенсibilизирующих факторов окружающей среды неминуемо возводит бронхиальную астму в ранг экологически обусловленного заболевания.

Остаётся проблемой гиподиагностика и поздняя диагностика бронхиальной астмы. Причинами являются незнание практическими врачами критериев диагноза, нежелание регистрации болезни из-за боязни ухудшить отчетные показатели, а также часто негативное отношение родителей ребенка к диагнозу хронического заболевания, необходимость стационарного обследования для

установления диагноза, а после – диспансерного наблюдения и т.д. Поэтому в клинической практике диагноз бронхиальной астмы у детей часто подменяется понятием «обструктивный синдром», «обструктивный бронхит», «рецидивирующий обструктивный бронхит» и т.п. Это приводит к существенной гиподиагностике бронхиальной астмы, особенно в раннем и дошкольном возрасте. Примерно у 20% детей, наблюдающихся в поликлинике в группе часто болеющих, при углубленном обследовании выявляется аллергическая патология легких. Не случайно в международных согласительных документах по диагностике и лечению бронхиальной астмы справедливо утверждается, что следует всячески избегать у детей таких неопределенных терминов, как бронхит со свистящими хрипами, синдром свистящих хрипов, рецидивирующий бронхиолит, рецидивирующий обструктивный бронхит и т.п., а следует использовать правильный термин «бронхиальная астма», чтобы обоснованно применить стратегию противоастматической терапии [GINA, 2017].

Эпидемиология и этиология бронхиальной астмы

Истинные показатели распространенности бронхиальной астмы в 5-10 раз превышают показатели официальной статистики. Распространенность заболевания в России у детей 13-14 лет составляет в среднем 5,3% (от 3% до 10%). При этом в структуре тяжести заболевания преобладают лёгкие формы (до 80%), а тяжелые составляют около 5%.

Доказано, что бронхиальная астма у детей является мультифакториальным заболеванием с наследственным предрасположением, реализация которого осуществляется под воздействием факторов внешней среды (рис.1).

Внутренние (врожденные) предрасполагающие факторы обусловлены *генетической предрасположенностью человека к возникновению бронхиальной астмы, атонией, гиперреактивностью бронхов* и пока являются **неуправляемыми**. При этом генетический компонент развития бронхиальной астмы представлен комплексным эффектом различных генов, каждый из которых не способен вызвать болезнь, но их определенные комбинации отвечают за повышенную или пониженную вероятность индивидов заболеть при действии соответствующих факторов внешней среды.

Внешние провоцирующие факторы многочисленны и большей частью **управляемы**, непосредственно запускают манифестацию бронхиальной астмы или вызывают ее обострение. Реализация аллергической предрасположенности осуществляется под действием аллергенов окружающей среды, сенсibilизирующих дыхательные пути и организм в целом и провоцирующих начало заболевания. К числу основных из них относят микроокружение, воздействие аллергенов, вирусных и бактериальных инфекций, диету, климат, курение (активное и пассивное), социально-экономический статус, уровень урбанизации, индустриализации и экономического развития общества, материальную обеспеченность, социальную и расовую принадлежность, качество медицинской диагностики, а также, возможно, другие пока не установленные факторы.

Наиболее частым фактором, ответственным за начало и обострение бронхиальной астмы у детей является воздействие аллергенов и респираторные инфекции.

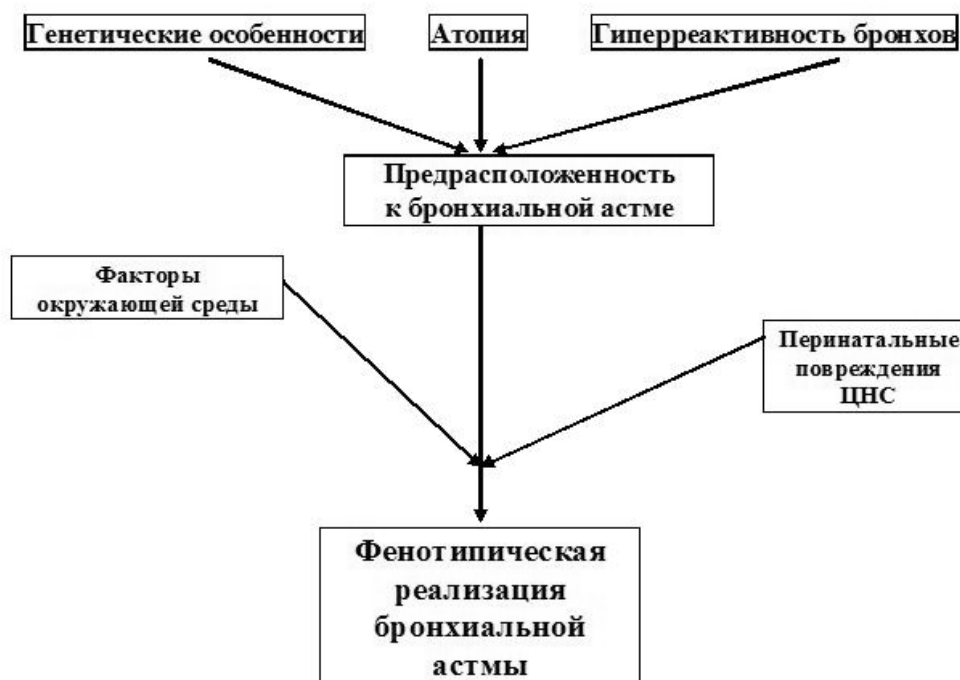


Рис. 1. Схема реализации бронхиальной астмы у детей.

Атопия определяется как способность организма к выработке повышенного количества IgE в ответ на низкие дозы аллергенов окружающей среды. Атопия является наиболее важным внутренним фактором и выявляется у 80-90% детей с бронхиальной астмой. Наличие в семейном анамнезе сочетания бронхиальной астмы и атопии в значительной степени увеличивает риск развития бронхиальной астмы у потомства.

Важная роль наследственности в возникновении бронхиальной астмы подтверждена семейными, близнецовыми и генетико-эпидемиологическими исследованиями. Известно, как минимум, три группы генов: ответственные за контроль аллергической сенсибилизации и общий уровень IgE (гены атопии), лабильность бронхов (гены бронхиальной гиперреактивности) и развитие воспаления (гены эозинофильного воспаления).

Гиперреактивность дыхательных путей тесно связана с воспалением и ремоделированием слизистой оболочки бронхов, может быть наследственно обусловленной (контролируется отдельным геном, располагающимся в хромосоме 5q), при этом наследуемой независимо от атопии. Связанная с перенесенной респираторной инфекцией транзиторная гиперреактивность бронхов, может, постепенно уменьшаясь, сохраняться в течение 4-6 недель.

Сочетание вышеуказанных условий является фундаментальной основой предрасположения к формированию бронхиальной астмы.

Особенности разных аллергенов, к которым сенсибилизирован организм, накладывают отпечаток на клинические проявления бронхиальной астмы.

Бытовые и эпидермальные аллергены. Аллергены домашней пыли являются важнейшим фактором, индуцирующим начало бронхиальной астмы, особенно у младенцев. Избыточная бытовая антигенная нагрузка – запыленность жилища, способствующая размножению клещей рода *Dermatophagoides*, сырость, плесень в помещениях, домашний контакт с животными, птицами, сухим кормом для рыб и т.д. способствует ранней манифестации бронхиальной астмы у детей. Загрязнение домашней среды особенно влияет на детей первых лет жизни, поскольку они большую часть времени проводят в жилом помещении. Домашние теплокровные животные являются источниками аллергенов, которые присутствуют в их слюне, моче, шерсти и слущенном эпителии. Наиболее часто встречается сенсibilизация к аллергенам кошек, собак и грызунов, а также к пуху, перу, экскрементам домашних птиц. Значимым фактором риска развития аллергических реакций признана и сенсibilизация к аллергенам тараканов.

Грибковые аллергены. Роль бытовых аллергенов могут играть плесневые и дрожжевые грибы. Оптимальным местом для роста грибов являются темные, влажные и плохо проветриваемые помещения. Наиболее распространенными и значимыми грибами в помещениях являются *Penicillium*, *Aspergillus*, *Alternaria*, *Cladosporium* и *Candida*, а вне помещений – *Alternaria* и *Cladosporium*. Грибковые аллергены могут индуцировать не только IgE, но и IgG-специфический ответ и соответственно индуцировать не только реакции I, но и III (иммунокомплексного) типа (по Gell и Coombs). Как показано в нашей клинике, бронхиальная астма при этом протекает, упорно, тяжело и нередко сопровождается явлениями гиперчувствительного пневмонита.

Пыльцевые аллергены. Причиной развития пыльцевой бронхиальной астмы могут быть аллергены деревьев и кустарников (береза, ольха, лещина, или орешник, ива, дуб, каштан, тополь, ясень, вяз и т.д.), злаковых трав (в основном дикорастущих – тимофеевка, ежа, райграс, овсяница, лисохвост, мятлики, костер, пырей, редко – культивируемых: рожь, греча, пшеница и т.д.), сорных трав (лебеда, амброзия, одуванчик, конопля, крапива, полынь, лютик и т.д.) и др. В условиях климата средней полосы России отмечается три пика обострений болезни: весенний (апрель – май), обусловленный пылью деревьев; летний (июнь – август), связанный с пылью злаковых растений; осенний (июль – октябрь), обусловленный пылью сорных трав. В зависимости от климатической зоны могут меняться сроки цветения и спектр аллергенов, что обычно отмечается в паллинологических календарях. Пыльцевая бронхиальная астма у детей нередко сочетается с другими проявлениями поллиноза (аллергическим конъюнктивитом и ринитом).

Пищевые аллергены играют тем большую роль в развитии аллергопатологии, в том числе бронхиальной астмы, чем меньше возраст ребёнка. Грудное вскармливание на первом году жизни обладает определенным протективным эффектом в отношении развития аллергии. Имеются данные, что витамины, антиоксиданты и ω -3-полиненасыщенные жирные кислоты уменьшают риск развития бронхиальной астмы и тяжесть симптомов, но нет прямых до-

казательств того, что эти диетические факторы могут предотвращать развитие обострений.

Поллютанты (загрязняющие воздух вещества). Как поллютанты атмосферного воздуха, так и поллютанты помещений оказывают на респираторный тракт раздражающее (раздражающее), иммунодепрессивное и токсическое действие. В роли наиболее распространенных поллютантов выступают выхлопные газы автомобилей, продукты горения кухонных газовых плит, газообразные выбросы промышленных предприятий. Они содержат большие количества диоксида серы, озон, окислы азота, оксид углерода.

Табачный дым. Является одним из серьёзных алергизирующих и раздражающих факторов. Известно, что у 20% детей обнаруживается сенсibilизация к алергенам тех сортов табака, который курят их родители. Табачный дым снижает уровень секреторного иммуноглобулина А, местной защиты респираторного тракта, что увеличивает проницаемость слизистой оболочки для аэроалергенов и стимулирует сенсibilизацию. Пассивное курение имеет огромное значение для развития бронхиальной астмы у детей и рассматривается как один из важнейших факторов риска. Курение матери во время беременности существенно увеличивает риск развития бронхиальной астмы у ребенка. Активное табакокурение среди детей/подростков существенно усугубляет тяжесть течения бронхиальной астмы. Распространение вэйпинга не уменьшает, а лишь отягощает проблему.

Промышленные химические алергены тоже вносят вклад в сенсibilизацию детей с бронхиальной астмой. При этом одни соединения (нитриты, сульфиты и прочие низкомолекулярные вещества) выступают в качестве раздражающих и факторов, усиливающих алергию, способствующих сенсibilизации к широкому спектру алергенов, другие, обладающие алергенными (формальдегид) или гаптенными свойствами (хром, никель), при определенных условиях сами вызывают сенсibilизацию организма.

Респираторные инфекции у детей сопровождаются поражением эпителия дыхательных путей, что приводит к развитию гиперреактивности бронхов и повышенной проницаемости для неинфекционных алергенов, способствуя тем самым сенсibilизации организма и гиперпродукции IgE. Респираторные вирусы, наряду с другими внутриклеточными возбудителями - *Mycoplasma* и *Chlamydia*, являются наиболее частыми провокаторами обострений бронхиальной астмы.

Перинатальные повреждения ЦНС легкой степени являются серьёзным предрасполагающим фактором риска формирования бронхиальной астмы у детей.

Триггеры. Выше перечисленные алергенные, раздражающие и другие факторы могут не только провоцировать развитие бронхиальной астмы, но и вызывать обострение уже имеющегося заболевания, т.е. выступать её триггерами. Несомненно, наиважнейшими и наиболее частыми триггерами бронхиальной астмы в любом, но особенно в раннем возрасте, являются острые респираторные инфекции. В качестве триггеров могут также выступать факторы,

которые сами по себе не приводят к началу бронхиальной астмы, но провоцируют ее обострение. К таким триггерам относят физическую нагрузку, вдыхание холодного воздуха, раздражающие резко пахнущие вещества, изменения погоды и чрезмерные эмоциональные нагрузки.

Патогенез бронхиальной астмы

В основе патогенеза бронхиальной астмы, как аллергического процесса, лежит реакция антигена (аллергена) со специфическим антителом, фиксированным на тучной клетке в слизистой оболочке респираторного тракта. Это приводит к образованию комплекса антиген-антитело, под действием которого происходит *дегрануляция тучных клеток*, вследствие чего запускается целый каскад иммунобиохимических реакций, приводящих к выбросу в кровь преформированных медиаторов (т.е. предварительно накопленных в клетке биологически активных веществ, главным образом гистамина) и синтезу новых медиаторов (простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, цитокинов: интерлейкинов-4, -5, туморнекротизирующего фактора-альфа). Выделяемые тучной клеткой вещества опосредуют патофизиологические эффекты ранней фазы аллергического ответа – бронхоспазм, отек слизистой оболочки, гиперсекрецию слизи и повышенную проницаемость сосудов. Эти и другие медиаторы (главным образом фактор активации тромбоцитов и лейкотриен В₄) ответственны за продолжительную активацию эозинофилов, нейтрофилов, тромбоцитов и Т-лимфоцитов, за формирование воспаления в тканях и развитие отсроченной реакции. Показана выраженная корреляция уровней лейкотриенов С₄ и D₄, высвобождаемых из стимулированных лейкоцитов *in vitro*, и тяжести бронхиальной астмы у детей. Вызываемое ими сокращение бронхов в 100-1000 раз сильнее, чем под действием гистамина.

Под действием указанных биологически активных веществ, обладающих провоспалительным и хемотрактантным действием, в слизистой оболочке дыхательных путей развивается аллергическое воспаление, в очаг которого активно устремляются эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги и другие клетки.

Переработка макрофагами иммунных комплексов завершается представлением антигена с участием Т-хелпера и молекул главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA, класс II) синтезирующим антитела В-клеткам, вырабатывающим IgE-антитела, специфичные данному аллергену. Наличие специфических IgE-антител в крови является важнейшим маркером сенсибилизации. Использование моноклональных антител против IgE с лечебной целью показало, что снижение уровня IgE является эффективным для контроля бронхиальной астмы. Однако, следует иметь в виду, что IgE-антитела не единственные, обладающие свойством фиксироваться на поверхности иммуноцитов. Таким свойством обладают также некоторые субклассы иммуноглобулина IgG (в частности, IgG₄), которые также могут обусловить сенсибилизацию к ряду аллергенов (грибкового и иного происхождения).

Очень важную роль в развитии воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме играют *эозинофилы*. Они определяются в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и в биопсийном материале не только во время обострения, но и при ремиссии заболевания. Накоплению эозинофилов в легких способствуют интерлейкины (ИЛ)-3, -5. Уровень эозинофильного катионного белка в биологических средах организма является в настоящее время одним из самых информативных маркеров аллергического воспаления.

В развитии воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме важная роль принадлежит *T-лимфоцитам* (Т-хелперам Th, или CD4+ лимфоцитам), среди которых выделяют Th0, Th1 и Th2 клетки. В результате распознавания антигена наивные Th0 лимфоциты дифференцируются в одном из двух направлений: CD4+ Т-клетки 1-го типа (Th1) или CD4+ Т-клетки 2-го типа (Th2). Полагают, что большую часть CD4+ лимфоцитов в очаге аллергического воспаления составляют Th2 лимфоциты, которые продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13 и участвуют в формировании гуморального иммунного ответа. Они имеют прямое отношение к феноменам, наблюдаемым при аллергии и бронхиальной астме. Так, ИЛ-4 и ИЛ-13 в контексте специфического гуморального иммунного ответа переключают В-клетку на синтез антител класса IgE, а ИЛ-5 является основным фактором, активирующим эозинофилы.

Факторы поляризации иммунного ответа в направлении Th1 или Th2 до конца не изучены и являются предметом интенсивных исследований. Тем не менее, известно, что к рождению ребенка эта дифференцировка не завершена и дальнейшее формирование иммунных наклонностей происходит постнатально не без участия факторов окружающей среды. Это обосновывает целесообразность организации гипоаллергенного режима у детей, предрасположенных к аллергии, в первые 2 года их жизни.

Острая аллергическая реакция наступает в течение нескольких минут после контакта с причинно значимым аллергеном и длится 30-40 мин. В изолированном виде она встречается лишь у некоторого количества больных бронхиальной астмой. В большинстве случаев отмечается более сложная и комплексная реакция на провокацию: после нескольких часов (3-12) благополучного периода наступает постепенное ухудшение бронхиальной проходимости, получившее название *реакции поздней фазы* или *отсроченной реакции*. Большое значение в последнее время придается уровню оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе в качестве биомаркера. Источником оксида азота являются вовлеченные в воспалительный аллергический процесс эпителиальные клетки. Его уровень четко коррелирует с количеством эозинофилов в слизистой оболочке бронхов.

Длительное аллергическое воспаление может приводить к структурным изменениям стенки дыхательных путей, гипертрофии гладких мышц, утолщению базальной мембраны, снижению эластичности сосудов, отложению коллагена, изменению соотношения эпителиальных и бокаловидных клеток в пользу последних. Описываемая морфологическая картина в значительной степени специфична для бронхиальной астмы. Воспаление носит персисти-

рующий характер и сохраняется в интервалах между обострениями. Хотя эти структурные изменения (ремодулинг) в дыхательных путях более характерны для взрослых пациентов с бронхиальной астмой, однако могут встречаться и у детей.

Важная роль в патогенезе бронхиальной астмы отводится и нервной системе, осуществляющей контроль за тонусом бронхиального дерева посредством синтезируемых в ней нейропептидов (субстанция Р, вазоактивный интестинальный пептид (VIP), нейрокинины, кальцитонин).

Субстанция Р - нейротрансмиттер нехолинергических возбуждающих нервов рассматривается как основной медиатор нейрогенного воспаления, способный вызывать такие патофизиологические реакции, как отек, гиперсекреция слизи, бронхоспазм. Необходимо подчеркнуть, что нейрогенное воспаление с участием нейропептидов может сопровождать и усугублять уже имеющееся аллергическое воспаление, инициатором которого является вышеописанная реакция антиген-антитело. Многие неспецифические стимулы (например, дым, диоксид серы) провоцируют рефлекторный бронхоспазм с участием сенсорных окончаний, высвобождающих субстанцию Р. Обострение бронхиальной астмы у детей, как правило, сопровождается повышением содержания субстанции Р в плазме крови. Основным нейротрансмиттером неадренергической – нехолинергической системы является *вазоинтестинальный пептид* (ВИП). Известно, что ВИП является важным регулятором бронхиального тонуса, наиболее мощным эндогенным бронходилататором из известных в настоящее время и способен противодействовать бронхоспазму при бронхиальной астме. Вероятно, что дисфункция в ВИП-системе может возникнуть вторично в процессе воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме. С усиленной деградацией этого нейропептида может быть связано формирование гиперчувствительности дыхательных путей и рефлекторный бронхоспазм у больных бронхиальной астмой.

Основными представителями трансмембранных рецепторов в лёгких являются *β2-адренорецепторы*. Они присутствуют на всех уровнях респираторного тракта. β2-агонисты повышают транспорт ионов через эпителий, частоту биения ресничек и, соответственно, мукоцилиарный клиренс. Глюкокортикостероиды повышают экспрессию β2-адренорецепторов за счет усиления генной транскрипции. Терапия малыми дозами глюкокортикостероидов может предотвратить дисрегуляцию β2-адренорецепторов, развивающуюся в результате постоянного применения β2-агонистов.

Регулирующее влияние эндокринной системы при бронхиальной астме осуществляется через системы: гипоталамус–гипофиз–надпочечники (кортиколиберин–АКТГ–кортикостероиды–лимфоцит); гипоталамус–гипофиз–тимус (соматолиберин–СТГ–тимус–лимфоцит); гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа (тиролиберин–ТТГ–тиреоидные гормоны). Выявлено регулирующее влияние гормонов центральной и периферической нервной системы на иммуногенез. Особенностью детской бронхиальной астмы является наличие диссоциативных *нарушений* внутри *нейро-иммуно-эндокринного комплекса*. Частота

интра- и перинатальной патологии у детей с бронхиальной астмой намного превышает среднестатистический порог. Тканевая гипоксия, возникающая при патологическом течении беременности и родов, приводит к нарушению синтеза ферментов, макроэргических соединений, нарушению энергетического обмена. Дисбаланс функционального состояния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы играет большую роль в патогенезе бронхиальной астмы. У детей, больных бронхиальной астмой, имеются изменения ЭЭГ, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс стволовых и гипоталамических структур головного мозга, нарушении корково-подкорковых взаимоотношений.

Исходя из современных патогенетических представлений, чувствительными биологическими маркерами бронхиальной астмы являются обратимая обструкция дыхательных путей; эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки бронхов; повышение уровня эозинофильной пероксидазы, катионного протеина, протеина гранул, высокий уровень IgE в сыворотке крови; повышенная концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе.

Клиника и диагностика бронхиальной астмы

Диагностика бронхиальной астмы у детей строится на основании данных анамнеза, оценки клинических симптомов и аллергологического статуса, функциональных показателей дыхания и бронхиальной реактивности.

У детей можно выделить ряд фенотипов (клинических вариантов) бронхиальной астмы. Однако с практической точки зрения наиболее важна оценка степени тяжести заболевания, т.к. это определяет тактику терапевтических мероприятий.

Исключительно важна своевременная диагностика бронхиальной астмы, особенно легких ее форм, которые зачастую остаются недиагностированными.

Клинически в период обострения бронхиальной астмы у детей определяется навязчивый сухой непродуктивный кашель, экспираторная одышка, диффузные сухие свистящие, а иногда и разного калибра влажные хрипы в грудной клетке на фоне неравномерного ослабленного дыхания, вздутие грудной клетки, коробочный оттенок перкуторного звука. Нередко ребенок принимает вынужденное положение (ортопноэ), бледен, самочувствие нарушено. Симптомы могут усиливаться ночью или в предутренние часы. В связи с тем, что клиническая симптоматика бронхиальной астмы меняется в течение суток, для ее выявления обследование ребенка желательно проводить при возникновении симптомов болезни и до приема бронхорасширяющих средств.

В стадии ремиссии патологическая симптоматика может отсутствовать, что не исключает диагноза бронхиальной астмы.

В анализах крови при бронхиальной астме характерных изменений нет. Часто выявляется *эозинофилия*, однако, ее нельзя считать патогномичным симптомом.

Кожное тестирование с аллергенами или определение специфических IgE и IgG антител в сыворотке крови мало информативно для диагностики бронхиальной астмы, но эти исследования помогают подтвердить аллергическую природу заболевания, определить спектр сенсибилизации, выявить факторы риска и триггеры, на основании чего могут быть рекомендованы профилактические мероприятия и налажен контроль факторов окружающей среды. Следует иметь в виду, что даже положительные результаты иммунологических тестов у детей необходимо всегда сопоставлять с данными анамнеза и результатами других методов диагностики, т.к. они могут отражать состояние латентной сенсибилизации, быть результатом перекрестной чувствительности или артефактом вследствие неправильной постановки кожных тестов, либо низкого качества аллергенов/тест-систем.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) технически обычно осуществимо у детей старше 5 лет и является обязательным для диагностики и оценки степени тяжести бронхиальной астмы. Бронхиальная астма характеризуется повышенной реактивностью трахеобронхиального дерева к различным эндогенным и экзогенным факторам. Реакция выражается в диффузном сужении просвета воздухоносных путей вследствие спазма гладкой мускулатуры, отека слизистой оболочки и гиперсекреции слизи. Важным отличием от других хронических болезней легких является обратимость обструкции.

Показатели функции внешнего дыхания позволяют оценить степень нарушения вентиляционной способности легких, наличие обструкции бронхов, её обратимость и вариабельность, а, следовательно, тяжесть течения заболевания в целом. При этом функциональные признаки нарушений бронхиальной проходимости нередко обнаруживаются даже при отсутствии клинических симптомов бронхоспазма. Повысить информативность функциональных тестов могут пробы с бронхолитиками или провоцирующей (физической и др.) нагрузкой.

Существенным подспорьем в диагностике аллергического процесса в бронхах является хемилюминесцентное определение в выдыхаемом воздухе повышенной концентрации оксида азота, чётко коррелирующего с активностью воспаления.

Рентгенологическая картина вариабельна и неспецифична. В периоде обострения характерны признаки эмфизематозного вздутия легочной ткани, высокое стояние и уплощение куполов диафрагмы, горизонтальное расположение ребер и другие признаки бронхиальной обструкции. Возможно развитие ателектазов и эозинофильных инфильтратов, которые иногда принимают за пневмонию, но быстрая их положительная динамика позволяет ее исключить. В

периоде ремиссии может не определяться никаких изменений кроме некоторого усиления легочного рисунка.

Использование бронхо(фибро)скопии может оказаться целесообразным лишь в отдельных затруднительных случаях - для дифференциальной диагностики бронхиальной астмы с врожденными пороками развития бронхолегочной системы, аспирированным инородным телом, затяжными бронхитами неясной этиологии.

Диагностика бронхиальной астмы у детей, особенно в раннем возрасте, порой представляет значительные трудности, так как периодически появляющиеся эпизоды бронхиальной обструкции могут быть проявлением самой разнообразной патологии органов дыхания. При этом следует иметь в виду, что чем меньше возраст младенца, тем выше вероятность того, что повторяющиеся эпизоды обструктивного синдрома бронхиальной астмой не являются.

Клинические особенности бронхиальной астмы у детей раннего возраста

Бронхиальная астма у детей до 1 года встречается чаще, чем диагностируется. Несмотря на высокую клиническую вариабельность, бронхиальная астма у детей раннего возраста сохраняет все черты аллергического наследственно обусловленного заболевания.

Раннему развитию бронхиальной астмы у детей может способствовать внутриутробная сенсibilизация плода вследствие повышенной проницаемости фето-плацентарного барьера, обусловленной различными воздействиями. Возможное влияние оказывают неблагоприятные профессионально вредные факторы, активное и пассивное табакокурение родителей. Среди факторов постнатальной сенсibilизации важное значение имеет избыточная антигенная экспозиция в первые годы жизни ребенка.

У детей первого года жизни основными сенсibilизирующими факторами являются пищевые аллергены (к куриному белку, белку коровьего молока, пшенице и другим злакам, рыбе, орехам, какао, цитрусовым и другим окрашенным в желто-красный цвет фруктам, ягодам, овощам). Хотя уже с первых месяцев жизни начинает возрастать роль бытовых аллергенов. Сенсibilизация к аллергенам домашней пыли и клещам определяется в этом возрасте у подавляющего большинства больных. С 3-4-летнего возраста в качестве причинно-значимых аллергенов возрастает роль пылевых аллергенов, спектр которых различен в разных климато-географических зонах.

Подобная этапность в смене спектра сенсibilизации у детей раннего возраста хотя и характерна (т.н. «атопический марш»), однако наблюдается далеко не всегда. В последнее время у детей, больных бронхиальной астмой, все чаще отмечается ранняя сенсibilизация к широкому спектру аллергенов (т.е. полисенсibilизация).

Неблагоприятным фоном для раннего развития бронхиальной астмы у детей являются перинатальные повреждения центральной нервной системы вследствие патологического течения беременности и родов, анте- и интранатальной гипоксии плода, родовых травм. Более чем у половины из числа больных бронхиальной астмой на первом году жизни имеют место признаки перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического и/или

травматического генеза. Не менее чем у 25% больных детей неврологические нарушения сохраняются и в более старшем возрасте, накладывая отпечаток на течение бронхиальной астмы.

У большинства детей появлению первых типичных приступов экспираторной одышки, как правило, предшествуют проявления атопического дерматита, острые аллергические реакции на различные пищевые продукты, медикаменты (в виде экзантем, крапивницы, отеков Квинке), повторные респираторные заболевания, протекающие без интоксикации и гипертермии, но с выраженными катаральными явлениями. Подобные начальные проявления респираторной аллергии нередко расцениваются врачами как острые респираторные вирусные инфекции, бронхиты, пневмонии. Больные при этом неадекватно лечатся антибиотиками, что лишь способствует лекарственной сенсibilизации, проявляющейся различными клиническими вариантами лекарственной аллергии.

В связи с анатомо-физиологическими особенностями детей раннего возраста (узкий просвет бронхиального дерева, слабо развитый мышечный слой, значительное развитие кровеносных и лимфатических сосудов) бронхоспазм обычно не является ведущим механизмом в патогенезе приступов бронхиальной астмы в раннем возрасте. Поэтому на первое место выступают воспаление слизистой оболочки бронхов, ее отек и гиперсекреция слизи, что, по определению С.Г.Звягинцевой (1958г.), обуславливает своеобразную клиническую картину «влажной астмы» в этом возрасте, меньшую остроту и большую продолжительность приступов.

Типичные приступы бронхиальной астмы в раннем детском возрасте обычно развиваются после контакта с причинно-значимым аллергеном. При этом характерно появление за 1-2 дня предвестников приступа в виде изменения поведения (плаксивости, раздражительности или вялости), снижения аппетита, усиления зуда кожи и других проявлений кожной аллергии. Покашливание постепенно переходит в навязчивый сухой кашель. В динамике приступа сухой кашель закономерно сменяется влажным. Шумное свистящее дыхание слышно на расстоянии, выражена бледность кожи, отмечаются цианоз носогубного треугольника, акроцианоз. Приступы удушья развиваются в любое время суток и клинически проявляются экспираторной или смешанной с преобладанием экспираторного компонента одышкой с втяжением уступчивых мест грудной клетки, ее эмфизематозным вздутием, навязчивым (иногда до рвоты) сухим или малопродуктивным влажным кашлем, диффузными сухими хрипами в легких, а также распространенными *влажными хрипами* разного калибра, сохраняющихся длительно, в течение 5-10 и более дней.

Иногда дети могут не предъявлять жалоб, самочувствие их может существенно не страдать - они как бы адаптированы к постоянной дыхательной недостаточности. Экспираторная одышка слабо выражена, но резко усиливается при малейшем физическом усилии, ребенка беспокоит постоянный непродуктивный кашель, грудная клетка вздута, в легких выслушиваются рассеянные хрипы на фоне ослабленного дыхания, выражены бледность кожных покровов, акроцианоз.

В связи с тем, что возможности диагностики у детей раннего возраста ограничены, а кожные пробы у них менее чувствительны – волдырь на месте скарификации часто отсутствует и единственным признаком положительной реак-

ции может быть эритема, велика роль тщательно собранного анамнеза и оценки уровня сенсибилизации методами *in vitro*.

Такое течение заболевания является нередкой причиной гипердиагностики инфекционно-воспалительных заболеваний легких и гиподиагностики бронхиальной астмы в этом возрасте. Доказано, что такой клинический вариант течения бронхиальной астмы по типу астматического бронхита, характерен для детей раннего возраста, и общепризнано нецелесообразным выделять его в самостоятельную нозологическую форму.

Дифференциальный диагноз бронхиальной астмы

Наиболее частым провокатором приступов бронхиальной астмы являются острые респираторно-вирусные инфекции, оказывающие мощное сенсибилизирующее воздействие на организм, проявляющееся как в повышении проницаемости поврежденной слизистой оболочки дыхательных путей для различных аэроаллергенов, так и в связи с антигенными свойствами самих вирусов, иммунологической перестройкой макроорганизма в ходе инфекционного процесса. Провокация приступов острой респираторно-вирусной инфекцией, однотипная клиническая картина, функциональные и лабораторные изменения, сходные с таковыми при обструктивном бронхите (бронхиальная обструкция при котором связана преимущественно с инфекционными причинами) весьма затрудняют дифференциальный диагноз, особенно в раннем детском возрасте. Результаты наших отдаленных наблюдений (спустя 8-10 и более лет после госпитализации в связи с выраженным бронхообструктивным синдромом при ОРВИ) свидетельствуют, что более половины из числа этих детей страдают типичной бронхиальной астмой, не распознанной в раннем возрасте. В то же время ранняя диагностика и своевременное начало соответствующей терапии во многом определяют прогноз заболевания.

В отличие от больных с обструктивным бронхитом для детей раннего возраста с бронхиальной астмой характерны выраженная наследственная отягощенность аллергическими заболеваниями (особенно по материнской линии); высокая частота аллергических реакций на пищевые продукты, медикаменты, профилактические прививки; более выраженные кожные аллергические проявления; бурное течение бронхообструктивного синдрома с ранним началом во время ОРВИ и меньшей продолжительностью; отчетливый эффект бронхолитической терапии. Однако чрезвычайно высокая вариабельность как клинических признаков, так и лабораторных показателей затрудняет их использование в дифференциально-диагностических целях. Практически ни один из этих показателей в отдельности (в том числе уровень IgE) не может служить достаточно достоверным дифференциально-диагностическим критерием обструктивного бронхита и бронхиальной астмы. В то же время одновременный учет всей совокупности значений ряда клинических признаков, суммированных в таблице 1, позволяет успешно дифференцировать бронхиальную астму и обструктивный бронхит.

Первым в предложенном нами ряду диагностических признаков является *возраст пациента с острой бронхиальной обструкцией на фоне ОРВИ*: ве-

роятность диагноза бронхиальной астмы будет весьма высока в возрасте старше 1,5 лет; в возрасте до 1 года она также возможна, но вероятность диагноза острого обструктивного бронхита выше. Помимо этого, чрезвычайно важно оценить следующие три блока клинических параметров:

- I. характеризующие клинические особенности бронхообструктивного синдрома, так называемую нами «формулу обструкции»;
- II. наследственное предрасположение к аллергии и атопический анамнез;
- III. наличие факторов анте- и постнатальной сенсibilизации. При сочетании различных указанных для бронхиальной астмы признаков вероятность диагноза оказывается очень высокой.

Таблица 1.

Клинические симптомы и лабораторные показатели, позволяющие дифференцировать бронхиальную астму и обструктивный бронхит у детей раннего возраста с бронхообструктивным синдромом на фоне ОРВИ [Мизерницкий Ю.Л., 1999]

| Признак | Параметры, диагностически высоко значимые для диагноза бронхиальной астмы | Параметры, диагностически высоко значимые для диагноза обструктивного бронхита |
|--|---|--|
| 1. Возраст | Старше 1,5 лет | Менее 1 года |
| <i>I. Клинические особенности бронхообструктивного синдрома</i> | | |
| 2. Начало БОС | в 1-е сутки ОРВИ | на 3 день и позднее |
| 3. Длительность БОС | менее 2 суток | 4 сут и более |
| 4. Повторяемость БОС (сколько раз наблюдался ранее) | 2 и более раз | 1 раз или впервые |
| <i>II. Наследственное предрасположение к аллергии и атопический анамнез</i> | | |
| 5. Наследственная отягощенность аллергическими заболеваниями | да | нет |
| 6. В т.ч., наличие бронхиальной астмы по материнской линии | да | нет |
| 7. Наличие в анамнезе острых аллергических реакций на пищевые продукты, медикаменты, профилактические прививки | да | нет |
| <i>III. Наличие факторов анте- и постнатальной сенсibilизации</i> | | |
| 8. Нефропатия у матери в период беременности | да | нет |
| 9. Инфекционные заболевания матери в период беременности | да | нет |
| 10. Избыточная бытовая антигенная нагрузка, наличие сырости, плесени в жилом помещении | да | нет |
| <i>IV. Лабораторные параметры</i> | | |
| 11. Абс. число эозинофилов, $\times 10^9/\text{л}$ | $\Rightarrow 0.350$ | < 0.350 |
| 12. Отн. число нейтрофилов, % | $\Rightarrow 45$ | < 45 |
| 13. Отн. число лимфоцитов, % | < 45 | $\Rightarrow 45$ |
| 14. Абс. число лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ | < 3.0 | $\Rightarrow 3.0$ |

Наличие любых 4-х (из 10-ти) вышеперечисленных диагностически высокозначимых для бронхиальной астмы признаков с вероятностью более 95% свидетельствует об этом диагнозе.

Дополнительно для целей дифференциальной диагностики могут быть использованы широко доступные лабораторные показатели (табл. 1).

Наличие любых 5-ти (из 14-ти) диагностически высокозначимых для бронхиальной астмы признаков с вероятностью более 95% свидетельствует об этом диагнозе.

Несмотря на весьма широкий круг астмоподобных состояний на долю других заболеваний, с которыми приходится дифференцировать бронхиальную астму приходится по частоте суммарно не более 2-5%. Дифференциально-диагностический ряд у детей включает такие заболевания как: стенозирующий ларинготрахеит, аллергические бронхолегочные микозы, аллергический трахеобронхит, хронический бронхит, муковисцидоз, туберкулез, саркоидоз, лимфогранулематоз, карциноид трахеи и бронхов, аспирация инородного тела, дыхательный невроз, гастроэзофагеальный рефлюкс, бронхолегочная дисплазия, различные интерстициальные, многие другие врожденные и наследственные заболевания.

Классификация бронхиальной астмы

Следует отметить, что тяжесть приступа не всегда совпадает с тяжестью течения астмы. Оценить тяжесть течения бронхиальной астмы иногда бывает очень непросто, однако для клинициста это является ключевым моментом, так как именно степень тяжести определяет решение основных вопросов лечебной тактики и план ведения больного в краткосрочных и долгосрочных программах.

Основные показатели степени тяжести бронхиальной астмы:

- характеристика дневных и ночных симптомов
- переносимость физических нагрузок
- частота применения β_2 -агонистов короткого действия
- значения пиковой скорости выдоха (ПСВ) или объема форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ₁)
- суточные колебания (вариабельность) ПСВ.

На основании данных показателей выделяют четыре степени тяжести бронхиальной астмы:

ЛЕГКАЯ ИНТЕРМИТТИРУЮЩАЯ;
ЛЕГКАЯ ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ;
СРЕДНЕТЯЖЕЛАЯ;
ТЯЖЕЛАЯ.

Легкая интермиттирующая бронхиальная астма характеризуется редкими эпизодами затрудненного дыхания при контакте с аллергеном, исчезающими спонтанно или при использовании бронхолитика.

Легкая персистирующая бронхиальная астма характеризуется несколькими приступами в неделю, приступами затрудненного дыхания, купирующимися приемом бронхолитика. Ночные симптомы отсутствуют или редки.

При легкой бронхиальной астме (интермиттирующей и персистирующей) в периоде ремиссии общее состояние больного не страдает, функциональные показатели внешнего дыхания колеблются в пределах возрастной нормы. Бронхиальная астма легкой степени врачами часто не диагностируется. При определении легкой степени тяжести, необходимо учитывать не только появление развернутых приступов удушья, но и кратковременное возникновение некоторых симптомов болезни, в первую очередь – кашля при контакте с аллергенами или воздействии триггеров.

Среднетяжелая бронхиальная астма характеризуется приступами затрудненного дыхания, повторяющимися еженедельно, но не ежедневно. Нередки ночные эпизоды затруднения дыхания. Приступы купируются повторным использованием бронхолитиков, а иногда и глюкокортикостероидов. Переносимость физической нагрузки ограничена.

Тяжелая бронхиальная астма характеризуется частыми, несколько раз в неделю или ежедневными, по несколько раз в день, приступами, в том числе частыми ночными симптомами. Обычно приступы тяжелые, купируются сочетанным применением бронхолитиков и глюкокортикостероидов, переносимость физических нагрузок значительно снижена, нарушен сон.

В клинической практике иногда встречаются крайне тяжелые варианты бронхиальной астмы, при которых все критерии тяжести максимально выражены. Такие больные нередко нуждаются в интенсивной терапии.

Осложнения бронхиальной астмы: ателектаз легких, медиастинальная и подкожная эмфизема, спонтанный пневмоторакс, эмфизема легких, легочное сердце. При правильно проводимой терапии осложнения редки.

Течение бронхиальной астмы носит волнообразный характер. В течение заболевания выделяют периоды (фазы) обострения и ремиссии.

Обострение может протекать в виде острого приступа или затяжного состояния бронхиальной обструкции.

Приступ бронхиальной астмы - острый эпизод экспираторного удушья, затрудненного и/или свистящего дыхания и спастического кашля при резком снижении показателя пиковой скорости выдоха. Крайняя степень тяжести приступа расценивается как астматический статус и требует реанимационных мероприятий.

Затяжное течение приступного периода характеризуется длительным затруднением дыхания, длящимся дни, недели, месяцы. Во время такого астматического состояния могут повторяться острые приступы бронхиальной астмы различной степени тяжести. Подобное течение периода обострения наблюдается при неадекватном лечении. При современном уровне терапии развитие затяжного течения обострения можно избежать.

Период ремиссии – межприступный период. Ремиссия может быть «полной» - при достижении критериев хорошего и полного контроля, и

«неполной» - при сохранении минимальных симптомов, не ограничивающих жизнедеятельность. Клиническая или клинико-функциональная ремиссия может быть также спонтанной или медикаментозной.

При решении вопроса о тяжести болезни следует учитывать анамнез (частоту, тяжесть и длительность приступов удушья и их эквивалентов, объем и эффективность терапии), а также данные физикального и функционального исследования. *Если пациент уже получает базисное лечение, тяжесть бронхиальной астмы должна определяться имеющимися клиническими признаками с учетом характера и доз ежедневно принимаемых лекарственных препаратов.*

Лечение бронхиальной астмы

Несвоевременная диагностика и неадекватная терапия - основные причины тяжелого течения и смертности от бронхиальной астмы.

Основной целью терапии бронхиальной астмы у детей является достижение устойчивой ремиссии и высокого качества жизни у всех пациентов, вне зависимости от степени тяжести заболевания. Общеизвестно, что бронхиальную астму нельзя вылечить, но современные лекарственные средства позволяют ее эффективно контролировать.

Исходя из патогенеза бронхиальной астмы, современная терапия направлена на устранение аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов, уменьшение гиперреактивности бронхов, восстановление бронхиальной проходимости и устранение бронхоспазма, предупреждение структурной перестройки стенки бронхов. Выбор лечения определяется с учетом тяжести течения и периода бронхиальной астмы. Однако в любом случае необходим индивидуальный подход в выборе средств и методов лечения.

Терапия, безусловно, должна быть комплексной и начинаться, прежде всего, с элиминации причинно-значимого аллергена (режим гипоаллергенного щажения, по показаниям элиминационная диета). Не устранив причинно-значимый (этиологический) фактор трудно рассчитывать на достижение стойкой ремиссии заболевания.

Основу лечения бронхиальной астмы составляет фармакотерапия.

При *обострениях* бронхиальной астмы показана бронхолитическая (β_2 -симпатомиметики - сальбутамол, фенотерол; М-холинолитики – ипратропиум бромид; метилксантины короткого действия) и противовоспалительная (глюкокортикостероиды) терапия. Лечение обострения бронхиальной астмы начинают с ингаляции β_2 -агониста (сальбутамол) либо комбинированного с холинолитиком препарата (беротек с ипратропия бромидом) через небулайзер либо (при отсутствии такой возможности) с помощью ДАИ со спейсером и лицевой маской. При тяжелом обострении требуются глюкокортикостероиды - ингаляции будесонида-суспензии через небулайзер, либо преднизолон внутримышечно (или даже внутривенно, возможно вместе с метилксантинами). Применение последних, однако, требует осторожности и индивидуального подбора дозы.

Должны быть обеспечены адекватная регидратация, мониторинг состояния больного, при необходимости возможность ингаляции увлажненно-

го кислорода. Лишь в случае крайней тяжести, угрожающей асфиксии назначают преднизолон внутрь.

Объем *базисной* (профилактической противовоспалительной) терапии и выбор препаратов определяется тяжестью бронхиальной астмы (табл. 2), возрастом больных детей и характером сопутствующей патологии. Базисная терапия составляет основу фармакологического лечения бронхиальной астмы и представляет собой регулярное длительное (3-6-9-12 мес) применение препаратов, купирующих хроническое аллергическое воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей.

Таблица 2.

Потребность в применении препаратов различных групп у детей с бронхиальной астмой разной степени тяжести

| Препараты (группа) | Легкая | | Средней тяжести | Тяжелая |
|--|------------------|----------------|--------------------|---------|
| | интермиттирующая | персистирующая | | |
| <i>Неотложная терапия</i> | | | | |
| β_2 -симпатомиметики короткого действия | По потребности | | | |
| М-холинолитики короткого действия | По потребности | | | |
| Теofilлины короткого действия | По потребности | | | |
| ГКС (преднизолон в/в, в/м) и в ингаляциях (суспензия будесонида) | - | - | По потребности | |
| <i>Базисная (противорецидивная) терапия</i> | | | | |
| β_2 -симпатомиметики (агонисты) длительного действия | | | | |
| Кромоновые препараты | | | | |
| Пролонгированные теofilлины | | | | |
| Антилейкотриеновые препараты | | | | |
| Ингаляционные ГКС | | | | |
| Комбинированные препараты (ИГКС+ β_2 -А-ДД) | | | | |
| М-холинолитики длительного действия | | | | |
| Омализумаб (IgE-антитела) | | | | |

Примечание:

ГКС – глюкокортикостероиды;

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды;

А-ДД – агонисты длительного действия;

Предпочтение отдаётся ингаляционному введению препаратов, для чего помимо получивших широкое распространение компрессорных небулайзеров используются различного устройства дозированные ингаляторы. Последние могут быть как аэрозольными (дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ), активируемый вдохом; циклохалер, джет-система, респимат), так и порошковыми (турбухалер, новалайзер, аэролайзер, мультидиск). Для синхронизации маневра вдоха и ингаляции дозированного аэрозоля используют различного рода спейсеры (аэрокамберы, оптикамберы и т.п.).

Из сложившейся общемировой практики при фармакотерапии бронхиальной астмы детерминирован «ступенчатый» подход, который включает в себя увеличение или уменьшение объема терапии в зависимости от выраженности клинических симптомов, степени изменения показателей функции внешнего дыхания, в частности объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1) и суточной вариабельности ПСВ. Оценка симптомов проводится каждые 3 месяца.

Для базисной терапии бронхиальной астмы используют: антилейкотриеновые препараты; пролонгированные теофиллины; мембраностабилизаторы (кромонные препараты); ингаляционные (ИГКС) и системные глюкокортикостероиды; холинолитики длительного действия; комбинированные препараты (симпатомиметики длительного действия + ИГКС) (симбикорт, серетид), анти-IgE-антитела (омализумаб).

Кромонные препараты (кромогликат натрия, недокромил натрия) – производные кромоглициевой кислоты могут предотвращать развитие бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, холодным воздухом, поллютантами, экспозицией аллергена, уменьшать бронхиальную гиперреактивность за счёт своего мембраностабилизирующего действия, способности тормозить транспорт ионов кальция через клеточные мембраны. Кратность применения – 4 раза в день. Терапевтический эффект развивается постепенно, через 2-4 недели, в связи с чем лишь после этого можно оценить эффективность препарата. Использование кромонов обосновано для базисной терапии нетяжелых форм бронхиальной астмы у детей, а также для профилактики у них после нагрузочного бронхоспазма или перед контактом с аллергеном.

Антилейкотриеновые препараты. В связи с доказанной ролью лейкотриенов в формировании наиболее важных патогенетических звеньев бронхиальной астмы одним из направлений фармакотерапии у детей с легкой и средней тяжести бронхиальной астмы стало применение антилейкотриеновых препаратов, блокирующих рецепторы к лейкотриенам и препятствующие активации клеток-мишеней. Эффект антилейкотриеновых препаратов (*монтелукаст*), безусловно, ниже, чем ИГКС. Поэтому их используют в качестве дополнительной терапии у детей при недостаточном эффекте базисной терапии ИГКС, а в качестве монотерапии - лишь при легкой астме. Антилейкотриеновые препараты эффективны у больных с непереносимостью аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств и при бронхоспазме в связи с физической нагрузкой. Назначают с возраста 2 лет.

Теофиллины медленного высвобождения (пролонгированные теофиллины) используют в комплексе противовоспалительной терапии для предупреждения возникновения приступов бронхиальной астмы, особенно ночных. Механизм действия многообразен, но определяющим является способность ингибировать активность фосфодиэстеразы, что приводит к повышению уровня цАМФ в тканях и расслаблению гладкой мускулатуры бронхов. Теофиллин можно назначать пациентам с легкой формой заболевания. В ступенчатой терапии бронхиальной астмы у детей он рассматривается как дополнение к ИГКС при среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астме при их недостаточной эффективности. Лечение теофиллином требует индивидуального подбора дозы и желательно мониторинга концентрации в крови, ввиду его вариабельной фармакокинетики. Несмотря на относительную непопулярность препаратов теофиллина (в связи с неоптимальным профилем безопасности и обилием побочных эффектов), следует отметить, что у некоторой части больных (около 6%) положительный эффект терапии достигается исключительно при использовании подобного рода препаратов.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) обладают выраженной местной противовоспалительной активностью, подавляют как острое, так и хроническое аллергическое воспаление. Противовоспалительный эффект ингаляционных глюкокортикостероидов связан с их способностью ингибировать активность фосфолипазы А₂ и синтез медиаторов воспаления липидного происхождения, уменьшать синтез Т-лимфоцитами провоспалительных цитокинов, увеличивать экспрессию β_2 -адренорецепторов. Доза ИГКС определяется тяжестью заболевания и при достижении контроля титруется до минимальной поддерживающей (табл. 3).

Раннее от начала бронхиальной астмы назначение ИГКС существенно улучшает прогноз в отношении развития необратимых изменений легочной функции.

Современные ингаляционные глюкокортикостероиды (*беклометазон, будесонид, флутиказон, мометазон, циклосонид*) достаточно безопасны, оказывают минимальное общее воздействие. Среди нечастых осложнений длительной терапии лидируют оральная кандидоз (у 5% пациентов), дисфония.

У больных со среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы повышение эффективности противовоспалительной терапии ИГКС может быть достигнуто их комбинацией с β_2 -агонистами длительного действия. Возможна также комбинация ИГКС с теофиллинами замедленного высвобождения, антилейкотриеновыми препаратами. Комбинированная терапия предпочтительнее увеличения дозы ИГКС.

Ориентировочные сравнительные эквивалентные суточные дозы (мкг) и условия применения ИГКС для базисной терапии у детей до 5 лет (А) и старше 5 лет (Б)

А

| Препарат | Низкие/Средние дозы | | Высокие дозы | |
|--|---------------------|--------------|--------------|--------------|
| | Низкие дозы | Средние дозы | Низкие дозы | Высокие дозы |
| Суспензия будесонида для небулайзерной ингаляции | | 250-500 | | >500 |
| Флутиказон ДАИ | | 100-200 | | >200 |
| Беклометазон ДАИ | | 100-200 | | >200 |

Б

| Препарат | Низкие дозы | | Средние дозы | | Высокие дозы | |
|---|-------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
| | 5-12 лет | старше 12 лет | 5-12 лет | старше 12 лет | 5-12 лет | старше 12 лет |
| Беклометазон ДАИ Beclometasone dipropionate | 100-200 | >200-400 | >200-400 | >400-600 | >400 | >600 |
| Будесонид ДПИ Budesonide | 100-200 | >200-400 | >200-400 | >400-800 | >400 | >800 |
| Суспензия будесонида для небулайзерной ингаляции Budesonide suspension | 250-500 | >500-1000 | >500-1000 | >1000-1500 | >1000 | >1500 |
| Флутиказон ДАИ Fluticasone propionate | 100-200 | 100-250 | >200-500 | >250-500 | >500 | >500 |
| Мометазонафуروات ДАИ Mometasone furoate | 100 | 200 | >200 | >200-400 | >400 | >400 |
| Циклосонид Ciclesonide | 80-160 | 80-160 | >160-320 | >160-320 | >320 | >320 |

Обозначения: ДПИ - дозированный порошковый ингалятор; ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор.

Ингаляционные β_2 -симпатомиметики (агонисты) длительного действия, отличаются продолжительным (более 12 часов) бронхолитическим эффектом. Их фармакотерапевтическое действие связано с пролонгированной способностью расслаблять гладкую мускулатуру бронхов, усиливать мукоцилиарный транспорт. *В изолированном виде у детей их не применяют, а используют только в комбинации с ИГКС.*

Комбинированная терапия. Введение в комплекс терапии больным с недостаточно контролируемой средними и высокими дозами ИГКС бронхиальной астмой β_2 -агонистов длительного действия является более предпочтительным, чем увеличение дозы ИГКС, т.к. фиксированная комбинация ИГКС с β_2 -агонистами длительного действия в одном ингаляторе обладает синергизмом, связанным с особенностями механизма их действия на клеточном и молекулярном уровне. Глюкокортикостероиды снижают десенситизацию и толерантность β_2 -рецепторов, и повышают синтез β_2 -рецепторов в бронхах; пролонгированные β_2 -агонисты, через механизм фосфорилирования стимулируют неактивный глюкокортикостероидный рецептор, в результате чего он становится более чувствительным к стероидам. Благодаря этому терапия препаратами с фиксированной комбинацией ИГКС и β_2 -агонистами длительного действия (β_2 -ДД) имеет более высокую терапевтическую эффективность, оказывает более выраженное противовоспалительное и бронхорасширяющее действие по сравнению с одновременным применением двух препаратов в отдельных ингаляторах и имеет преимущество в качестве базисной терапии.

В качестве альтернативы возможна комбинация ИГКС с медленно высвобождаемыми теофиллинами и антагонистами лейкотриенов, но они менее эффективны, чем ИГКС + β_2 -ДД.

Системные глюкокортикостероиды у детей с бронхиальной астмой показаны только при тяжелых или длительных обострениях, некупируемых ингаляционными средствами. Применяются в основном короткими курсами (3-5 дней). В этих случаях после достижения эффекта нет необходимости в постепенном снижении их дозы, как перорально, так и парентерально. При необходимости длительного лечения предпочтение отдается пероральным глюкокортикостероидам. Препаратами выбора являются такие пероральные глюкокортикостероиды, как преднизолон или метилпреднизолон, обладающие минимальным минералокортикоидным эффектом, относительно коротким периодом полувыведения и нерезко выраженным действием на поперечнополосатую мускулатуру. При длительной терапии пероральные глюкокортикостероиды следует назначать с учетом суточного ритма, отменять после стабилизации состояния постепенно с подключением ИГКС.

Анти-IgE-антитела (омализумаб) в основе механизма своего действия имеют эффект связывания циркулирующих в крови реагинов, в связи с чем предотвращается их взаимодействие с высокоаффинными рецепторами на поверхности тучных клеток и базофилов и обрывается каскад аллергической реакции. Образующиеся растворимые иммунные комплексы легко выводятся из организма. Лечение омализумабом назначают детям с тяжелой бронхиальной астмой при недостаточной эффективности всех других видов терапии и дока-

занном IgE-механизме заболевания. Инъекции препарата (1-2 раза в месяц) осуществляют длительно (до 2-х лет и более).

М-холинолитики длительного действия (тиотропия бромид) назначают с возраста 6 лет. Блокируя М3-рецепторы в дыхательных путях, препарат оказывает длительный бронходилатирующий эффект (24 часа). Начинает действовать уже через 30 мин. В терапевтических дозах не вызывает системных М-холиноблокирующих побочных эффектов. Особого устройства дозирующий ингалятор (респимат) обеспечивает очень высокую депозицию препарата в лёгких, а, следовательно, максимальный лечебный эффект при минимально используемой дозе.

Антиаллергические (антигистаминные) средства. Антиаллергические средства (цетиризин, лоратадин и др.) оказывают ингибирующий эффект на аллергические реакции. При сопутствующем аллергическом рините они оказывают положительное влияние и на течение бронхиальной астмы. Кетотифен обладает способностью тормозить синтез и экскрецию медиаторов аллергии, ингибирует развитие аллергического воспаления в дыхательных путях, коже, желудочно-кишечном тракте. По этой причине кетотифен может быть показан детям раннего возраста при сочетании бронхиальной астмы с кожной и/или гастроинтестинальной аллергией.

Особенности лечения бронхиальной астмы в раннем детском возрасте

Достижению ремиссии болезни у детей первого года жизни, страдающих бронхиальной астмой, способствует соблюдение гипоаллергенного режима и элиминационной диеты, лечение кетотифеном, ингаляционная терапия раствором кромогликата натрия, в тяжелых случаях в качестве средств базисной терапии используют ИГКС (ингаляции флутиказона - с 1 года, будесонида-суспензии с 6 месяцев). С возраста 2-х лет возможно назначение антилейкотриеновых препаратов.

Отметим, что объём базисной терапии у больных бронхиальной астмой определяется тяжестью и степенью контроля заболевания и при необходимости пересматривается. Подход в каждом случае должен быть индивидуальным, особенно с учётом данных о фармакогенетических особенностях бронхиальной астмы.

Так, продолжается интенсивное изучение генов, связанных с ответом на противоастматическое лечение: в частности, генов, кодирующих β_2 -рецепторы, регулирующие ответ на ГКС и антилейкотриеновые препараты. Установлен генетический полиморфизм гена β_2 -адренорецептора (ADRB2). Изменение их аминокислотной последовательности может оказывать существенное влияние на связывающую способность рецептора и связанный с этим бронхопротективный эффект β_2 -агонистов. Наибольшее значение имеет замена аминокислот в положении 16 (аргинина на глицин) и 27 (глутамин на глутамат). Показано, что гомозиготные генотипы (глутамин-16-глутамин-16) или (аргинин-16-аргинин-16) ассоциированы с более быстрой деградацией рецепторов под действием β_2 -агонистов, поэтому больные, гомозиготные по этим вариантам гена, получающие в качестве базовых препаратов β_2 -агонисты, бы-

стро теряют к ним чувствительность и требуют лечения гормональными препаратами.

Получены также сведения относительно активации транскрипционных факторов у пациентов с высоким уровнем ИЛ-2 и ИЛ-4 mRNA как причины низкой функциональной активности глюкокортикоидного рецептора (GCR) и недостаточного ответа на лечение глюкокортикостероидами (ГКС). Показана взаимосвязь повышенной продукции сплайс-варианта GCR (его β -изоформы) с резистентностью к ГКС. Установлено, что пациенты, не отвечающие на лечение ГКС, отличаются низким содержанием GCR на моонуклеарах в периферической крови и в дыхательных путях. Наконец, возможна также переменная активность глутатионтрансфераз и других энзимов, участвующих в метаболизме ГКС. Таким образом, большое количество кандидатных генов, контролирующих данные механизмы, может быть вовлечено в формирование вторичной резистентности к ГКС. В качестве ответственных за развитие бронхиальной астмы рассматривается не менее 150 генов.

Аллергенспецифическая иммунотерапия

Безусловно, следует иметь ввиду, что этиопатогенетическим методом лечения бронхиальной астмы (как и других аллергических заболеваний) является специфическая гипосенсибилизация (аллергенспецифическая иммунотерапия), однако на практике она весьма затруднительна и имеет множество противопоказаний. Сущность метода заключается во введении пациенту возрастающих доз того аллергена, к которому у больного выявлена повышенная чувствительность. Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) позволяет снизить сенсibilизацию и уменьшить тяжесть бронхиальной астмы, уменьшить потребность в приеме фармакологических препаратов. Эффективность этого метода при бронхиальной астме обусловлена многими механизмами и, в частности, связана со снижением активности и пролиферации Th2 и повышением активности и пролиферации Th1 CD4⁺ лимфоцитов и увеличением продукции блокирующих IgG-антител.

Показаниями для проведения АСИТ при бронхиальной астме являются четкая связь обострений болезни с воздействием ограниченного числа не устранимых из окружающей ребенка среды причинно-значимых аллергенов, у детей с доказанным IgE-зависимым механизмом (по данным кожного тестирования с аллергенами и определения специфических IgE-антител). Наиболее эффективна АСИТ при пылевой и, отчасти, клещевой сенсibilизации. Лечение проводится специалистом аллергологом-иммунологом больным в стадии стойкой клинико-функциональной ремиссии, спонтанной или медикаментозной, под контролем функции внешнего дыхания и лабораторных показателей (анализы крови, мочи). Для проведения АСИТ помимо парентерального, всё чаще используют сублингвальный путь введения лечебных аллергенов. Продолжительность специфической иммунотерапии составляет 3-4 года и, в основном, рекомендуется у детей старше 5 лет.

АСИТ не показана детям с тяжелым течением заболевания, детям с полисенсibilизацией, детям со смешанным (не чисто аллергическим) генезом заболевания.

Проведение АСИТ предъявляет особые требования к качеству аллергенов/аллергоидов для лечения, использованию стандартизованных экстрактов с установленными антигенами. Противопоказанием для проведения АСИТ при бронхиальной астме у детей является: обострение болезни, острые респираторные и другие инфекционные заболевания, сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (заболевания почек, печени, сердца, сахарный диабет и другая эндокринная патология).

Немедикаментозные методы лечения бронхиальной астмы

Наряду с фармакологическими средствами в комплексной терапии бронхиальной астмы по возможности используют и немедикаментозные методы лечения, спектр которых достаточно широк. Это физиотерапия (микроволны, магнитотерапия и др.), иглорефлексотерапия, спелеотерапия, акупунктура, массаж, лечебная физкультура, управляемое дыхание по методу биологической обратной связи, гипоксibarотерапия, климатотерапия (в т.ч. в условиях высокогорья) и многие другие. В то же время эффективность многих из этих методов строго не доказана, дискуссионна и нуждается в дальнейшем изучении. Немедикаментозные методы лечения в качестве тренирующей терапии показаны только при бронхиальной астме среднетяжелого и легкого течения в фазе стихающего обострения и ремиссии. Важное значение имеет закаливание и другие методы повышения общей резистентности организма к инфекциям, являющимся важнейшими триггерами обострений бронхиальной астмы.

Образовательные программы являются необходимой и важной составной частью комплексного лечения детей с бронхиальной астмой. Одной из лучших и эффективных его форм является астма-школа. В ходе занятий семья больного ребенка или подросток получают необходимую информацию о заболевании, основных принципах противорецидивной, противовоспалительной и бронхолитической терапии, о целесообразном образе жизни и организации быта больного. Это обеспечивает осознанное отношение к лечению, хорошее сотрудничество с врачом.

Многие больные нуждаются в психологической помощи. Если таковая осуществляется параллельно с занятиями в астма-школе, то существенно повышается эффективность образовательных программ и улучшается комплаенс.

Профилактика бронхиальной астмы

Первичная профилактика направлена на предотвращение развития аллергической сенсibilизации, *вторичная* - на предупреждение развития бронхиальной астмы у детей с генетически детерминированным высоким риском развития атопии, а также у детей с уже имеющейся сенсibilизацией вследствие наличия атопического дерматита и/или аллергического рино-

конъюнктивита, и *третичная* - предупреждение прогрессирования и неблагоприятного исхода болезни путем адекватно проводимых комплексных элиминационных, лечебных и реабилитационных мероприятий.

С современных позиций вакцинация детей с бронхиальной астмой требует большой осторожности и может проводиться только в периоде стойкой ремиссии длительностью не менее 2-х месяцев и, как правило, под прикрытием индивидуально подобранной противоаллергической терапии. Иммунизации не подлежат дети в периоде обострения бронхиальной астмы независимо от степени тяжести ее течения. Проблемным детям вакцинацию осуществляют в специализированном стационаре или в кабинетах иммунопрофилактики.

Прогноз при бронхиальной астме

Несмотря на преобладание легких форм, бронхиальная астма не является «безобидным заболеванием». Если в начале прошлого века её считали «залогом долголетия», то в конце второго тысячелетия случаи смерти от бронхиальной астмы перестали быть казуистической редкостью даже среди детей. Массовое повышение смертности от бронхиальной астмы в 1960-х -1970-х годах многие исследователи, не без оснований связывают с широким внедрением и неконтролируемой доступностью ингаляционных β_2 -агонистов.

В числе факторов риска смерти от бронхиальной астмы – тяжелое течение болезни; наличие в анамнезе указаний на развитие экстремальных, жизнеопасных ситуаций вследствие прогрессирующего приступа, необходимость интенсивной терапии или реанимационного пособия, проведения искусственной вентиляции легких; врачебные ошибки; подростковый или ранний детский возраст. При этом следует иметь ввиду, что *тяжелое обострение может развиться при любой степени тяжести течения заболевания!*

Непосредственной причиной смерти при бронхиальной астме у детей является асфиктический синдром. Основная причина смертельного исхода – это отсутствие адекватного лечения больных в период приступа, отсутствие, недостаточное или позднее применение глюкокортикостероидной терапии. В связи с этим приступ быстро прогрессирует и приводит к асфиксии и смерти. В немалой степени способствует летальному исходу недооценка врачом тяжести состояния больного, отсутствие систематического врачебного наблюдения, а также неадекватная оценка своего состояния больным и его близкими, низкий социальный, культурный и материальный уровень семьи больного. У большинства лиц молодого возраста, умерших от бронхиальной астмы, смертельный исход наступал быстро, при катастрофически прогрессирующем приступе, внезапно. Вместе с тем, невозможно утверждать, что смертельный исход в каждом конкретном случае являлся неожиданным. Существенное значение также имеет внезапная отмена или снижение дозы принимаемых гормональных препаратов в течение последнего месяца, передозировка β_2 -агонистов и теофиллина (в частности, использование для купирования приступа пролонгированных его форм), позднее назначение глюкокортикостероидов. Все это свидетельствует об отсутствии четкого плана лечения бронхиальной астмы, в

том числе перечня мероприятий неотложной помощи у пациента-подростка или родителей больного ребенка.

Начинаясь в большинстве случаев в возрасте до 3-х лет, бронхиальная астма в дальнейшей своей динамике характеризуется выраженными изменениями в двух возрастных периодах детства: в 4-7 лет (период вытяжения) и в 12-15 лет (пубертат). При этом изменения в течении болезни могут реализовываться как выходом в стойкую ремиссию, так и, наоборот, нарастанием тяжести течения.

В целом, от 5 до 10% детей с бронхиальной астмой имеют неблагоприятный прогноз течения болезни с развитием тяжелых её форм. Исходы бронхиальной астмы определяются многими факторами, среди которых главное значение придается тяжести заболевания. У детей с легкой формой бронхиальной астмы прогноз более благоприятный. Но к понятию «выздоровление» при бронхиальной астме следует относиться с большой осторожностью, так как по существу оно представляет собой длительную клиническую ремиссию, которая может нарушиться под влиянием различных причин в любое время. Более того, даже когда бронхиальная астма исчезает с клинической точки зрения, функция легких у пациентов остается измененной, сохраняется гиперреактивность дыхательных путей (особенно к холодному воздуху) или кашель. У детей с тяжелой и средней тяжести бронхиальной астмой исчезновение приступов удушья с возрастом наблюдается редко, хотя у большинства из них удается добиться улучшения (в основном при бронхиальной астме средней тяжести).

Бронхиальная астма – наиболее частая причина инвалидности при хронических неспецифических заболеваниях легких у детей. Начавшись в детском возрасте, она является причиной инвалидизации у 40-50% взрослых больных. При этом поводом для установления инвалидности при бронхиальной астме является не сама болезнь, а ее последствия, ограничивающие социальную адаптацию детей и снижающие качество жизни. Ограничение социальной и физической активности отрицательно сказываются на развитии ребенка, качестве жизни его семьи.

Весьма существенное значение для исходов бронхиальной астмы у детей имеет адекватность и систематичность лечения. Безусловно, лучшим показателем тяжести течения заболевания является характер и объем фармакотерапии, необходимой для контроля бронхиальной астмы. Современный уровень знаний позволяет утверждать, что своевременное противовоспалительное лечение может привести к стойкой ремиссии. Своевременная постановка диагноза, раннее разобщение больного с причинно-значимым аллергеном, организация быта в значительной степени определяют благоприятный исход заболевания, позволяют добиться улучшения состояния ребенка.

Рекомендуемая литература

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017. 160 с.
2. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. / Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Российское респираторное общество. М, 2009. 18 с.
3. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э., Мельникова И.М. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2012. 176 с.

МУКОВИСЦИДОЗ У ДЕТЕЙ

Кондратьева Е.И.

Муковисцидоз (МВ) – самое распространенное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена белка трансмембранного регулятора проводимости (*CFTR*), расположенного в длинном плече 7-й хромосомы, передается по аутосомно-рецессивному типу при наследовании двух мутантных аллелей. Следствием мутации гена является нарушение синтеза, структуры и функции белка трансмембранного регулятора проводимости (*CFTR*), в результате чего хлорные каналы эпителия становятся патологически непроницаемыми для ионов хлора при гиперабсорбции натрия и одновременном поступлении в клетку воды, что вызывает дегидратацию апикальной поверхности секреторного эпителия и увеличение вязкости слизи. В связи с этим МВ является мультисистемным заболеванием, поражающим дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочную железу, слюнные, потовые железы, репродуктивную систему. Известно, что патология дыхательных путей является главной причиной осложнений и летальности (более чем в 90% случаев) при муковисцидозе. Однако состояние желудочно-кишечного тракта, степень компенсации хронической панкреатической недостаточности и связанный с ним нутритивный статус определяют функциональное состояние дыхательного тракта, частоту обострений, качество жизни и стоимость терапии. Первыми симптомами заболевания при смешанной форме муковисцидоза являются проявления синдрома мальабсорбции и мекониевый илеус при рождении. Недостаточность питания и задержка роста, как правило, наблюдаются у детей и взрослых с МВ и являются индикаторами плохого прогноза.

Продолжительность жизни пациентов с МВ увеличивается в связи с ранней диагностикой (неонатальный скрининг), разработкой новых методов терапии и их совершенствованием.

Классификация муковисцидоза

Согласно национальному консенсусу *классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью* (МКБ-10– E84.8. Кистозный фиброз с другими проявлениями) - это заболевание с проявлениями, как со стороны дыхательной системы, так и с кишечным синдромом и осложнениями.

Изолированной кишечной формы нет в классификации ВОЗ и Европейской ассоциации муковисцидоза. Код E84.1 – кистозный фиброз с кишечными проявлениями – не рекомендуется использовать.

Классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (МКБ-10 – E84.0.) или кистозный фиброз с легочными проявлениями встречается реже 10-15% случаев. К муковисцидозу без панкреатической недостаточности относятся случаи с нормальной экзокринной функцией поджелудочной железы, подтвержденной результатами лабораторного исследо-

вания (отсутствие нейтрального жира в копрограмме, уровень эластазы-1 кала не ниже 200 мкг/г кала). При генетическом исследовании выявляется наличие мутаций, при которых функция поджелудочной железы остается относительно сохранной.

Новый диагноз в классификации муковисцидоза - **неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз** (по МКБ 10 – E84.9 Кистозный фиброз неуточнённый). Применяется у детей с положительным иммунореактивным трипсиногеном (ИРТ) без клинических проявлений заболевания.

Выделяют две группы пациентов со следующими характеристиками:

- А - нормальные хлориды пота (<30 ммоль/л) и две мутации в гене CFTR, из которых, по крайней мере, одна имеет неясные фенотипические последствия, в случаях, когда ДНК диагностика проведена до потовой пробы.

- В - пограничные значения хлоридов пота и одну или ни одной мутации в гене CFTR.

Ожидается, что у большинства из них к 3 годам могут появиться клинические симптомы муковисцидоза.

Общепринятая классификация муковисцидоза представлена в таблице 1.

Примеры формулировки диагноза:

1. Муковисцидоз, смешанная форма – E84.8, генотип F508 del/F508 del (муковисцидоз с панкреатической недостаточностью), E84.8. Хронический обструктивный бронхит, обострение. Бронхоэктазы (слева – S9, 10; справа – S4, 5). ДН 0 ст. Хроническая стафилококковая инфекция дыхательных путей. Первичный высев *Pseudomonas aeruginosa* – июнь 2017.

Хроническая панкреатическая недостаточность. Синдром псевдо-Барттера в анамнезе (2013, 2015).

Осложнения: нарушение толерантности к углеводам, белково-энергетическая недостаточность 1 ст.

2. Муковисцидоз, легочная форма – E84.0. Хронический обструктивный бронхит, обострение. Правосторонняя нижнедолевая пневмония (S7-10). ДН 1-2 ст. Распространенные цилиндрические бронхоэктазы обоих легких. Хронический полипозный пансинусит. Хронический панкреатит.

Хроническая стафилококковая инфекция. Хроническая синегнойная инфекция (первичный высев *Pseudomonas aeruginosa* – сентябрь 2015). *Achromobacter* spp. – август 2017.

Осложнение: белково-энергетическая недостаточность 2 ст.

Если одна или две мутации не обнаружены, то это следует указать в диагнозе. Пример: F508 del / не обнаружена.

Не обнаружена / не обнаружена.

Таблица 1.

Клиническая классификация муковисцидоза (предложена на основе Рабочей классификации муковисцидоза (Рачинский С.В., Капранов Н.И., 2000*), рекомендации ВОЗ и Европейской ассоциации муковисцидоза)

| Форма болезни | Характеристика бронхолегочных изменений | | Другие проявления заболевания | Осложнения |
|---|--|--|---------------------------------|---|
| | Клиническая | Фаза и активность процесса | | |
| Классический муковисцидоз: Смешанная или легочно-кишечная форма заболевания (муковисцидоз с панкреатической недостаточностью – E84.8.) Легочная форма заболевания (муковисцидоз с нарушенной функцией поджелудочной железы – E84.0.) | Хронический обструктивный бронхит Бронхоэктазы (локализованные и диссеминированные) с указанием локализации Пневмофиброз | 1. Вне обострения 2. Обострение Тип Обострения: Обострение хронического бронхита Пневмония (с указанием локализации) Смешанный тип | 0 I ст. II ст. III ст. | Абсцессы, ателектазы, пневмопневмоторакс, кровохарканье, кровотечение (легочное, желудочное), аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), легочная гипертензия, полипоз носа Мекониевый илеус, эквиваленты мекониевого илеуса, выпадение прямой кишки Цирроз печени (без и с портальной гипертензией) Желчекаменная болезнь Отставание в физическом развитии. Белково-энергетическая недостаточность. Нарушение толерантности к углеводам Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет Снижение минеральной плотности костной ткани. Вторичный остеопороз Амилоидоз почек Сиалоаденит Витамин К-дефицитные состояния (геморрагическая болезнь) |
| | Генотип (мутации гена CFTR) | | | Указать согласно базе данных CFTR2. org и Консенсуу по клиническим эффектам генетических вариантов (база данных SeqDBhttp:// seqdb.med-gen.ru/) |
| | Микробиологический статус (указывается дата первичного высева микробного патогена (патогенов) и, если есть, последний) | | | Стафилококковая инфекция. Синегнойная инфекция Инфекция, вызванная V. seracisa Другие инфекции Микробные ассоциации |
| <p>Другие формы: Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз*** – E 84.9. Заболевания, ассоциированные с геном CFTR:**** – изолированная обструктивная азооспермия; – хронический панкреатит; – диссеминированные бронхоэктазы</p> | | | | |

Примечание:

*Форма из классификации М.В. Рачинского С.В., Капранова Н.И., 2000

**Степень дыхательной недостаточности устанавливается согласно «Классификации дыха-тельной недостаточности» (Национальное руководство по болезням органов дыхания, 2010)

Степень тяжести заболевания рекомендуется не указывать исходя из первично-хронического течения, полиорганного поражения и прогрессивного течения

***Положительный неонатальный скрининг или неонатальная гипертрипсиногенемия не являются диагнозом и в классификацию не включены, пациентам с неонатальной гипертрипсиногенемией рекомендуется в 1 год провести повторно потовую пробу.

**** – код МКБ рекомендуется использовать из соответствующих разделов.

Диагностика муковисцидоза

Включает в себя:

- 1) диагностику по неонатальному скринингу (до клинических проявлений или при их дебюте);
- 2) диагностику при наличии клинических проявлений:
 - пациенты из различных групп риска, имеющие характерные клинические проявления, не вошедшие в программу неонатального скрининга на МВ;
 - пациенты с ложноотрицательными результатами неонатального скрининга с клиническими проявлениями заболевания;
 - пациенты с неонатальной гипертрипсиногемией, не получившие обследования в виде потовой пробы.

Диагностические критерии МВ

Для решения проблем диагностики МВ, в том числе и его атипичных форм, разработаны критерии, согласно которым обязательными являются наличие характерного клинического синдрома плюс доказательство какого-либо нарушения функции хлорного канала.

Схема 1. Диагностические критерии муковисцидоза

| |
|--|
| Положительная потовая проба и/или две патогенные мутации в гене <i>CFTR</i> в транс-положении,* вызывающие МВ (согласно базе <i>CFTR-2</i> , http://www.cftr2.org) |
| И |
| Неонатальная гипертрипсиногемия или с рождения или появившиеся позже характерные клинические признаки, включая (но, не ограничиваясь ими) такие, как диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия (мужчины) |

* Если мутация не представлена в *CFTR2*, то возможно использовать базу данных SeqDB <http://seqdb.med-gen.ru/> или оценивать по очевидной патогенности (обширные перестройки – делеции/инсерции).

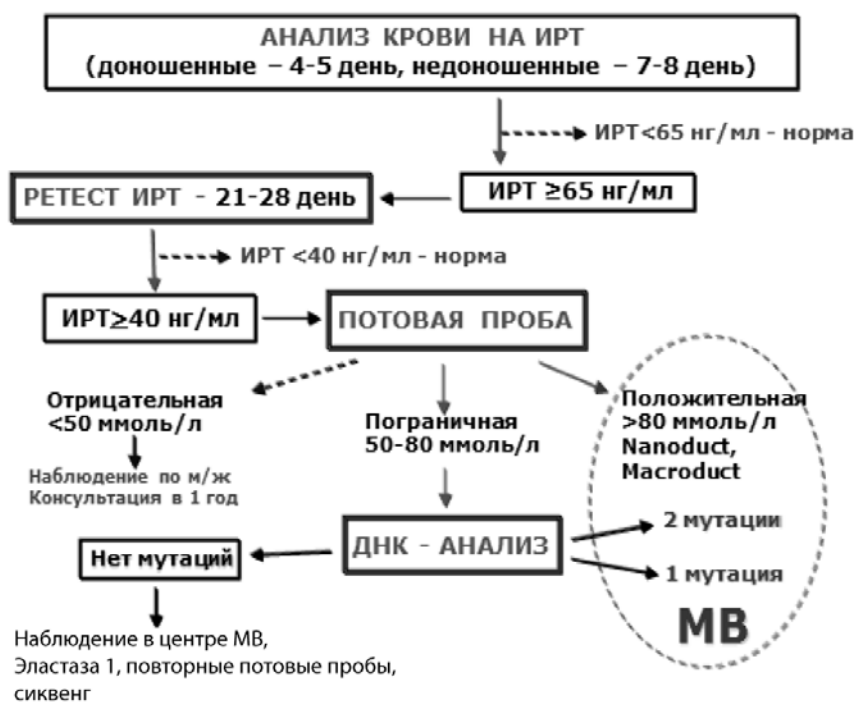
С 2007 г. во всех субъектах РФ в рамках Национального приоритетного проекта «Здоровье» проводится массовый скрининг новорожденных на 5 наследственных заболеваний, включая муковисцидоз.

В основе большинства схемы скрининга, принятой в РФ и ряде стран, лежит определение уровня иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) в крови новорожденных на первой неделе жизни, что является высокочувствительным (90-95%), но неспецифичным признаком. В популяции неонатальная гипертрипсиногемия обнаруживается у 5-10 детей из 1000 здоровых новорожденных. Повышение уровня ИРТ при МВ происходит в результате закупорки

протоков панкреатических желез вязким секретом, что препятствует проникновению трипсиногена в просвет тонкого кишечника, где он в норме превращается в трипсин. Это приводит к выбросу трипсиногена в кровь.

Протокол скрининга в РФ включает 3 обязательных этапа: ИРТ, ретест ИРТ (чувствительность более 96%, специфичность – не менее 99,8%), потовый тест (схема 2). На первом этапе в крови новорожденных (4-5-й день – у доношенных, 7-8-й день – у недоношенных) определяется уровень ИРТ. При превышении порогового уровня ИРТ проводится ретест на 21-28-й день жизни.

Схема 2. Алгоритм неонатального скрининга на МВ в РФ



Потовая проба проводится всем детям с положительным ретестом ИРТ 2 и является надежным методом диагностики МВ практически у 98% больных. По-прежнему «золотым стандартом» считается определение хлоридов пота по Гибсону-Куку (табл.2).

Таблица 2.

Интерпретация результатов потового теста

| Метод потового теста | Норма (ммоль/л) | Пограничный результат (ммоль/л) | Положительный результат (ммоль/л) |
|--------------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Классический (по Гибсону-Куку) | <30 | 30-59 | ≥ 60 Но не выше 150 |
| Проводимость | <50 | 50-79 | ≥ 80 Но не выше 170 |

Во многих центрах в качестве потового теста используется определение проводимости пота с использованием системы для сбора и анализа пота Macroduct в комплексе с потовым анализатором Sweat-Chek, а также системы Nanoduct фирмы Vescor (США), разработанной специально для обследования новорожденных. Для диагностики муковисцидоза достаточно получить положительный результат потовой пробы.

ДНК диагностика является подтверждающей и не входит в схему неонатального скрининга в РФ. Если у ребенка преимущественно легочная форма МВ и показатели эластазы кала больше 200 мкг на гр. кала, то клинический проявлений мальабсорбции не будет. При смешанной форме первыми клиническими проявлениями следует ожидать синдром мальабсорбции.

Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе

Значительные достижения в развитии методов и технологий молекулярно-генетического тестирования позволяют в большинстве случаев успешно осуществлять молекулярно-генетическую диагностику МВ.

Известно, что ген CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости) расположен на длинном плече хромосомы 7 в области q31, имеет протяженность около 250 т.п.н. и включает 27 экзонов (рис. 1). Белок CFTR, чьей функцией является трансмембранный транспорт ионов хлора, представляет собой почти симметричную структуру, состоящую из 3 доменов. Первый и второй домены (так называемые нуклеотид-связывающие домены), которые, собственно, и образуют ионный канал, состоят каждый из 6 трансмембранных участков. Последние ассоциированы с платформой, имеющей участок связывания АТФ. Третий домен выполняет функцию регулятора (R-домен). Этот домен способен, подобно пробке, перекрывать канал. Как показано на рис. 1, для открытия канала нужна энергия, которую канал получает путем присоединения АТФ. В результате происходит фосфорилирование R-домена, и канал открывается. Поток ионов хлора устремляется по электрохимическому градиенту и не требует привлечения дополнительной энергии, что характерно не только для CFTR, но и для других ионных каналов. Таким образом, направление движения ионов зависит от разницы их концентраций внутри клетки и во внеклеточном пространстве. CFTR также участвует в других процессах, таких как регуляция ряда ионных каналов и мембранного транспорта. Показано участие CFTR в транспорте солей и воды в легочном эпителии.

Одной из функций CFTR является выведение глутатиона (GSH) из клеток дыхательного эпителия. Глутатион, один из важных внутри- и внеклеточных антиоксидантов, обеспечивает защиту таких тканей, как легочная, в ответ на воздействие высоко реактивных кислородных микроорганизмов.

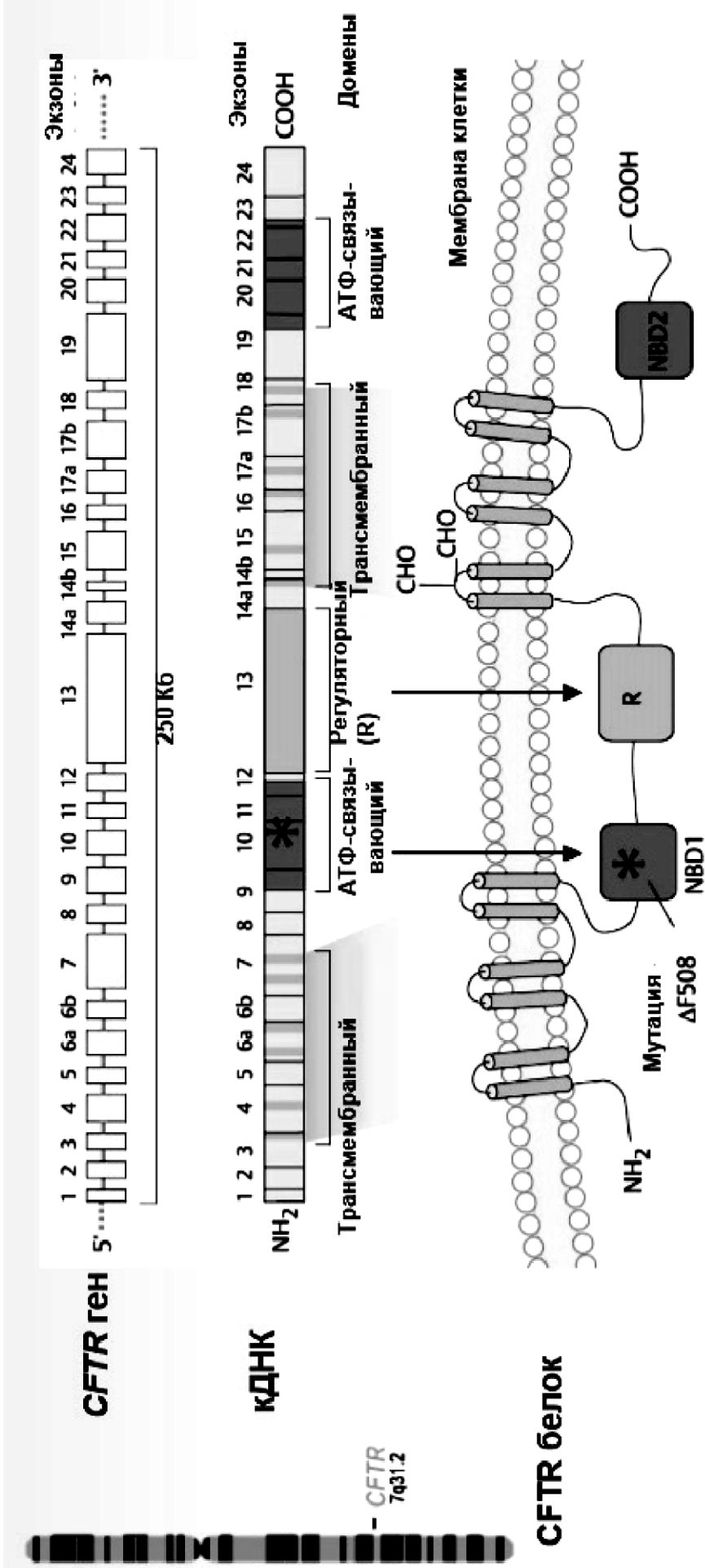


Рис. 1. Структура гена CFTR.

Нарушение функции CFTR в эпителиальных клетках бронхиального дерева блокирует транспорт ионов хлора и увеличивает абсорбцию ионов натрия, следствием чего является снижение или полное прекращение секреции жидкости через апикальную мембрану эпителиальных клеток (рис. 2). Выбатываемый в бронхах секрет обезвоживается и становится более густым и вязким, тогда как уровень очистки (клиренса) на поверхности реснитчатого эпителия резко снижается. Биохимические нарушения, связанные с основным дефектом при муковисцидозе, провоцируют развитие бактериальной колонизации. Присоединению и в последующем колонизации микроорганизмов способствуют изменения характера секрета, повышенная осмолярность в легких при муковисцидозе, а также измененный состав гликоконъюгатов эпителиальных клеток. В то же время изменение осмолярности среды в просвете бронхов приводит к снижению активности защитных противомикробных систем на клеточном и молекулярном уровнях.

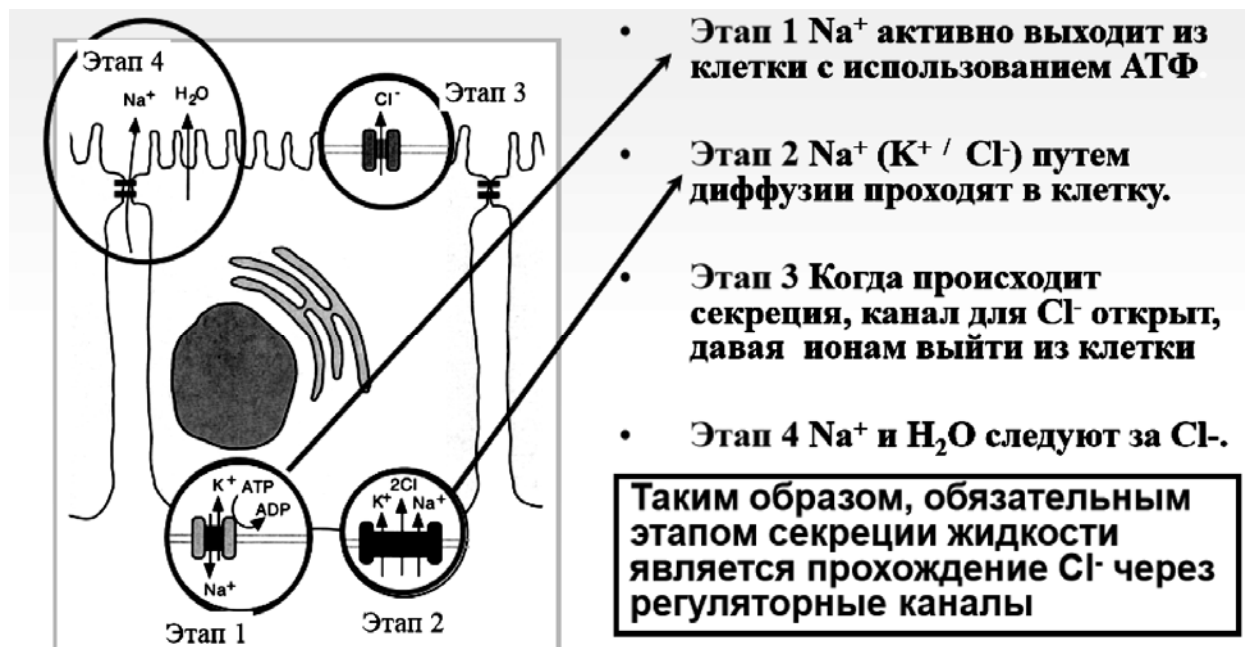


Рис. 2. Схема транспорта жидкости и электролитов в эпителиальных клетках.

Инфекционный процесс при муковисцидозе не связан с первичным повреждением клеточной и гуморальной защитных систем, он имеет ряд особенностей, в том числе эндобронхиальное распространение и характерную бактериальную флору: наиболее частые возбудители при муковисцидозе – золотистый стафилококк и синегнойная палочка (в последние годы и другие виды неферментирующих грамотрицательных бактерий). Постоянная персистенция микроорганизмов в легких не является следствием функциональной неполноценности фагоцитов, в том числе макрофагов и нейтрофилов. Скорее, это является отражением способности микроорганизмов персистировать в иммунокомпетентных клетках (характерно для синегнойной палочки) или связано с повторным инфицированием (свойственно золотистому стафилококку).

При нарушении баланса между протеазами и их ингибиторами повышение первых может приводить к повреждению эпителиальных клеток путем разрушения фибронектина или ресничек, что способствует адгезии синегнойной палочки. Персистенция синегнойной палочки у больных муковисцидозом приводит к выработке большого числа специфических антител, в результате связывания которых с антигеном образуются иммунные комплексы. Их можно выявить в мокроте, бронхиальном секрете, сыворотке больных муковисцидозом.

Иммунные комплексы играют важную роль в иммунопатологии муковисцидоза, а их титры коррелируют с тяжестью течения заболевания. Гуморальные антимикробные факторы, вырабатываемые секреторными клетками эпителия или подслизистого слоя, включающие β -дефензины, лактоферрин, лизоцим, являются неспецифическими противовоспалительными агентами; показано, что их продукция при муковисцидозе не изменена. Однако их активность существенно снижается из-за изменения осмолярности в просвете бронхиального дерева, специфического для муковисцидоза. Нарушение осмолярности также приводит к уменьшению активности нейтрофильных бактерицидных систем, в том числе выработки активных форм кислорода. Иммунологические нарушения возрастают при длительной колонизации синегнойной палочкой, способной формировать на поверхности клеток дыхательных путей микроколонию, которая образует вокруг себя биопленку (мукоид), охраняющую их от действия защитных факторов макроорганизма и противосинегнойных препаратов. В процессе размножения микроколонию продуцируют вирулентные факторы, которые повреждают клетки макроорганизма, стимулируют выработку медиаторов воспаления, повышают проницаемость капилляров, вызывают лейкоцитарную инфильтрацию. Хронический характер бактериальной инфекции ведет к функциональному нарушению местного воспалительного ответа, причиной которого являются в большей степени сами медиаторы воспаления нежели продукты жизнедеятельности бактерий. Это, в свою очередь, приводит к хронизации бактериальной инфекции, усугублению бронхиальной обструкции – таким образом, замыкается «порочный круг».

В зависимости от механизма, нарушающего функцию белка *CFTR*, мутации гена *CFTR* подразделяют на шесть классов (рис.3):

- *Класс I. Нарушение синтеза белка.*
- *Класс II. Нарушение созревания белка (самой распространенной мутацией этого типа является мутация F508 del).*
- *Класс III. Нарушение регуляции хлорного канала.*
- *Класс IV. Нарушение проводимости хлорного канала.*
- *Класс V. Снижение количества функционального белка.*
- *Класс VI. Снижение времени нахождения белка на поверхности клетки.*

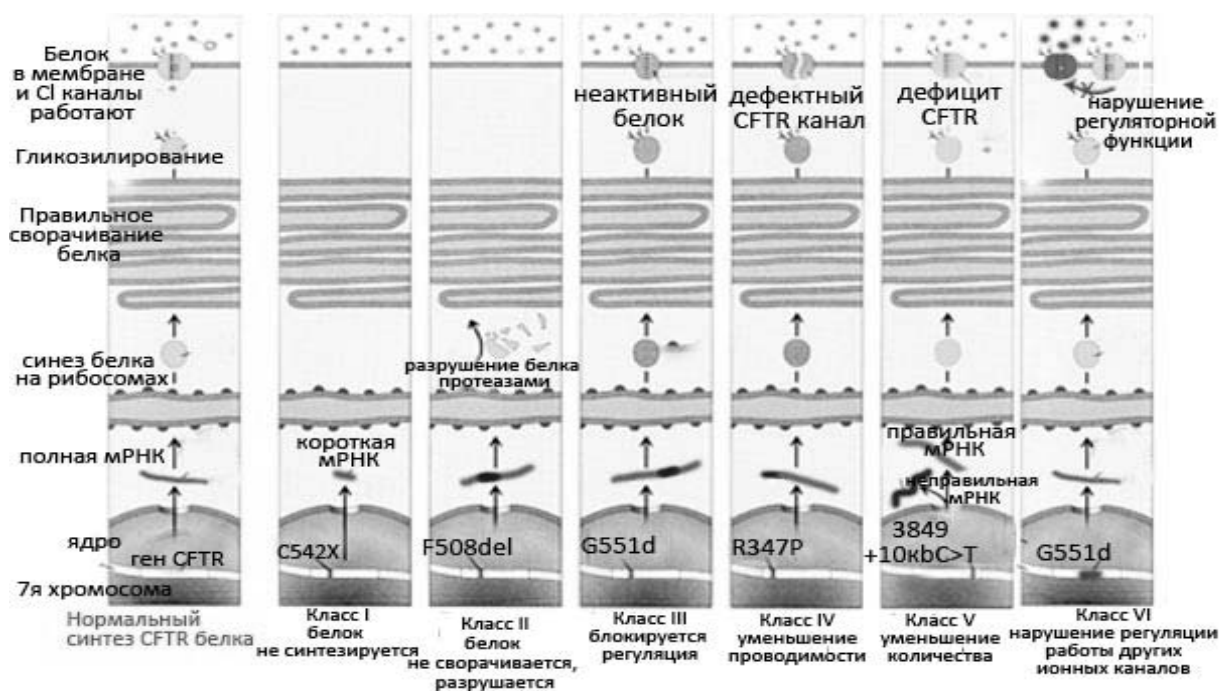


Рис. 3. Классы мутаций гена CFTR.

Значительное варьирование фенотипических проявлений МВ у больных может быть обусловлено действием большого числа факторов, включая разнообразие генотипов гена *CFTR*, влияние генов-модификаторов, факторов внешней среды, в том числе положительного и отрицательного эффектов от лечения. Достоверно известно, что сохранение функции поджелудочной железы является хорошим маркером остаточной активности хлорного канала *CFTR*. Мутации I, II и III классов, при которых белок *CFTR* практически полностью отсутствует на апикальной мембране либо его функция полностью нарушена, относятся к «тяжелым» и приводят к существенным нарушениям внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных. Мутации IV и V классов, при которых сохраняется остаточная функция хлорного канала, относятся к «мягким». «Мягкие» мутации доминируют над «тяжелыми» в отношении панкреатического фенотипа. Пациенты-носители «мягких» мутаций с высокой вероятностью имеют лучший нутритивный статус, но и более высокий риск развития панкреатита, чем больные с двумя «тяжелыми» мутациями. Интерпретация результатов ДНК-тестирования должны выполняться специалистом в области генетики МВ.

Клинические проявления муковисцидоза

Клинические проявления муковисцидоза зависят от возраста пациента на момент постановки диагноза, классов мутаций гена *CFTR*, генов модификаторов, сопутствующей патологии и факторов внешней среды.

До рождения можно заподозрить муковисцидоз при наличии гипозехогенного кишечника, асцита, многоводия во время ультразвукового исследования (УЗИ) плода и определения мутаций у родителей.

Неонатальный скрининг позволяет быстро устанавливать диагноз МВ, еще до появления клинических признаков или старте проявлений ферментной недостаточности поджелудочной железы и кишечника. При рождении клинические проявления заболевания могут быть в виде мекониевого илеуса, который является первым признаком заболевания, или синдрома дистальной интестинальной обструкции (СДИО). Появление панкреатической недостаточности в виде кишечного синдрома могут отмечаться с первых дней.

Мекониевый илеус (МИ) диагностируется у 13-21% новорожденных с муковисцидозом. Общая патофизиология сгущения секрета в полых структурах желудочно-кишечного тракта за счет нарушения функции хлорного канала, приводит к высокому уровню хлоридов пота, хронической недостаточности поджелудочной железы, нарушению функционирования слизистой кишечника перед рождением ребенка, а также нарушениям электролитного баланса и к высокой частоте смертности в первые годы жизни больных с МИ.

Несмотря на то, что первоначально считалось, что нарушения функции хлорного канала при МВ в первую очередь сказываются на функции поджелудочной железы, теперь известно, что они также влияет на работу кишечника, определяя развитие мекониевого илеуса. Данное состояние в ряде случаев диагностируют при УЗИ плода внутриутробно в виде гиперэхогенного кишечника. Плотный меконий, закупоривая просвет средней части подвздошной кишки, вызывает непроходимость, в результате чего расширяются вышележащие отделы. Явления кишечной непроходимости проявляются в первые сутки после рождения, требуют экстренных терапевтических или хирургических вмешательств.

Терапия мекониевого илеуса

Возможно консервативное лечение в виде промывания водорастворимым, гипер- и изоосмолярным контрастным веществом, сурфактантом, N-ацетилцистеином.

В тяжелых случаях (перфорация, перитонит, атрезия, образование псевдокист) – оперативное лечение, резекция, наложение стомы. Закрытие стомы рекомендуется в максимально короткие сроки, особенно при электролитных нарушениях, отсутствии прибавки веса (вопрос о сроках решается совместно хирургом и специалистом по муковисцидозу).

В питании рекомендуются смеси с со среднецепочечными триглицеридами, гидролизаты. Подбор дозы ферментов по общим правилам (расчет дозы 2000-4000 ед. липазы на 120 мл смеси).

При парентеральном питании возможен холестаз, поэтому рекомендуется контроль биохимии крови (щелочная фосфатаза, АЛТ, АСТ, билирубин). Антибактериальная терапия по принципам применения антибиотиков при муковисцидозе с последующим контролем микробиологического пейзажа носа, задней стенки глотки, кишечника.

Синдром дистальной интестинальной обструкции (СДИО) является эквивалентом мекониевого илеуса и встречается в любом возрасте. Частота: 7-15% больных МВ любого возраста. Причины точно не известны, но возникает,

как правило, у пациентов с некомпенсированным кишечным синдромом, при нарушении содержания воды и электролитов в кишечном содержимом, замедленной перистальтике кишечника (нейротензин) и обезвоживании, часто в постоперационном периоде, при неадекватной дозе ферментов, нарушении рациона. Так при повышении дозы панкреатических ферментов у пациентов с СДИО высока вероятность обострения абдоминальной боли и запоров. Более 60% детей имеют мекониевый илеус в анамнезе.

Характеризуется повторными приступами абдоминальных болей в сочетании с различными симптомами обструкции. При этом при пальпации живота определяется плотное образование в области слепой кишки (илеоцекальном углу).

Критерии диагностики СДИО у больных МВ (ESPGHAN, 2016):

1. Фекальные массы в илеоцекальном углу
2. Абдоминальные боли и/или вздутие живота
3. Полная тонкокишечная непроходимость, сопровождаемая рвотой с желчью и/или уровнями жидкости в тонкой кишке на рентгенограмме.

Различают полный СДИО при наличии всех трех критериев и неполный СДИО: когда имеются критерии 2 и 3, без 1 критерия.

Терапия синдрома дистальной интестинальной обструкции

При нетяжелом течении: лактулоза (5-30 мл) и/или N-ацетилцистеин (200-400 мг) внутрь 2-3 раза в день.

Высокоосмолярные растворы в клизмах и внутривенная регидратация только в условиях стационара (в Российской Федерации – 20% раствор N-ацетилцистеина (50 мл АЦЦ для внутривенного введения + 50 мл NaCl 0,9%) в виде клизм, в Европе используется полиэтиленгликоль (внутрь, в клизмах или для кишечного лаважа) и гастрографин).

В профилактике СДИО применяется:

- Контроль за состоянием кишечника (правая подвздошная область)
- Подбор оптимальной дозы ферментов
- Медикаментозная терапия (N-ацетилцистеин, лактулоза, макрогол)
- Оптимальный питьевой режим.

Синдром мальабсорбции при муковисцидозе

Экзокринную панкреатическую недостаточность (ЭПН) имеют 85-90% больных муковисцидозом. В основном это пациенты, имеющие мутации I-III классов.

По происхождению панкреатическая недостаточность при МВ относится к первичной (врожденной). По механизму – сочетание абсолютной и относительной. Недостаточное поступление панкреатических ферментов в двенадцатиперстную кишку из-за нарушения оттока панкреатического секрета по протокам (абсолютная ЭПН) сочетается с низкими значениями рН в кишке, гиперацидностью, дефицитом желчных кислот (относительная ЭПН).

Поражение поджелудочной железы (ПЖ) выявляется уже в антенатальном периоде. У больных МВ из-за нарушенного анионного транспорта (ос-

новными анионами являются HCO_3^- и Cl^-) в белковый субстрат не поступает необходимого количества жидкости, он остается более вязким, и скорость его продвижения замедляется, в связи с чем белки преципитируются на стенках мелких выводных протоков, вызывая их обструкцию и полную закупорку. В результате панкреатические ферменты, которые продолжают вырабатываться в ацинусах в обычном количестве, не достигают двенадцатиперстной кишки. Накопление активных ферментов приводит к аутолизу ткани поджелудочной железы. На более отдаленных стадиях этого процесса, часто уже на первом месяце жизни, тело поджелудочной железы представляет собой скопление кист и фиброзной ткани, отсюда другое название заболевания – кистозный фиброз. Разрушительные процессы экзокринной части ПЖ в период новорожденности происходят совершенно бессимптомно, хотя они представляют собой выраженное воспаление с обструкцией протоков вязким содержимым, деструкцией ацинусов и генерализованным фиброзом всего органа. Механизмы этих изменений пока остаются недостаточно изученными.

Неминуемым следствием разрушения поджелудочной железы становится нарушение переваривания и всасывания в желудочно-кишечном тракте, прежде всего жиров, белков и крахмала. Помимо этого, при муковисцидозе происходит нарушение выработки бикарбонатов. При отсутствии соответствующего лечения эти процессы приводят к задержке физического развития ребенка.

В старшем возрасте примерно у пятой части больных развивается инсулинозависимый сахарный диабет.

Критерии экзокринной панкреатической недостаточности при муковисцидозе

Клинические признаки ЭПН варьируют в широком диапазоне, у части пациентов они могут наблюдаться в минимальной степени:

- диспептические признаки (метеоризм, неустойчивый стул, жирный стул, полифекалия),
- болевой абдоминальный синдром,
- нарушение нутритивного статуса (снижение массы тела, уменьшение выраженности подкожно-жирового слоя, гипоальбуминемия, гиполипидемия и другие признаки белково-энергетической недостаточности).

Лабораторные методы

- Копрограмма (при повторных исследованиях) – стеаторея за счет нейтрального жира (стеаторея I типа)
 - Определение эластазы-1 в стуле – снижение уровня эластазы-1 ниже 200 мг/г
 - Липидограмма кала – увеличение экскреции триглицеридов
- Основной лабораторный признак ЭПН*– стеаторея за счет нейтрального жира (стеаторея I типа).

Определение эластазы-1 в стуле позволяет дифференцировать абсолютную и относительную ЭПН. Входит в обязательные методы обследования при

установлении диагноза «муковисцидоз». У больных МВ с сохранной экзокринной функцией ПЖ определение эластазы-1 следует повторить через 3 месяца, на первом году жизни, далее проверять ежегодно в детском возрасте, а также в периоды замедления роста, потери веса и диареи. При невозможности определения уровня эластазы-1 в стуле следует ориентироваться на копрологические данные и динамику клинической картины основного заболевания.

Диагностика классической формы муковисцидоза

Обычно не представляет сложностей. Классический фенотип больного является результатом наличия двух мутантных копий гена муковисцидозного трансмембранного регулятора (*CFTR*), имеющих клинические последствия и характеризуется хронической бактериальной инфекцией дыхательных путей и придаточных пазух носа, стеатореей из-за внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, мужским бесплодием из-за обструктивной азооспермии, а также повышенной концентрацией хлоридов потовой жидкости.

Проблемы диагностики МВ, как правило, связаны с фенотипическим разнообразием его форм, обусловленным генетическим полиморфизмом заболевания, наряду с влиянием генов-модификаторов, факторов внешней среды (медикаментов, поллютантов, курения и др.).

Учитывая возможность получения ложноотрицательных результатов неонатального скрининга, а также то обстоятельство, что в РФ неонатальный скрининг на МВ проводится с 2007 г., не теряет своей актуальности анализ групп риска, включающих пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта, бронхолегочными нарушениями, патологией других органов и родственников больных МВ (табл. 3).

Таблица 3.

Группы риска для дифференциальной диагностики муковисцидоза

| |
|--|
| I. Бронхолегочные нарушения |
| 1. Повторные и рецидивирующие пневмонии с затяжным течением, особенно двусторонние |
| 2. Бронхиальная астма, рефрактерная к традиционной терапии |
| 3. Рецидивирующие бронхиты, бронхоолиты, особенно с высевом <i>P. aeruginosa</i> |
| 4. Двусторонние бронхоэктазы |
| II. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта |
| 1. Синдром нарушенного кишечного всасывания неясного генеза |
| 2. Мекониевый илеус и его эквиваленты |
| 3. Гиперэхогенность кишечника плода |
| 4. Желтуха обструктивного типа у новорожденных с затяжным течением |
| 5. Цирроз печени |
| 6. Сахарный диабет |
| 7. Гастроэзофагеальный рефлюкс |
| 8. Выпадение прямой кишки |

| |
|--|
| III. Патология со стороны других органов |
| 1. Нарушение роста и развития 2. Задержка полового развития 3. Мужское бесплодие 4. Хронический синусит 5. Полипы носа 6. Синдром псевдо-Барттера |
| IV. Члены семей больных муковисцидозом |

Среди клинических проявлений, характерных для МВ, можно выделить высокоспецифичные и менее специфичные (табл. 4).

Таблица 4.

Клинические проявления, характерные для МВ

| Высокоспецифичные для МВ | Менее специфичные для МВ |
|--|---|
| <u>Желудочно-кишечные:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Мекониевый илеус • Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей | <u>Желудочно-кишечные:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Отставание физического развития • Гипопротеинемия • Дефицит жирорастворимых витаминов • СДИО (синдром дистальной интестинальной обструкции) • Ректальный пролапс • Билиарный цирроз • Портальная гипертензия • ЖКБ у детей без гемолитического синдрома • Первичный склерозирующий холангит • Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у взрослых • Рецидивирующий панкреатит |
| <u>Другое:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Синдром псевдо-Барттера • Врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков | <u>Другое:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Утолщение концевых фаланг • Остеопения/остеопороз в возрасте <40 лет • Нетипичный диабет |

В таблице 5 представлены особенности проявлений МВ в разные возрастные периоды. Знание этих особенностей помогает специалистам, наблюдающим пациента с теми или иными симптомами, включить МВ в перечень заболеваний для дифференциальной диагностики. Дети с мекониевым илеусом независимо от уровня ИРТ нуждаются в проведении потовой пробы.

**Клинические особенности проявлений муковисцидоза
в различные возрастные периоды**

| 0-2 года |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Плохая прибавка веса • Стеаторея • Рецидивирующие бронхиты/бронхиолиты • Мекониевый илеус • Ректальный пролапс • Гипопротеинемические отеки • Пневмония/эмпиема • Синдром псевдо-Барттера • Затяжная желтуха новорожденных • Повышенная кровоточивость, связанная с дефицитом витамина К |
| 3-16 лет |
| <ul style="list-style-type: none"> • Рецидивирующая инфекция органов дыхания или астма • Идиопатические бронхоэктазы • Стеаторея • Синуситы и назальный полипоз • Фокальный билиарный цирроз • Нарушение толерантности к углеводам • Хроническая интестинальная обструкция, инвагинация • Тепловой удар с гипонатриемией |
| Взрослые |
| <ul style="list-style-type: none"> • Азооспермия/двусторонняя атрезия семявыносящих протоков • Бронхоэктазы • Хронический синусит • Острый или хронический панкреатит • Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) • Фокальный билиарный цирроз • Портальная гипертензия • Холелитиаз • Нарушение толерантности к углеводам |

**Микробиология хронической респираторной инфекции
при муковисцидозе**

Хроническая инфекция нижних дыхательных путей (НДП) – ключевой признак у больных муковисцидозом (МВ). Она является ведущим фактором, определяющим тяжесть клинического течения и прогноз заболевания. При изучении микрофлоры НДП в различных возрастных группах детей, больных МВ, исследователями разных стран установлено, что основными возбудите-

лями инфекции легких у больных МВ являются *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *H. influenzae*. Показано, что в первые годы жизни у больных МВ доминирует золотистый стафилококк, а затем основным возбудителем становится синегнойная палочка. Хроническая стафилококковая, синегнойная или смешанная инфекция начинает диагностироваться у 25% детей уже в возрасте 1-4 лет, в возрасте 5-7 лет – у 50% больных, в возрасте 8-14 лет – у 65% и к 18 годам – у 80% больных МВ.

В последнее десятилетие очевидную клиническую значимость приобретают недостаточно изученные микроорганизмы – неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы (НФМО) – *Burkholderia cepacia complex* (Всс), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Achromobacter ruhlandii*, нетуберкулезные микобактерии, грибы рода *Aspergillus*. Согласно международным рекомендациям, о хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, может свидетельствовать идентификация патогена в течение двух и более раз за последние 6 месяцев. С практической точки зрения приемлемыми являются и критерии, предложенные Lee с соавт. в 2003 г., согласно которым обнаружение патогена более чем в 50% образцов мокроты или смывов в течение предшествующих 12 месяцев может трактоваться как хроническая инфекция.

Установлено, что в 2/3 случаев хроническая инфекция легких вызывается не монокультурой, а ассоциацией микроорганизмов, причем у госпитализированных больных, в отличие от амбулаторных больных, эти ассоциации представлены, как правило, не двумя, а тремя и более видами микроорганизмов. Таким образом, при анализе микрофлоры больных МВ можно утверждать, что с увеличением возраста у больных формируются постоянные очаги хронической легочной инфекции, основными возбудителями которой являются *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

Особенностью бактерий *P. aeruginosa*, *S. aureus* и Всс, *Achromobacter* spp. является устойчивость ко многим антибиотикам.

Инструментальные методы исследования дыхательного тракта при муковисцидозе

Наиболее эффективным и точным методом оценки структурных изменений легких при МВ является компьютерная томография (КТ) грудной полости. КТ грудной полости позволяет контролировать структурные изменения легких пациентов, страдающих муковисцидозом.

Бронхоэктазы можно обнаружить у большинства таких детей уже на первом году жизни (рис. 4, 5).

Второе по значимости структурное изменение – это воздушная ловушка, указывающая на поражение периферических отделов дыхательных путей. Такое изменение наблюдается у двух третей детей первого года жизни и может занимать до 40% объема легких пациентов, которым показана трансплантация.

Третье структурное изменение, которое можно обнаружить посредством КТ грудной полости, присутствующее у подавляющего большинства больных (80%) – слизистые пробки. Возникают они в результате нарушения мукоцилиарного клиренса, вызванного патологическими изменениями состава бронхиального секрета, высоким содержанием ДНК в слизи и нарушением работы мукоцилиарного клиренса.

Плановая КТ, минимум 1 раз в год позволяет оценить тяжесть и прогрессирование бронхолегочного процесса при муковисцидозе с более высокой точностью, чем спирография. Проведение КТ легких и пазух носа рекомендуется с 5 лет.

Метод рентгенографии грудной клетки не потерял своей актуальности, так как позволяет лучше выявлять структурные изменения легких, но не на ранних стадиях заболевания.

Информация, полученная при помощи спирографии, соответствует информации, полученной при помощи КТ, лишь в половине случаев.



Рис. 4. Типичная рентгенографическая картина легких при муковисцидозе.

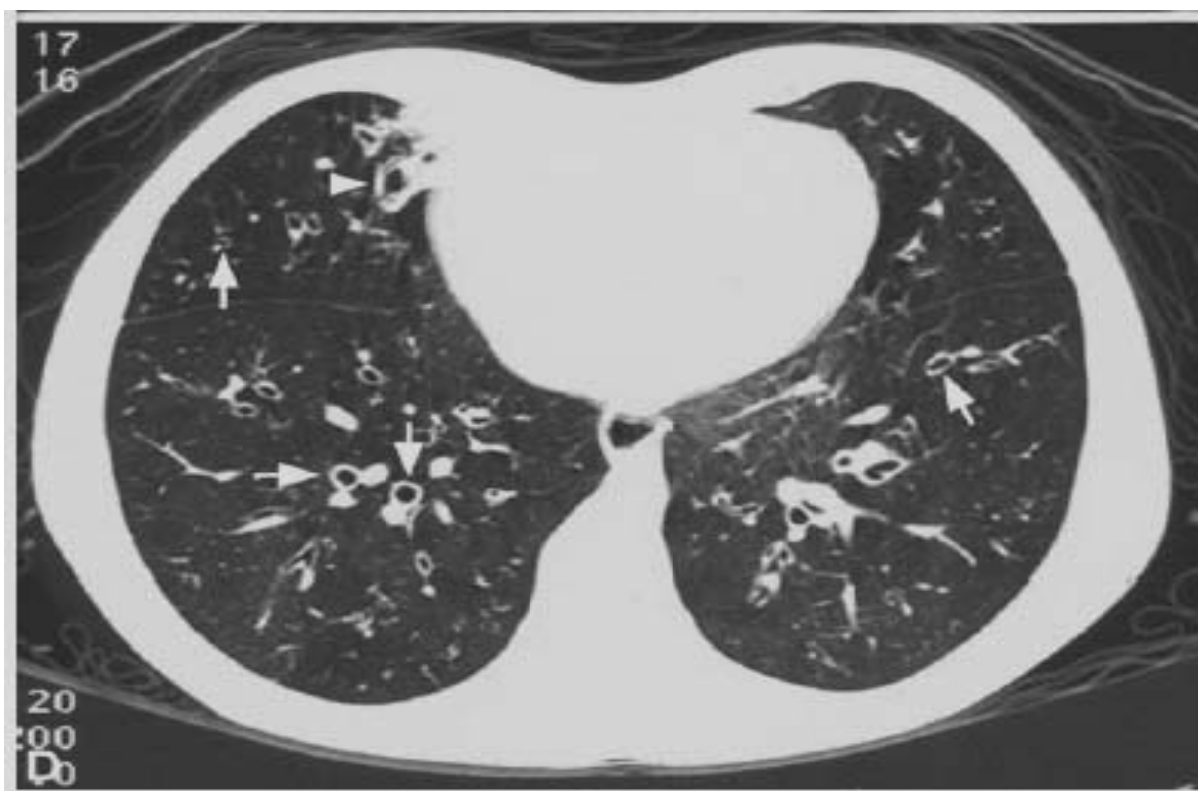


Рис. 5. Структурные изменения в легких при МВ на КТ высокого разрешения (стрелками указаны бронхоэктазы).

Принципы терапии больных муковисцидозом

Известно, что чем раньше начата терапия МВ, тем лучше прогноз заболевания и качество жизни больного. Терапия преследует три основные цели: уменьшение бронхиальной обструкции, борьба с инфекцией, поддержание нутритивного статуса.

Обязательными компонентами терапии первых лет жизни являются: диета и потребление адекватного количества соли, заместительная ферментотерапия препаратами ПЖ; витаминотерапия; гепатотропные препараты; муколитики и кинезиотерапия.

При появлении симптомов поражения легких и бронхиального дерева обязательными составляющими комплексного лечения больных МВ являются: антимикробная терапия; муко- и бронхолитическая терапия; физиотерапия или кинезитерапия.

Диета

Особенности диеты при МВ: повышение калорийности (на 50-90% по сравнению с теоретическими расчетами на фактическую массу тела, и на 50% по сравнению со здоровыми детьми соответствующего возраста и пола), высокое содержание белка, значительное повышение содержания жира. Потери жира происходят даже при оптимальной заместительной ферментной терапии и составляют до 10-20%, по сравнению с 5% и менее у здоровых лиц. Рекомендуется поступление минимум 40% от общего количества калорий из жира

и 20% калорий должны исходить из белка. Калорийность суточного рациона должна рассчитываться не на фактическую, а на должную массу тела. В повседневной практике можно пользоваться следующими средними ориентирами для расчета необходимых дополнительных калорий свыше рекомендуемых возрастных норм: 1-2-года - +200 ккал/сут, 3-5 лет - + 400 ккал/сут, 6-11 лет - + 600 ккал/сут, старше 12 лет - + 800-1000 ккал/сут.

Питание ребенка должно быть регулярным (6 раз в день даже для школьников, формула 3+3): основных (завтрак, обед, ужин) и 3 дополнительных перекуса (2-й завтрак, полдник, на ночь). Питание должно быть «плотным». Дополнительные приемы пищи (перекусы: 2-й завтрак, полдник, перед сном) обязательны; они состоят, как правило, из кисломолочных продуктов, творога, фруктов, выпечки и умеренного количества сладостей. При бронхолегочных обострениях, значительном отставании в весе для перекусов желательно использовать специализированные высокоэнергетические (гиперкалорийные смеси 1,5 ккал/мл и более).

Ферментная терапия

При муковисцидозе для заместительной терапии панкреатическими ферментами следует применять современные препараты в микросферической форме. На Российском фармацевтическом рынке имеются следующие микросферические препараты: панкреатин, минимикросферы кишечнорастворимые (Эбботт Продактс ГмбХ, Германия) 10 000, 25 000, 40 000 ЕД; микропланкетки Панцитрат 10 000 и 25 000 (Бофур Ипсен, Франция); Микразим 10000 и 25000 ЕД (АВВА РУС/СТИ-МЕД-СОРБ), Россия); Эрмиталь, выпускаемый в трех формах 10000 ЕД, 25000 ЕД и 36000 ЕД, (Грюненталь, Германия); микропланкетки Панзинорм 10 000 (КРКА, Словения); мини-планкетки Пангрол 10000ЕД, 25000ЕД (Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ, Германия). В международном исследовании 1993-1995г.г. по оценке эффективности, безопасности, влиянию на течение заболевания и качество жизни больных муковисцидозом препарата Креон было показано, что он в 2,5-3 раза эффективнее, чем таблетированные заместительные ферменты (Панзинорм, Мезим, Фестал и др.).

Расчет дозы панкреатических ферментов: новорожденным на каждые 120 мл питания (смесь или женское молоко) стартовая доза рассчитывается как 2500-3333 ЕД липазы (1/4 -1/3 капсулы препарата с активностью 10000 ЕД липазы в капсуле). Эти дозы соответствуют примерно 400-800 ЕД липазы на 1 г пищевых жиров.

Дети более старшего возраста и взрослые – стартовая доза составляет 10000-20000 ЕД липазы на один прием пищи (1-2 капсулы препарата с активностью 10000 ЕД липазы в капсуле) и половину дозы – на «перекус». В дальнейшем доза может повышаться до достижения необходимого клинического эффекта. Дозу следует определять в зависимости от выраженности симптомов заболевания, результатов контроля за стеатореей и поддержания адекватного нутритивного статуса. У большинства пациентов доза должна оставаться меньше или не превышать 10000 ЕД липазы/кг массы тела в сутки или 4000 ЕД липазы/г потребленного жира.

Выбор ферментного препарата

Последние годы практически все больные в РФ получают препараты Креон 10000 или Креон 25000, которые позволяют длительное время поддерживать нормальный физический статус пациентам (уровень доказательства А). Проведенное в 2008 году мультицентровое исследование по клинической эффективности и безопасности еще одного микросферического препарата панкреатина Микразим выявило, что он обладал высокой частотой (26%) серьезных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, потребовавших его отмены, и отсутствием эффективности еще у 14%. Поэтому Микразим не был рекомендован к широкому применению у больных муковисцидозом. Для микротаблетированного панкреатического фермента Эрми-таля имеется положительный опыт кратковременного (3 месяца) применения.

Профилактика и терапия поражений печени

Для профилактической терапии цирроза и с целью улучшения реологических свойств и пассажа желчи используют препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) - урсосан (ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чешская республика, капсулы по 250 мг) и урософальк (Д-р Фальк Фарма ГмбХ, Германия, суспензия – 5 мл, капсулы -250 мг). Суточная доза составляет от 10 до 30 мг на кг массы тела. Постоянно назначаются жирорастворимые витамины (А,Е,Д, К) (табл. 6).

Таблица 6.

Рекомендуемые дозы жирорастворимых витаминов и бета-каротина для больных муковисцидозом

| Витамины | Характеристика больных | Дозы |
|--------------|---|--|
| А | Все с ПН* | 4000-10 000 МЕ/сут 1 капля 3,44% р-ра = 5000 МЕ (1500 мкг) |
| Д | Все с ПН* | 800-10 000 МЕ/сут 1 капля Аквадетрим = 500 МЕ (12,5 мкг) |
| Е | Все: 0-6 мес 6-12 мес 1-4 года 4-10 лет Старше 10 лет | 25 МЕ/сут (18,4 мг) 50 МЕ/сут (36,8 мг) 100 МЕ/сут (73,5 мг) 100-200 МЕ/сут (73,5-147,1 мг) 200-400 МЕ/сут (147,1-294,1 мг) 1 капля 10% р-ра = 2 МЕ (1,47 мг) 1 капля 30% р-ра = 6,5 МЕ (4,8 мг) |
| К | Все с ПН* при патологии печени | 1 мг/сут – 10 мг/нед 10 мг/сут 1 таб. Викасола = 15 мг |
| Бета-каротин | Все с ПН* | 0,5 – 1 мг/кг/сут, макс. 50 мг/сут 1 капля Веторон-Е = 1 мг β-каротина |

*ПН – панкреатическая недостаточность

Ингаляционная терапия

При муковисцидозе применяют ингаляции бронхолитиков, муколитиков, при необходимости глюкокортикоиды и антибактериальные препараты. Выбор ингаляционного антибактериального средства определяется видом патогенного микроорганизма.

Схема ингаляций при хроническом гнойном обструктивном бронхите включает несколько этапов: 1-й этап – ингаляция бронхолитика, чтобы максимально увеличить просвет и стабилизировать бронхи для адекватной вентиляции легких и удаления мокроты из бронхиального дерева. 2-й этап – ингаляция муколитика (может выполняться сразу после ингаляции бронхолитика) для разжижения мокроты и более легкой эвакуации ее во время занятия. 3-й этап – непосредственное проведение кинезитерапии (комплекса дыхательных упражнений) с максимальным удалением мокроты из дыхательных путей. 4-й этап – ингаляция антибиотика через компрессионный ингалятор или порошка (назначается по показаниям). 5-й этап – ингаляция кортикостероидов (назначаются по показаниям).

Бронхолитики

Бронходилататоры из группы β_2 -агонистов короткого и длительного действия являются стандартным компонентом базисной терапии МВ. Частая потребность (более 3-4 раз в сутки) является признаком недостаточного контроля за заболеванием и диктует необходимость исключения бронхиальной астмы. При непереносимости ингаляционных антибиотиков назначают β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол, беродуал, сальгим, фенотерол) лучше через спейсер (у детей раннего возраста используется лицевая маска) или через небулайзер. При сохраняющихся эпизодах одышки в течение дня и пробуждениях в ночные и предутренние часы назначаются пролонгированные бронхолитики (салметерол, формотерол, теопек) с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) в составе комбинированных препаратов. Эффективность антихолинергических препаратов при МВ ипратропиума бромида не доказана в детском возрасте, тиотропиум – продолжает изучаться, доказательной базы нет.

Ингаляционные глюкокортикостероиды

При тяжелой бронхиальной обструкции и бронхиальной астме на фоне МВ препаратами базисной терапии являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Дозы ИГКС зависят от возраста и тяжести течения заболевания, могут использоваться длительно. Назначают такие препараты, как беклометазон, флутиказона пропионат, будесонид, флунизолитид. Если симптомы обострения не купируются, доза временно может быть удвоена. Побочное действие ингаляционных глюкокортикоидов по сравнению с пероральными минимально, оно может проявляться при длительном использовании в дозах более 1000–1500 мкг/сут. Суспензия будесонида для небулайзерной терапии у детей – один из наиболее изученных препаратов.

Муколитические средства

Повышение вязкости бронхиального секрета в респираторной системе играет ключевую роль в формировании хронического бронхолегочного воспалительного процесса у больных МВ. Большая часть изменений в легких может быть результатом воспаления, развивающегося вторично вследствие высвобождения нейтрофилами в дыхательных путях протеолитических ферментов. Жидкость, полученная при бронхоальвеолярном лаваже, содержит большое число нейтрофилов и повышенную концентрацию свободной нейтрофильной эластазы, ДНК и интерлейкина-8 уже в раннем возрасте. Препараты, обладающие муколитическим действием, разжижают секрет верхних и нижних дыхательных путей и тем самым снижают его вязкость. Целью муколитической терапии является нормализация вязкоэластических свойств секрета и оптимизация мукоцилиарного транспорта, который обеспечивает эвакуацию секрета из легких и придаточных пазух носа. Общим правилом муколитической терапии являются достаточная гидратация больного и обязательное проведение кинезитерапии. Одновременное применение препаратов, подавляющих кашель, противопоказано.

Препарат Пульмозим (дорназа альфа), генно-инженерный муколитик, имеет высокий уровень доказательности при терапии МВ (А) за счет выраженного комплексного воздействия, прежде всего муколитического. Дорназа альфа (Пульмозим) – препарат для ингаляций – является очищенным раствором рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы. Механизм его действия заключается в расщеплении молекул внеклеточной ДНК, которые накапливаются в бронхиальном секрете вследствие распада нейтрофилов, макрофагов и бактериальных клеток и повышают его вязкость. Применение дорназы альфа снижает вязкость секрета верхних и нижних дыхательных путей, и ее назначают **всем больным** со смешанной и респираторной формой МВ независимо от показаний функции внешнего дыхания и возраста, в т.ч. **пациентам без клинических проявлений болезни**. Одна доза препарата содержит 2,5 мг дорназы альфа, что соответствует содержимому 1 ампулы (2,5 мл неразведенного раствора, т.е. 2500 ЕД); принимается 1 раз/сут. У некоторых больных при тяжелом течении лучшего эффекта лечения можно добиться при применении суточной дозы препарата 2 раза/сут.

Растворы NaCl 3-7% при МВ широко используются в ингаляциях 2-3 раза в день в количестве 2-4 мл в зависимости от возраста. Стерильный раствор готовят в аптеке по рецептам, выписанным врачом. В 2015 году в России появился готовый к употреблению, содержащий разовые дозы, стерильный, не содержащий консервантов 7% раствор NaCl в сочетании с 0,1% гиалуроната натрия (или гиалуроновой кислоты) под названием Гианеб.

Маннитол - сухой порошок для ингаляций (браонхитол) - обладает осмотическим действием и задерживает жидкость в секрете, покрывающем слизистую оболочку бронхов. Маннитол является веществом с высокой молекулярной массой, препарат улучшает гидратацию дыхательных путей, способствуя диффузии внеклеточной жидкости.

Показана высокая достоверность эффективности и безопасности при использовании гипертонического раствора натрия хлорида и маннитола.

N-ацетилцистеин (АЦ) используется в клинической практике для снижения вязкости бронхиального и назального секретов, но в последние годы применение АЦ ограничено из-за высокого риска развития побочных эффектов и не рекомендуется в качестве ингаляционной терапии при муковисцидозе.

Ингаляционные антибактериальные препараты

Ингаляционная антибактериальная терапия (АБТ) назначается как самостоятельно, так и в комбинации с внутривенной и оральной антимикробной терапией. С учетом низких уровней антибиотиков в сыворотке крови при аэрозольном пути доставки препарата риск развития системных побочных эффектов ничтожен даже при длительном лечении и применении высоких доз (табл. 7).

Таблица 7.

Ингаляционная антибактериальная терапия

| Антибиотики, применяемые при высеве <i>B. cereacia complex</i>, <i>Achromobacter sp.</i> | | | |
|---|---------------------------------------|-----------|--|
| Цефтазидим | 3 г/сут 3 раза в день. | ингаляции | 10-14 дней, может быть пролонгирован |
| Меропенем | 3 г/сут 3 раза в день | ингаляции | 10-14 дней, может быть пролонгирован |
| Флуимуцил-антибиотик* | 125-250 - 500 мг х 2-3 раза в день | ингаляции | 10-14 дней |
| Антибиотики, применяемые при высеве <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | | | |
| цефтазидим | 3 г/сут 3 раза в день | ингаляции | 10-14 дней, может быть пролонгирован |
| Антибиотики, применяемые при высеве MRSA | | | |
| Ванкомицин | 4 мг/кг /сут 4 раза | ингаляции | 5 дней |
| Антибиотики, применяемые при <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | | | |
| Брамитоб (тобрамицин)* | 300 мг на ингаляцию 2 раза в день | ингаляции | Курс 28 дней – эрадикация 6 курсов в год – хроническая инфекция |
| Тобрамицин пудра (Тоби подхалер)* | 112 мг (4 капсулы) х 2 раза в сутки | порошок | Курс 28 дней – эрадикация 6 курсов в год – хроническая инфекция |
| Колистин (колиместат натрия)* | 500 тыс – 1-2 млн ЕД 2 раза в день | ингаляции | 3 месяца |

*Ингаляционные формы антибиотиков

Кинезитерапия, основной целью которой является очищение бронхиального дерева от вязкой мокроты, представляет собой малозатратный, но чрезвычайно важный и сложный компонент немедикаментозной терапии МВ. Является *обязательным компонентом* терапии больных МВ с рождения.

Антибактериальная химиотерапия

Больные муковисцидозом (МВ) представляют одну из самых тяжелых категорий пульмонологических больных и корректная антибактериальная терапия (АБТ) респираторной инфекции при МВ определяет прогноз заболевания.

Принципы АБТ

1. При проведении АБТ следует ориентироваться на чувствительность выделенного микроорганизма или ассоциации к антибиотикам. Антибактериальные средства против известного возбудителя (*Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* и др.) следует назначать с учетом известной чувствительности или положительного эффекта при терапии предшествующего обострения легочной инфекции. Обнаружение *in vitro* резистентности к антибактериальным препаратам не является основанием для изменения лечения у пациентов, в случае если получен ответ на проводимую терапию.

2. Следует назначать максимальные возрастные дозы препаратов или дозы, рекомендуемые для лечения МВ.

3. При обострении легочной инфекции предпочтительно использовать внутривенный путь доставки препарата.

4. Одновременное назначение препаратов для ингаляционного и внутривенного путей введения одной фармакологической группы не рекомендуется.

5. Для базисной терапии хронического микробно-воспалительного заболевания легких используется ингаляционная АБТ. Профилактическое применение ингаляционных антибиотиков рекомендуется после окончания курса внутривенной терапии.

6. АБТ необходимо сочетать с активной кинезитерапией.

7. Курс лечения составляет в среднем 14-21 день и более.

Показания для назначения антибиотиков

- с профилактической целью,
- для лечения обострений;
- для первичной эрадикации возбудителей,
- для лечения хронической инфекции,

Профилактическое назначение антибиотиков у детей с МВ против *Staphylococcus aureus* не используется. При острых респираторных инфекциях у пациентов с МВ и стафилококковой инфекцией для профилактики бактериальных осложнений назначаются амоксициллин, амоксициллин клавуланат,

цефалоспорины 2-3-го поколения, азитромицин. Если у пациента есть хроническая синегнойная инфекция, то для предотвращения ее обострения при возникновении острой респираторной инфекции рекомендуется назначать ципрофлоксацин.

Назначение антибиотиков при обострении бронхолегочного процесса

Выбор антибиотика для лечения обострения бронхолегочного процесса определяется видом микроорганизмов, выделяемых из бронхиального секрета больного МВ, и их чувствительностью к антибиотикам, тяжестью состояния.

Стафилококковая и гемофильная инфекции

При лечении обострения бронхолегочного процесса при МВ, вызванного *Staphylococcus aureus*, частота курсов антибиотикотерапии (продолжительностью 2 недели и более) у разных больных может варьировать от 1-2 в год до очень частых повторных курсов с короткими интервалами между ними. Чаще применяются противостафилококковые антибиотики для приема внутрь (оксациллин, цефалоспориновые антибиотики 1-2-го поколения, макролиды, котримоксазол, рифампицин) (табл. 8). При тяжелом обострении бронхолегочного процесса стафилококковой этиологии широко применяются цефалоспориновые антибиотики 1-2-го поколения парентерально. Хроническая стафилококковая инфекция лечится по правилам антибактериальной терапии при МВ.

Бактериальная инфекция, обусловленная *Haemophilus influenzae*, часто развивается на фоне вирусных респираторных инфекций у больных МВ. В связи с этим АБТ рекомендуется с профилактической целью при острых респираторных инфекциях у больных МВ, как у больных без признаков обострения бронхолегочного процесса, так и при его обострении. Длительность курса обычно составляет 14 дней. Реже, при сохранении признаков обострения бронхолегочного процесса и повторном высеве *Haemophilus influenzae*, рекомендуется проведение курса АБТ внутривенно (цефтриаксон и другие цефалоспориновые антибиотики).

Таблица 8.

Антибиотики, применяемые у больных МВ при высеве из бронхиального секрета *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*

| Антибиотик | Суточные дозы для детей | Суточные дозы для взрослых | Путь введения | Кратность приема в день |
|--|---|---|---------------|-------------------------|
| Амоксициллин/клавулановая кислота (расчет производится по амоксициллину) | 40-100 мг/кг | 1,5-2 г | Внутрь | 2-3 |
| Оксациллин | 100 мг/кг | 2 г | Внутрь | 4 |
| Доксициклин | Дети старше 8 лет с массой тела до 45 кг: 1-й день - 2,2 мг доксициклина/кг 2 раза в день, а затем 2,2-4,4 мг/кг в одной дозе или 1,1 - 2,2 мг/кг массы тела 2 раза в день Детям с массой тела более 45 кг (с 12 лет): доксициклин назначают как взрослым | 1-й день - 200 мг, затем 100 мг 1 раз в сутки | Внутрь | 1- 2 |
| Цефалексин | 25-50-100 мг/кг | | Внутрь | 3-4 |
| Цефаклор | 20-40 мг/кг До 1 года – 375 мг 1-7 лет - 500 мг >7 лет - 1,5 г | 1,5 г | Внутрь | 3 |
| Цефепим | 8 мг/кг 6 мес-1 год – 75 мг 1-4 года – 100 мг 5-10 лет – 200 мг 11-12 лет – 300 мг | 400 мг | Внутрь | 1-2 |
| Азитромицин | >6 мес – 10 мг/кг в день 15-25 кг – 200 мг 26-35 кг – 300 мг 36-45 кг – 400 мг | 500 мг | Внутрь | 1 Курс 7-10 дней |
| Кларитромицин | 15 мг/кг 1-2 года - 125 мг 3-6 лет - 250 мг 7-9 лет - 375 мг >10 лет - 500 мг | 1 г | Внутрь | 2 |
| Джозамицин* | 40-50 мг/кг | 1-3 г | Внутрь | 2-3 |
| Клиндамицин | 20-40 мг/кг | 1,8-2,4 г | Внутрь | 3-4 |

| | | | | |
|----------------------------------|---|--|------------------------------|-------|
| Цефоперазон\ сульбактам | Дети от 1 мес до 12 лет - 80 мг/кг по цефоперазону Для тяжелых инфекций - до 160 мг/кг | 2-4 г (максимально 8 г) | Внутривенно | 2 (4) |
| Ко-тримоксазол | 6-10 мг/кг по триметоприму До 5мес - 240 мг 6 мес-5 лет - 480 мг 6-12лет - 480-960 мг Старше 12 лет - 1920 мг при тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50% | 320 мг по триметоприму 1600 мг по сульфаметоксазолу | Внутрь | 2-3 |
| Рифампицин | 10-20 мг/кг | 0,6-1,2 г | Внутрь | 2-4 |
| Натрия фусидат | 40-60 мг/кг | 2,25 г | Внутрь | 3 |
| Хлорамфеникол | 50-100 мг/кг | 2-4 г | Внутрь | 3-4 |
| Флуклоксациллин | 100 мг/кг | 4-8 г | Внутривенно | 3-4 |
| Цефтриаксон | 50-80 мг/кг | 4 г | Внутривенно Внутримышечно | 1-2 |
| Цефуроксим Цефуроксим аксетил | 20-30 мг | 0,5-1 г | Внутрь | 2 |
| Цефуроксим натрия | 150-200 мг/кг | 3-9 г | Внутривенно | 3-4 |

*Джозамицин назначается только при стафилококковой инфекции.

Синегнойная инфекция

Большинство антибиотиков, применяемых для лечения синегнойной инфекции, вводятся обычно внутривенно (табл. 9). Внутривенная АБТ показана: при обострении бронхолегочного процесса; у больных без признаков обострения бронхолегочного процесса: при первых высевах из мокроты *Pseudomonas aeruginosa* с целью предупреждения развития хронической синегнойной инфекции (при отсутствии ингаляционных антисинегнойных антибиотиков); больным с хронической синегнойной инфекцией и рецидивирующими обострениями с целью предупреждения прогрессирования бронхолегочного процесса и снижения функции легких.

Правила терапии синегнойной инфекции:

1. Используют два антимикробными препарата через внутривенные периферические катетеры (реже - центральные катетеры или имплантируемые устройства для венозного доступа (Portacaths);

2. Препараты первой линии: цефалоспорины 3-4-го поколений (цефтазидим или цефепим) + аминогликозиды (АМГ) (тобрамицин или амикацин);

3. Препараты второй линии: карбапенемы (меропенем и др.) + АМГ (тобрамицин или амикацин);

4. Альтернативные комбинации: тобрамицин + пиперациллин / тазобактам или амикацин + тиенам;

5. Внутривенная комбинация двух β -лактамных антибиотиков (пиперациллин, цефтазидим, цефепим, азтреонам, имипенем, меропенем и др.) не рекомендуется;

6. Длительность лечения составляет 14-21 дней и более;

7. Для избежания кумулятивного эффекта рекомендуется контроль за нефротоксичным и ототоксичным действием АМГ. При использовании АМГ рекомендуется проводить определение их уровня в крови через 48 ч после первого введения. При применении высоких доз АМГ определение их концентрации в сыворотке крови необходимо повторять 1-2 раза в неделю.

Таблетированная антибиотикотерапия эффективна при применении ципрофлоксацин из группы фторхинолонов. Применение ципрофлоксацина (левофлоксацина) внутрь после курса внутривенной антибиотикотерапии позволяет улучшить и пролонгировать клинический эффект.

Таблица 9.

Антибиотики, применяемые у больных МВ при высеве из бронхиального секрета *Pseudomonas aeruginosa*

| Антибиотик | Доза в сутки для детей | Суточные дозы для взрослых | Путь введения | Число приемов в день |
|--------------------------------------|--|----------------------------|---------------|----------------------|
| Амикацин | 15-20 мг/кг | 700-1000 мг | Внутривенно | 1-2 |
| | Концентрация перед введением следующей дозы препарата <3 мг/л | | | |
| Гентамицин Тобрамицин | 10 мг/кг | 10 мг/кг | Внутривенно | 1-2 |
| | Пиковая концентрация в сыворотке крови через 1 ч после введения 3-4 дозы более 10 мг/л, минимальная (перед введением следующей дозы препарата) <1 мг/л | | | |
| Ципрофлоксацин | 15-40 мг/кг | 1,5-2,25 г | Внутрь | 2-3 |
| | 10 мг/кг | 800 мг | Внутривенно | 2 |
| Цефтазидим | 150-250 мг/кг | 6-9 г | Внутривенно | 2-3 |
| Цефепим | 100-150 мг/кг | 4-6 г | Внутривенно | 2-3 |
| Пиперациллин Тазобактам | 270-360 мг/кг | 13,5 г | Внутривенно | 3-4 |
| Тикарциллин\ Клавулановая кислота | 320-400 мг/кг | 9-18 г | Внутривенно | 4 |
| Цефоперазон\ Сульбактам | 150-200 мг/кг | 8 г | Внутривенно | 2 |
| Азлоциллин | 300 мг/кг | 15 г | Внутривенно | 3-4 |
| Азтреонам | 150-250 мг/кг | 8 г | Внутривенно | 4 |
| Имипенем\ Циластатин | 50-100 мг/кг в день по имипенему | 2-4 г | Внутривенно | 3-4 |
| Меропенем | 60-120 мг/кг | 3-6 г | Внутривенно | 3 |
| Коломицин | 50-75 тыс ЕД/кг | 6 млн ЕД | Внутривенно | 3 |

Назначение антибиотиков для первичной эрадикации

Выбор препарата и пути введения определяются состоянием больного и выраженностью обострения хронического бронхолегочного процесса. При повторных высевах - тактика ведения, как при первичном высеве. Лечение максимально эффективно при его проведении в течение 4 недель после выявления *Pseudomonas aeruginosa*. С целью эрадикации используют 3 курса тобрамицина (28 дней) с перерывом 1 месяц в ингаляциях или сочетание ингаляционного колестилина в течение 3 месяцев (уровень доказательства В) и ципрофлоксацина в таблетках. Последний является препаратом выбора в раннем возрасте и при непереносимости тобрамицина.

Рекомендуется использование раствора для ингаляций (Брамитоб, 300мг\4мл) в суточной дозе 600 мг или, при условии возможности обеспечения пациентом эффективного инспираторного потока более 30 л/мин, препарата Тоби Подхалер. Добавление системного антибиотика внутривенно целесообразно при недостаточно отработанной технике ингаляций у маленьких детей. В случае неудачи эрадикационной терапии должна быть предпринята вторая попытка лечения с использованием ингаляционных и/или пероральных или системных внутривенных антибиотиков.

Назначение антибиотиков для лечения хронической инфекции (контроль за инфекцией)

Для базисной терапии хронической синегнойной инфекции используют ингаляционные антибактериальные препараты. Применяется длительное профилактическое ежеквартальное внутривенное введение антибиотиков, активных против *Pseudomonas aeruginosa* и других возбудителей при частом обострении хронического бронхолегочного процесса, снижении функции легких курсом 2 недели и больше. При этом следует учитывать угрозу селекции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

Противовоспалительная терапия

Наибольшее влияние на продолжительность жизни больных муковисцидозом оказывают инфекционные осложнения со стороны органов дыхания. Характерной особенностью легочной болезни при муковисцидозе (МВ) является бурная воспалительная реакция, сопровождающаяся повышенной продукцией провоспалительных цитокинов и выраженной нейтрофильной инфильтрацией. В связи с этим противовоспалительная терапия приобретает при МВ все более широкое распространение, хотя применение противовоспалительных препаратов при хронической синегнойной инфекции до сих пор дискутируется. Чаще всего в качестве противовоспалительных препаратов применяются:

- макролидные антибиотики (азитромицин или кларитромицин),
- нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен) и

- системные и ингаляционные кортикостероиды.

При этом активно анализируются противовоспалительные эффекты различных препаратов, применяемых для терапии данной категории больных, и ведутся поиски новых альтернативных лекарственных средств.

Фармакогенетическая терапия

Препараты, действие которых направлено на восстановление функции белка *CFTR*, называются *CFTR*-модуляторами и делятся на группы:

- Корректоры *CFTR*: цель – увеличить количество и доставку белка *CFTR* к поверхности клетки.
- Потенциаторы *CFTR*: цель – увеличить активность ионного канала *CFTR*, расположенного на поверхности клетки.
- Комбинированные препараты со свойствами модуляторов и потенциаторов.
- Вещества, способствующие «прочитыванию» стоп-кодонов *CFTR*-mRNA и предотвращению преждевременной терминации синтеза молекулы белка, используются при лечении пациентов, имеющих нонсенс-мутации (мутации I класса).

В связи с многообразием мутаций гена *CFTR* и различными их последствиями разработка этиотропной и патогенетической терапии, направленной на восстановление функции гена, изначально была сложной задачей и шла по нескольким направлениям:

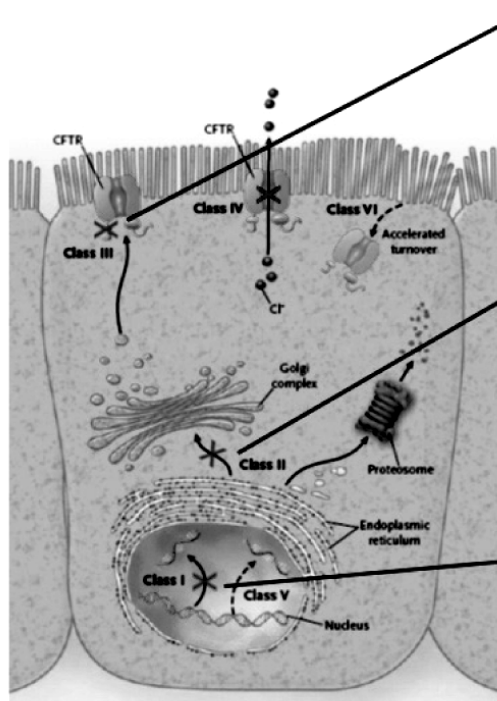
1. Препараты для носителей мутаций класса I.
2. Препараты для носителей мутаций класса II и наиболее часто встречающейся мутации F508 del.
3. Препараты для носителей «мягких» мутаций.
4. Препараты, работающие при всех классах мутаций.

Продолжаются клинические исследования (3-я фаза) по оценке эффективности терапии, направленной на восстановление функции белка при мутациях класса I (Аталурен (PTC124)). Успеха уже удалось добиться при разработке препаратов, направленных на коррекцию последствий определенного вида мутаций II-V классов – потенциаторов и корректоров. Мишенью потенциаторов являются молекулы мутантного белка *CFTR*, располагающиеся в апикальной мембране. Действие потенциаторов направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком *CFTR* (мутации III-IV классов). Первым препаратом стал Ивакафтор (Калидеко, VX-770) компании Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Препарат получил одобрение для лечения детей, больных МВ, старше 2 лет и взрослых, имеющих одну из 10 мутаций: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R или R117H. Корректоры – лекарственные средства, позволяющие мутантному белку *CFTR* пройти через систему внутриклеточного контроля качества и занять правильное расположение на апикальной мембране (мутации II класса) – 4-фенилбутират/генистен; VX-809. Для терапии пациентов со II классом мутаций (генотип F508del/F508del) разработан комбини-

рованный (корректор + потенциатор) препарат Оркамби (V809 и V770), он показан пациентам старше 6 лет. Идут исследования по снижению возрастных ограничений.

Таким образом, разработанные препараты стали новым шагом в терапии МВ и увеличении качества и продолжительности жизни больных. Исследования в области этиопатогенетической фармакотерапии МВ продолжаются.

CFTR - модуляторы



Rowe SM et al., *New Engl J Med* 2005

Потенциаторы – мишенью данных препаратов являются молекулы мутантного белка CFTR, располагающиеся в апикальной мембране. Действие потенциаторов направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком CFTR (мутации III-IV классов) - Генистин; Калидеко (VX-770).

Корректоры – лекарственные средства, позволяющие мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране (мутации II класса) - 4-фенилбутират/генистин; аналог силденафила-KM11060; куркумин; VX-809.

Вещества, способствующие **«прочитыванию» стоп-кодонов** в CFTR-mRNA и предотвращению преждевременной терминации синтеза молекулы белка, используются при лечении пациентов, имеющих нонсенс-мутации (мутации I класса). – Аталурен (PTC124).

Рис.6. CFTR – модуляторы.

Организация медицинской помощи больным муковисцидозом

Дети с муковисцидозом должны наблюдаться в специализированных центрах (отделениях). Структура педиатрического и взрослого центров имеют много общих характеристик. Однако, поскольку здоровье детей и подростков продолжает улучшаться, основная роль педиатрической помощи заключается в оказании амбулаторной помощи пациентам и профилактике прогрессирования болезни. Смертность при МВ наблюдается в основном у взрослых. Служба помощи взрослым должна учитывать возросшие требования к стационарному обеспечению лечения, но при этом обеспечивать потребности в амбулаторном обслуживании пациентов. Однако достижения в диагностике и терапии муковисцидоза в детском возрасте демонстрируют необходимость организации качественной амбулаторной помощи и динамического наблюдения за больными.

Показания к стационарному лечению детей с муковисцидозом:

1. Тяжелое обострение бронхолегочного процесса с признаками ДН;
2. Легочное кровотечение, кровохарканье некупирующееся;
3. Пневмоторакс;
4. Кровотечение из варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода, ВРВ верхних отделов желудка;
5. Признаки кишечной непроходимости;
6. Синдром потери солей (псевдо-Барттера синдром – гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз) тяжелой степени, требующий круглосуточного мониторинга электролитов, внутривенного введения электролитов;
7. Необходимость проведения плановой или, при развитии нетяжелого обострения, внутривенной антибактериальной терапии при отсутствии возможности проведения ее в условиях дневного стационара или стационара на дому;
8. Необходимость планового оперативного вмешательства;
9. Установка венозных портов, гастростомы. Необходимость оперативного лечения осложнений муковисцидоза (полипотомиа, радикальная гайморотомия, спленэктомия, склерозирование вен пищевода и т.д.);
10. Острый панкреатит и обострение хронического;
11. Трансплантация легких, печени;
12. Терминальная фаза муковисцидоза;
13. Другие, не связанные с муковисцидозом жизнеугрожающие состояния.

Организация динамического наблюдения за больными муковисцидозом

В центре МВ должно быть организовано амбулаторное динамическое наблюдение больного в виде активного диспансерного наблюдения по схеме:

дети до 3-х месяцев каждые 2 недели 3-6 мес. – 1 раз в мес.
6-12 мес. – 1 раз в 2 мес.
после 12 мес. ежеквартально, при необходимости чаще (табл. 10).

Схема амбулаторного ведения больных муковисцидозом старше 1 года

| Вид обследования | Плановый визит (каждые 3 мес.) | Каждые 6 месяцев | Ежегодно |
|--|--------------------------------|------------------|----------|
| Жалобы, анамнез | + | | |
| Антропометрия с оценкой по процентильным рядам и динамикой | + | | |
| Клинический осмотр | + | | |
| Спирометрия*** | + | | |
| Пульсоксиметрия | + | | |
| ОАК | + | | |
| Биохимический анализ крови*** | | + | |
| 25 ОН D3 | | + | |
| ОГТТ, суточное мониторирование гликемии*** | | | + |
| Микробиологический анализ мокроты | + | | |
| Копрология | + | | |
| Эластаза-1 кала * | | | + |
| ЭКГ, ЭХО- КГ | | | + |
| Бодиплетизмография*** | | | + |
| УЗИ органов брюшной полости, доплерография | | | + |
| Рентгенография органов грудной клетки | | | + |
| КТ органов грудной клетки (с 5 лет или по показаниям) | | | + |
| КТ пазух носа (с 5 лет) | | | + |
| Остеоденситометрия*** | | | + |
| Консультация ЛОР | | +** | |
| Консультация диетолога | + | | |
| Консультация психолога | + | | |
| Контроль навыков кинезитерапии и использования дыхательных тренажеров и приборов | + | | |
| Консультация гастроэнтеролога | | + | |
| Рекомендации по лекарственному обеспечению, внесение изменений в региональный реестр по лекарственному обеспечению | + | | |
| Годовой эпикриз (выписка для МСЭ) с рекомендациями и планом наблюдения на год | | | + |
| Подписание информированного согласия и внесение данных больного в национальный регистр | | | + |

Примечание.

* Для пациентов с нормальным уровнем эластазы, т.е. сохранной функцией поджелудочной железы (МКБ 10 – E.84.0).

** При наличии полисинусита и полипов носа – ежеквартально

*** В отдельных возрастных группах с учетом возраста, особенности приведены в соответствующих главах консенсуса

Профилактика перекрестной инфекции при муковисцидозе

Учитывая столь высокую чувствительность к колонизации микроорганизмами и дальнейшее развитие хронической инфекции легочной ткани больных МВ, а также то, что основные возбудители (*P. aeruginosa*, *S. aureus*, *B. cereus*) распространены в любом объекте внешней среды, всем больным МВ необходимо находиться в такой внешней среде, которая может подвергаться постоянной дезинфекции и дезактивации. Больные МВ должны быть ограничены в общении с большими контингентами людей в связи с тем, что 40% из них являются носителями золотистого стафилококка, а 10-20% – синегнойной палочки.

Организация амбулаторной и стационарной помощи

Прием пациентов не должен осуществляться в поликлиниках, где находятся одновременно другие пациенты. Пациенты должны быть разделены на потоки в зависимости от микрофлоры дыхательного тракта. Перед приемом пациенты должны сдать анализ мокроты (мазок из зева) на микробиологическое исследование. Пациенты с грамположительной флорой приходят на амбулаторный прием в разные с пациентами с грамотрицательной флорой, прежде всего *P. aeruginosa*, дни. Пациенты не должны контактировать в зонах ожидания, как, например, в регистратуре, палатах, отделениях аптеки и рентгенологии. После приема каждого пациента проводится обработка поверхностей мебели, приборов и дверных ручек. Пациенты обеспечиваются одноразовыми масками, бахилами.

Прием пациентов с резистентной грамотрицательной (*B. cereus* complex, *Achromobacter* spp. и др.) и грамположительной флорой (MRSA) ведется в отдельном от амбулаторного центра помещении строго по расписанию. Врачи должны быть обеспечены одноразовыми халатами, масками, перчатками. Во время пребывания в больнице пациенты не должны пользоваться одной комнатой, ванной или туалетом и не должны контактировать в зонах ожидания, например в регистратуре, палатах, отделениях аптеки и рентгенологии.

При организации стационарного лечения необходимо знать микробиологический статус больных (возбудителей хронической инфекции) и в соответствии с ним помещать их в одноместные палаты или боксы для пациентов с грамположительной или грамотрицательной флорой. Не должно допускаться размещение больных МВ в палаты, где лежат пациенты с хронической инфекцией легких, вызванной возбудителями разных видов. В этом случае возможно заражение больных друг от друга и развитие смешанной инфекции, которая имеет более тяжелое клиническое течение, чем моноинфекция. Размещение в боксы, оснащенные средствами и приборами для дезинфекции рук и воздуха с индивидуальным санузлом и душем, является приоритетным и обеспечивает профилактику инфицирования больных. Больные с резистентной патогенной флорой размещаются в боксы, удаленные территориально от других боксов.

Врачи должны быть обеспечены одноразовыми халатами, масками, перчатками, должен быть обеспечен доступ к средствам дезинфекции рук и приборов. Одним из важнейших условий более благоприятного течения основного заболевания являются его ранняя диагностика и проведение мероприятий, направленных на как можно более позднюю колонизацию легочной ткани возбудителями, вызывающими хроническую инфекцию. Выполнение условий, перечисленных выше, может способствовать увеличению продолжительности жизни больных МВ.

Контроль микрофлоры дыхательного тракта пациентов с муковисцидозом

Посев мокроты следует проводить не реже 1 раза в 3 месяца. Данные посева необходимо иметь перед приемом специалиста. Качественный ответ по микробиологическому мониторингу мокроты у пациента можно получить лишь в специализированной лаборатории, имеющей опыт работы с материалом больных муковисцидозом.

Все центры МВ должны иметь ясную политику предупреждения и контроля инфекции; оснащение должно обеспечивать надлежащую изоляцию пациентов во избежание перекрестной инфекции.

Таким образом, на основе единых подходов к диагностике заболевания, терапии можно значительно повысить эффективность и увеличить продолжительность и качество жизни больных.

Рекомендуемая литература

1. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (координаторы Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И.). М., 2016. 204 с.
2. Муковисцидоз. /под ред. Н.И.Капранова, Н.Ю. Каширской. М.: Медпрактика-М, 2014. 672 с.
3. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. /В кн.: Хронические заболевания легких у детей. /под ред. Н.Н.Розиновой, Ю.Л.Мизерницкого. М.: Практика, 2011. Гл.6. С.94-107.

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ

Лев Н.С.

Понятие интерстициальных болезней легких объединяет гетерогенную группу заболеваний, при которых первично поражается интерстиций, альвеолы и периальвеолярные ткани. Интерстициальные болезни легких характеризуются рестриктивными нарушениями, прогрессирующей дыхательной недостаточностью, рентгенологическими признаками двусторонней диссеминации.

Известно более 200 заболеваний, имеющих признаки интерстициальных болезней легких. Однако в МКБ X нет единой рубрики, объединяющей эти заболевания, и они представлены в различных подклассах и даже классах.

В литературе широко встречаются различные термины, обозначающие эти заболевания: «диффузные паренхиматозные заболевания легких», «диссеминированные заболевания легких», «гранулематозные болезни легких», «интерстициальный легочный фиброз».

Интерстициальные болезни легких условно разделяют на заболевания с известной этиологией (к ним относится гиперсенситивный пневмонит или экзогенный аллергический альвеолит, токсические и лекарственные альвеолиты) и заболевания с неустановленным этиологическим фактором (идиопатические интерстициальные пневмонии, саркоидоз, различные васкулиты). Кроме этого выделяют, так называемые, вторичные интерстициальные болезни легких, развивающиеся при системных поражениях соединительной ткани, тяжелых заболеваниях нервной, эндокринной систем, желудочно-кишечного тракта и др.

В 2004 году Европейским респираторным обществом (ERS) была сформирована Целевая группа по изучению хронических интерстициальных легочных заболеваний у иммунокомпетентных детей. Создание этой группы клиницистов и исследователей было связано с тем, что интерстициальные болезни легких (ИБЛ) в детском возрасте существенно отличаются от таковых у взрослых. Некоторые ИБЛ взрослых не встречаются у детей, например, идиопатический фиброзирующий альвеолит (обычная интерстициальная пневмония), которым страдают люди старше 50 лет. Вместе с тем, целый ряд ИБЛ наблюдается как у взрослых, так и у детей (идиопатические интерстициальные пневмонии: неспецифическая интерстициальная пневмония, острая интерстициальная пневмония – синдром Хамана-Рича). Существуют также формы ИБЛ, которые диагностируются исключительно у детей раннего возраста, в том числе новорожденных. К ним относятся: легочный гликогеноз (инфантильный сотовый интерстициальный пневмонит); нейроэндокринные гиперплазии; различные нарушения, связанные с генетическими обусловленными дефектами сурфактанта. На основании проведенных в последние годы наблюдений, самое большое из которых касалось наблюдения за 378 детьми до 2 лет с ИБЛ, была создана отдельная классификация ИБЛ у новорожденных и детей младшего возраста.

Эпидемиология

ИБЛ у детей встречаются крайне редко. В США и Канаде за 5-летний период (с 1999 по 2004 г.) диагноз ИБЛ, подтвержденный биопсией, был установлен 187 больным в возрасте до 2 лет, из них у 68% болезнь соответствовала классификационной категории «ИЗЛ, превалирующие у младенцев».

Патофизиология

Несмотря на полиморфизм клинических и морфологических вариантов интерстициальных болезней легких, большинство из них начинается с достаточно стереотипных изменений легочного интерстиция в виде воспалительной инфильтрации различной степени выраженности, продуктивного альвеолита, в последующем формируется фиброз, темпы прогрессирования которого могут быть различными.

Воспаление, заживление раны и фиброз являются единым патофизиологическим механизмом, вовлекающим различные типы клеток и взаимодействий между ними, таких как адгезия, миграция, пролиферация, апоптоз, а также широкий спектр растворимых клеточных медиаторов, молекул внеклеточного матрикса и сигнальных медиаторов. Течение интерстициальных заболеваний легких у детей осложнено тем, что патофизиологические процессы протекают в развивающемся органе.

Считается, что большинство интерстициальных заболеваний легких, как у взрослых, так и у детей, возникает после какого-либо повреждающего действия на дистальные отделы дыхательных путей (будь то экспозиция органической и неорганической пыли, инфекционные агенты или, возможно, аутоиммунные реакции).

Практически все типы воспалительных клеток, включая, эозинофилы, тучные клетки, нейтрофилы, альвеолярные макрофаги задействованы в формировании патофизиологических реакций при интерстициальных заболеваниях легких, описана их способность к взаимодействию с фибробластами и другими паренхимальными клетками.

Согласно современным представлениям, фибробласты, которые в норме находятся в тонких интерстициальных пространствах между альвеолами и окружают дистальные воздухопроводящие пути, активируются под действием различных медиаторов и перемещаются в область повреждения и воспаления в легочной ткани, где они пролиферируют и создают коллагеновый матрикс. Известно, что фибробласты продуцируют различные протеазы, такие как урокиназа и коллагеназа (которые разрушают матрикс), и ингибиторы матриксного разложения, такие как тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMPs). Продуцируя цитокины и хемокины (интерлейкин (IL)-6, IL-8, ростовой фактора кератиноцитов (KGF)), фибробласты в свою очередь подают сигналы клеткам, участвующим в воспалении, эндотелиальным клеткам и альвеолоцитам II-го типа, активируют или регулируют другие клеточные события, которые также могут приводить к повреждению ткани.

В большинстве интерстициальных болезней легких отмечена пролиферация альвеолоцитов II-го типа и их миграция в очаг повреждения. Эти процессы считаются ключевыми событиями в запуске фиброобразования. *Фиброзное ремоделирование* является главным патофизиологическим механизмом при интерстициальных болезнях легких. Структуры легкого могут приобретать фиброзные перегородки между расширенными воздушными пространствами, что и получило название «сотового» легкого – конечной стадии интерстициального заболевания.

Известно, что интенсивность процессов воспаления и фиброобразования генетически обусловлены. Предполагается наличие генетической предрасположенности к развитию избыточного фиброобразования в легких в ответ на неспецифическое повреждение эпителия и, следовательно, к развитию диффузных заболеваний легких.

Прогноз ИБЛ в большей степени зависит от аномальной реакции заживления, чем от повреждений, индуцированных воспалением. Нарушение взаимодействий между альвеолярными эпителиальными клетками и мезенхимальными клетками является детерминирующим моментом для запуска патологического процесса. Важен баланс Т-хелперов-1 и Т-хелперов-2, цитокинов и хемокинов при интерстициальных болезнях легких.

У пациентов с интерстициальными болезнями легких установлены усиление экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли-альфа. Имеются данные о связи интерстициальных заболеваний легких и, в том числе у детей, с полиморфными мутациями генов сурфактантных белков С, В.

Отметим, что молекулярно-биологические исследования при интерстициальных болезнях легких перспективны по следующим направлениям: поиск врожденных мутаций, обуславливающих формирование интерстициальных болезней; доказательство усиления экспрессии генов, определяющих интенсивность фибропролиферативных процессов; а также, супрессии или удаления генов, сдерживающих эти процессы.

Понимание генетического контроля реакций повреждения, воспаления и фиброза может способствовать значительному успеху в борьбе с интерстициальными болезнями легких.

Клиническая картина интерстициальных болезней легких

При всем разнообразии клинических форм ИБЛ, для них характерны общие **клинические симптомы**, при наличии которых необходимо дифференцировать интерстициальную болезнь легких.

Вместе с тем, нередко от начала заболевания до определения окончательного диагноза проходят месяцы, и даже годы. У детей респираторные симптомы могут быть нечеткими и длительное время расцениваться как проявления других заболеваний. Болезнь часто начинается исподволь. Порой клинические симптомы вовсе отсутствуют при наличии рентгенологической симптоматики.

Основным клиническим проявлением заболевания является **дыхательная недостаточность**. **Одышка** – главный симптом практически всех интерстициальных болезней легких является наиболее ранним признаком болезни. Одышка, которая вначале возникает при физической нагрузке, имеет неуклонно прогрессирующий характер. У некоторых больных одышка сопровождается свистящим дыханием. Эти проявления заболевания ошибочно могут быть приняты за бронхиальную астму.

У больных с интерстициальными болезнями легких, как правило, отмечается **кашель**, обычно непродуктивный или со скудной слизистой мокротой.

Цианоз менее постоянный и более поздний признак болезни, возникает или усиливается при физической нагрузке, у маленьких детей при кормлении.

В процессе болезни формируются **внелегочные признаки ИБЛ**: значительное похудание детей, отставание в росте.

Частым и прогностически неблагоприятным признаком интерстициальных болезней легких, как у взрослых больных, так и у детей, является утолщение концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», ногти в форме «часовых стекол» («пальцы Гиппократ»). С большим постоянством наблюдаются различные деформации грудной клетки.

Физикальные изменения со стороны легких достаточно характерны. При аускультации легких у больных прослушиваются нежные крепитирующие, так называемые, «целлофановые» хрипы.

Отмечается несоответствие выраженной одышки относительно небольшим физикальным изменениям в легких. Это один из важнейших дифференциально-диагностических признаков, позволяющих клинически отличить интерстициальные болезни легких от других хронических заболеваний бронхолегочной системы.

Важное диагностическое значение при интерстициальных болезнях легких имеют **функциональные исследования внешнего дыхания**. При этом обнаруживается преимущественно рестриктивный тип вентиляционных нарушений: снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и остаточной емкости легких (ОЕЛ). Вместе с тем, по нашим наблюдениям, рестриктивные нарушения у детей нередко сочетаются с обструктивными изменениями.

С большим постоянством у больных определяется артериальная гипоксемия, выявляемая на ранних этапах заболевания лишь при физической нагрузке, а по мере прогрессирования процесса регистрируется и в покое. Гипоксемия сопровождается гипокапнией, отражающей особенности дыхательного паттерна больных – частого поверхностного дыхания. Гиперкапния появляется в далеко зашедших стадиях болезни. Основным механизмом гипоксемии является вентиляционно-перфузионный дисбаланс, снижение диффузионной способности легких.

Рентгенологические методы обследования грудной клетки являются важнейшими диагностическими методами при интерстициальных болезнях легких. Все большее значение приобретает компьютерная томография высокого разрешения.

Следует подчеркнуть, что различные нозологические формы ИБЛ имеют свои отличительные рентгенологические и томографические особенности. Од-

нако им присущи общие признаки. Так при всех формах ИБЛ на ранних стадиях болезни выявляется преимущественно усиление и деформация легочного рисунка, понижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», мелкоочаговые тени. По мере прогрессирования процесса деформация легочного рисунка становится более выраженной, выявляются признаки интерстициального фиброза, полостные образования, формируется картина «сотового легкого».

Наиболее точная диагностика большинства ИБЛ возможна на основе оценки **биопсийного материала** легких. Биопсия легких считается в настоящее время «золотым» стандартом в диагностике ИБЛ, позволяющим не только установить диагноз, но и предсказать прогноз заболевания, возможный ответ на терапию.

Несмотря на неоспоримую ценность исследования, биопсия показана и возможна далеко не во всех случаях. По данным крупных медицинских центров, биопсия легких проводится только у 11-12% больных с интерстициальными болезнями легких.

Следует подчеркнуть, что интерстициальные болезни легких у детей старше 2 лет характеризуются многообразием нозологических форм.

Гиперсенситивный пневмонит

Среди интерстициальных болезней легких у детей существенное клиническое значение имеет гиперсенситивный пневмонит (ГП).

В литературе встречаются и другие названия этой патологии: «экзогенный аллергический альвеолит», «ингаляционные пневмопатии», «диффузная интерстициальная пневмония», «интерстициальный гранулематозный пневмонит» и др.

Заболевание известно с начала XVIII века, когда Рамазини описал ставшее теперь классическим «легкое фермера».

Кэмпбелл в 1932 г. диагностировал это заболевание у 5 фермеров, работавших с заплесневевшим хлебом, назвав болезнь «гиперчувствительным пневмонитом».

В МКБ-10 под кодами J.67-J.67.9 представлены различные формы - гиперсенситивного пневмонита в зависимости от этиологического фактора.

Определение

Гиперсенситивный пневмонит (гиперчувствительный пневмонит, экзогенный аллергический альвеолит) (ГП) (J67) – интерстициальное заболевание легких, характеризующееся иммунологически-индуцированным воспалением легочной паренхимы, при котором в процесс вовлекаются стенки альвеол и дыхательных путей вследствие неоднократного вдыхания разнообразной органической пыли и других веществ.

Эпидемиология гиперсенситивного пневмонита

Распространенность ГП остается неуточненной в связи с трудностями диагностики. В разных странах распространенность варьирует в зависимости

от особенностей промышленного и сельского хозяйства, региона, климата, экологического окружения. По международным данным, ГП возникает у 0,5-19,0% лиц, подвергшихся воздействию аллергенов. В Великобритании количество больных ГП варьирует от 420 до 3000, Франции – 4370, Финляндии – 1400-1700 на 100000 человек, подвергшихся риску воздействия аллергенов. В Российской Федерации данные по распространенности ГП отсутствуют.

Этиология и патогенез гиперсенситивного пневмонита

Большинство форм ГП рассматриваются как профессиональная патология. Вместе с тем, в последние годы многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о возможности заболевания ГП не только под воздействием промышленных факторов, но и в результате загрязнения окружающей среды – воздуха, воды, почвы, а также в связи с домашней экологией. Наиболее важными из неблагоприятных факторов домашней среды считаются термофильные актиномицеты и антигены птиц.

Термофильные актиномицеты - бактерии размером менее 1 мкм, обладающие морфологическими свойствами грибов. Они широко встречаются в почве, компосте, воде, в кондиционерах. Наиболее частыми видами термофильных актиномицет, ассоциированными с ГП, являются *Microspolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Thermoactinomyces viridis*, *Thermoactinomyces saccharis*, *Thermoactinomyces candidum*. Эти микроорганизмы размножаются при температуре 50-60°C, т.е. в тех условиях, которые достигаются в отопительных системах или при гниении органического материала.

Птичьи антигены представлены в основном сывороточными белками - гамма-глобулином, альбумином. Эти белки содержатся в экскрементах, секретах кожных желез голубей, попугаев, индюшек, канареек и других птиц. Среди грибковых антигенов при ГП наибольшее значение имеет *Aspergillus* spp. *Aspergillus fumigatus* может стать причиной развития альвеолита у городских жителей, так как является частым обитателем сырых непроветриваемых теплых помещений.

У детей ГП возникает обычно именно из-за контакта с различными аллергенами домашнего окружения. В частности, заболевание связывают с проживанием ребенка в сырых помещениях, тесным контактом с домашними животными и птицами.

Различная по характеру пыль с размером частиц менее 5 мкм, достигающая альвеол, при повторяющихся ингаляциях вызывает сенсibilизацию и последующую диффузную инфильтрацию легочной паренхимы клетками воспаления.

Необходимым этиологическим фактором развития ГП является ингаляция антигена определенных размеров в достаточной дозе и в течение определенного времени, чтобы произошла фиксация антигена в мелких дыхательных путях и альвеолах. Большинство людей, подвергшихся экспозиции антигена, не заболевают ГП, что предполагает, кроме внешних факторов, участие в развитии заболевания и эндогенных факторов, которые пока изучены недостаточно полно, в том числе генетических факторов и особенностей иммунного ответа.

ГП справедливо считается иммунопатологическим заболеванием, в развитии которого ведущая роль принадлежит аллергическим реакциям 3-го и 4-го типов (по классификации Р.Е. Gell, R.R.Coomb, 1968).

Иммунокомплексные реакции (3-й тип) имеют основное значение на ранних этапах развития ГП. Образование иммунных комплексов (ИК) происходит *in situ* в интерстиции при взаимодействии ингалируемого антигена и IgG. Локальная депозиция ИК вызывает острое повреждение интерстиция и альвеол, характеризующееся нейтрофильным альвеолитом и повышением сосудистой проницаемости. ИК ведут к активации системы комплемента и альвеолярных макрофагов. Активные компоненты комплемента повышают проницаемость сосудов и оказывают хемотаксическое действие на нейтрофилы и макрофаги. Активированные нейтрофилы и макрофаги вырабатывают и высвобождают провоспалительные и токсичные продукты, такие как кислородные радикалы, гидролитические ферменты, продукты арахидоновой кислоты, цитокины (такие как интерлейкин-1, фактор некроза опухоли альфа). Эти медиаторы приводят к дальнейшему повреждению и некрозу клеток и матричных компонентов интерстиция, усиливают острый воспалительный ответ организма и вызывают приток лимфоцитов и моноцитов, которые в дальнейшем поддерживают реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Иммунные реакции, опосредованные Т-лимфоцитами (4-й тип), включают CD4+ Т-клеточную гиперчувствительность замедленного типа и CD8+ Т-клеточную цитотоксичность. Реакции замедленного типа развиваются через 24-48 час после экспозиции антигена. Цитокины, высвободившиеся в результате иммунокомплексного повреждения, особенно TNF-а, индуцируют экспрессию адгезивных молекул на клеточных мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток, что значительно увеличивает последующую миграцию лимфоцитов и моноцитов в очаг воспаления. Отличительной особенностью реакций замедленного типа является активация макрофагов гамма-интерфероном, секретлируемым активированными лимфоцитами CD4+. Продолжающаяся антигенная стимуляция поддерживает развитие реакций замедленного типа и ведет к формированию гранулем и активации фибробластов ростовыми факторами, и в итоге, к избыточному синтезу коллагена и интерстициальному фиброзу.

Морфологическим признаком ГП являются неказифицирующиеся гранулемы, которые обнаруживаются при морфологическом исследовании в 67-90% случаев заболевания ГП. Эти гранулемы нечетко очерчены, содержат большое количество лимфоцитов и сопровождаются распространенными утолщениями альвеолярных стенок, диффузными лимфоцитарными инфильтратами. Гранулемы обычно разрешаются в течение 6 месяцев при отсутствии повторного контакта с антигеном. Другим характерным признаком заболевания является альвеолит, основные воспалительные элементы которого - лимфоциты, плазматические клетки, моноциты и макрофаги. Пенистые альвеолярные макрофаги преобладают внутри альвеол, в то время как лимфоциты - в интерстиции.

На ранних стадиях ГП может быть обнаружен интраальвеолярный фибриновый и белковый выпот. Морфологические изменения могут также встречаться и в бронхиолах. Они включают в себя облитерирующий бронхиолит, перибронхиальные воспалительные инфильтраты, лимфатические фолликулы.

Гранулематоз, альвеолит и бронхиолит составляют так называемую триаду морфологических признаков при ГП, хотя все элементы триады находят не всегда.

Васкулит при ГП встречается крайне редко и был описан при фатальном исходе заболевания. При развитии легочной гипертензии отмечается гипертрофия артерий и артериол.

При хроническом течении ГП обнаруживают фибротические изменения, выраженные в различной степени. Иногда фиброз ассоциирован с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией, плохо очерченными гранулемами, в этом случае диагноз ГП также можно предположить по данным морфологического исследования. Однако гистологические изменения при хроническом ГП часто не отличаются от таковых при других хронических интерстициальных заболеваниях легких. Так называемый неспецифический легочный фиброз может быть конечным проявлением универсальных реакций при интерстициальных болезнях легких. При далеко зашедших стадиях отмечаются изменения архитектоники легочной паренхимы по типу «сотового легкого».

Клиника гиперсенситивного пневмонита

Болеют преимущественно дети, имеющие предрасположенность к аллергическим реакциям. Заболевание развивается обычно после повторных контактов с источниками аллергена, в течение которых происходит sensibilization организма.

Выделяют **три типа течения заболевания: острое, подострое и хроническое.**

Острый ГП обычно развивается через 4-12 ч после массивной экспозиции известного антигена в домашних или окружающих ребенка условиях окружающей среды. Симптомы острого ГП описывают как «гриппоподобный симптомокомплекс», который включает в себя лихорадку, озноб, слабость, кашель, одышку. Мокрота у пациентов бывает редко, а если присутствует, то скудная, слизистая. При аускультации легких, как правило, выслушивается крепитация, более выраженная в базальных отделах, иногда могут присутствовать и свистящие хрипы. Перечисленные симптомы обычно разрешаются в течение нескольких дней, однако часто повторяются вновь после нового контакта с «виновным» антигеном. Одышка при физической нагрузке, слабость и общая вялость могут сохраняться в течение нескольких недель. Острая форма ГП диагностируется довольно редко, и правильный диагноз во многом зависит от настороженности врача.

Подострая форма развивается при менее интенсивной, но длительной экспозиции «виновных» антигенов, что чаще происходит в домашних условиях. Характерным примером является ГП, связанный с контактом с домашними птицами. Основными симптомами являются одышка при физической нагрузке, бы-

страя утомляемость, кашель со слизистой мокротой, иногда лихорадка в дебюте заболевания. В легких, обычно в базальных отделах, выслушивается крепитация.

У детей, проживающих в неблагоприятных с экологической точки зрения условиях, может развиваться **хроническая** форма ГП. Нераспознанный или нелеченный подострый ГП также может перейти в хроническую форму. Характерным симптомом хронического течения болезни является прогрессирующая одышка при физическом напряжении, временами сопровождающаяся анорексией и выраженным снижением массы тела. Крепитирующие хрипы на вдохе практически всегда выслушиваются при хроническом ГП. Нередко им сопутствуют свистящие хрипы, являющиеся свидетельством обструкции дыхательных путей у детей.

Незаметное начало симптомов ГП и отсутствие острых эпизодов болезни часто затрудняют разграничение ГП с другими интерстициальными заболеваниями легких. При хроническом течении ГП часто наблюдается изменение концевых фаланг пальцев рук в виде «часовых стекол» и «барабанных палочек». Этот симптом может служить маркером неблагоприятного исхода. При хроническом течении болезни у пациентов развиваются интерстициальный фиброз, легочное сердце, дыхательная и сердечная недостаточность.

Диагностика гиперсенситивного пневмонита

Иммунологические исследования при ГП в основном сосредоточены на поиске специфических IgG к «виновному» антигену. У большинства больных с ГП в плазме крови определяются IgG к причиннозначимым аллергенам (чаще всего к грибковым, птичьим, эпидермальным и бытовым) в различных титрах. Обнаружение достоверного уровня IgG в плазме крови у детей в сочетании с характерными данными анамнеза и клинической картиной считается важным диагностическим маркером заболевания.

Европейское респираторное общество (ERS) предлагает 6 основных диагностических критериев гиперсенситивного пневмонита:

- указание на воздействие аллергена;
- симптомы болезни, начавшиеся через 4-6 часов после воздействия аллергена;
- повторные симптомы болезни;
- обнаружение преципитирующих антител IgG к известным аллергенам;
- крепитирующие хрипы на вдохе при аускультации;
- снижение веса пациента.

Рентгенография и компьютерная томография (КТ) являются важными методами диагностики при ГП у детей. Следует отметить, что рентгенологическая картина существенно различается при разных вариантах течения и стадиях заболевания. При остром и подостром течении наиболее частыми находками являются изменения в виде снижения прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», распространенных узелково-сетчатых затемнений (рис.1). Размеры узелков обычно не превышают 3 мм и могут располагаться во всех зонах легких. Мелкоочаговые тени иногда бывают столь выраженными и обильными, что имитируют картину милиарного туберкулеза. Нередко обнаруживаются инфильтративные облаковидные тени. Рентгенологические и КТ изменения при остром течении ГП обычно разрешаются в течение 4-6 недель.

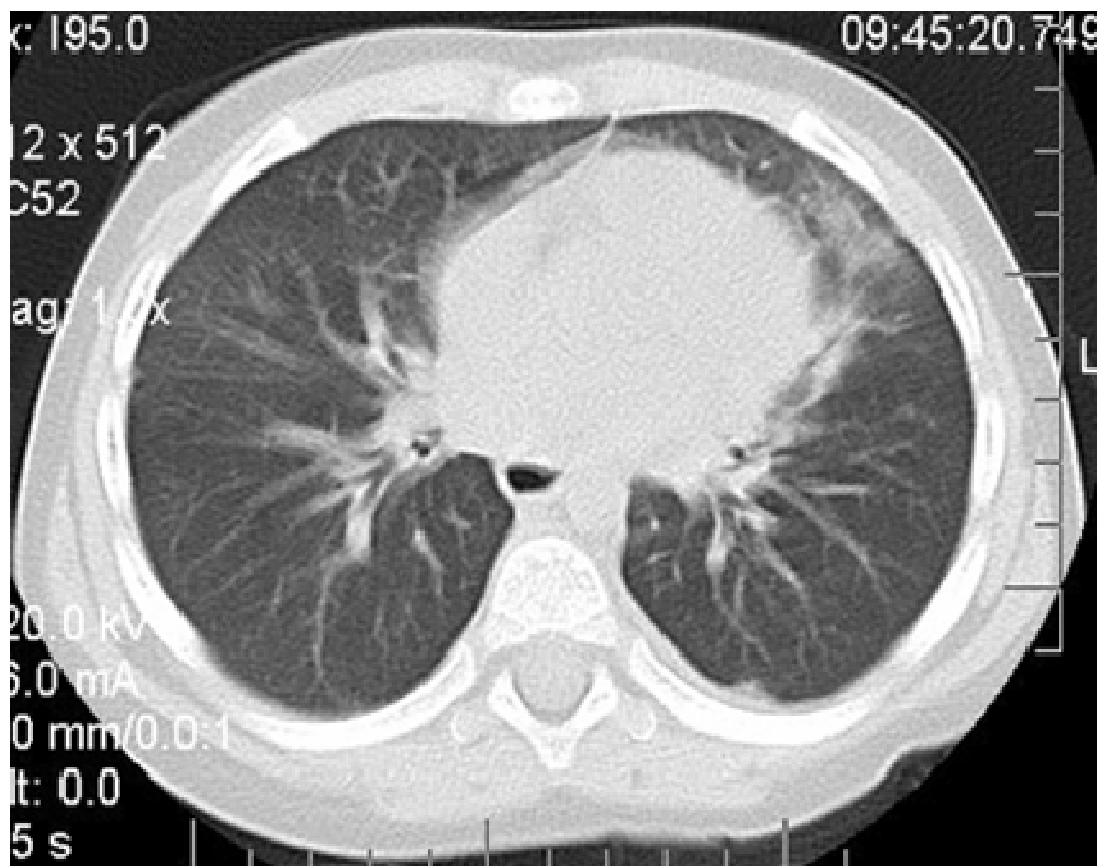


Рис.1. Рентгенограмма и компьютерная томограмма больной Ф., 3 лет. Признаки «матового стекла» в базальных отделах легких, усиление легочного рисунка, единичные лобулярные вздутия и рассеянные мелкие, нежные очаговые тени.

По мере хронизации заболевания деформация лёгочного рисунка становится более выраженной, выявляются признаки интерстициального фиброза. Локальные фиброзные изменения у детей с ГП могут выявляться в различных отделах легких. У некоторых пациентов могут формироваться полостные образования, тракционные бронхоэктазы, уменьшение размеров легочных полей, при далеко зашедших стадиях - формируется картина «сотового лёгкого». Распространенный фиброз легочной ткани при ГП у детей наблюдается редко. Однако мы наблюдали детей с хронической формой заболевания, у которых имелись признаки распространенного фиброза легочной ткани (рис.2).



Рис.2. Компьютерная томограмма больного К. Выражены диффузные фиброзные изменения легочной ткани с деформацией легочного рисунка по ячеисто-петлистому типу, уплотнение стенок бронхов, многочисленные плевральные спайки и отдельные буллезные вздутия.

У большинства пациентов с ГП имеют место рентгенологические признаки бронхиальной обструкции. У отдельных больных выявляются дисконидные ателектазы, инфильтрация плевры, увеличение лимфоузлов средостения, высокое стояние купола диафрагмы и снижение ее подвижности, признаки легочной гипертензии.

Функциональные изменения, выявляемые у детей, страдающих ГП, неспецифичны.

Наиболее чувствительным функциональным изменением является снижение диффузионной способности легких вследствие вентиляционно-перфузионных нарушений и обеднения микроциркуляторного русла.

Нарушение газообмена обычно отражают гипоксемия в покое, усугубляющаяся при физической нагрузке, увеличенный альвеолоартериальный градиент $P(A-a)O_2$ и нормальное или незначительно сниженное парциальное напряжение CO_2 в артериальной крови. На ранних стадиях заболевания, как правило, наблюдается нормальное напряжение O_2 в артериальной крови, однако снижение сатурации может наблюдаться во время физической нагрузки.

Нарушения функции внешнего дыхания у детей при ГП проявляются преимущественными изменениями показателей по обструктивному типу: снижается объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1), коэффициент Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ).

У пациентов с тяжелым хроническим течением болезни обструктивные нарушения сочетаются с рестриктивными изменениями вентиляции, фиксируется снижение легочных объемов - общей емкости легких (ОЕЛ), жизненной емкости легких (ЖЕЛ).

Данные ЭХО-кардиографии свидетельствуют о формировании легочного сердца у большинства пациентов с ГП уже на ранних сроках заболевания. Отмечается увеличение давления в легочной артерии выше 35 мм рт. ст., расширение правых отделов сердца.

Бронхоскопия. Определение клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у взрослых больных с гиперчувствительным пневмонитом часто свидетельствует об увеличении общего количества воспалительных клеток с преобладанием доли лимфоцитов более 50% и уменьшением соотношения CD4/CD8, а типичным фенотипом лимфоцитов является +/CD8+/CD56+/CD57+ /CD10-.

Для детей этот показатель не имеет существенного диагностического значения, так зачастую не отличается от нормы.

Гистологическая оценка легочной ткани, как правило, не требуется для диагностики ГП и используется только при затруднении постановки диагноза.

Необходимо подчеркнуть, что при хроническом течении гиперчувствительного пневмонита патоморфологическая картина утрачивает свои специфические черты, в основном определяется лимфоцитарный альвеолит, признаки фиброза легочной ткани. При этом так называемый неспецифический легочный фиброз может быть конечным проявлением при большинстве интерстициальных болезней легких.

Биопсию легких у детей следует проводить лишь в исключительных случаях, когда диагноз гиперсенситивного пневмонита вызывает сомнения, а от верификации болезни зависит выбор терапии и прогноз жизни пациента.

Для косвенного суждения о процессах, происходящих в легочной ткани, в клинической практике используется метод оценки заживления асептического воспаления кожи («кожное окно»), предложенный G. Rebuch, J. Crowley, (1955) и модифицированный М.А.Капелько и Е.И. Цветковой (1982). Данный метод позволяет оценить активность воспалительного процесса и фибропластических реакций.

Иногда для уточнения активности, стадии болезни и прогноза ГП необходимо использование специальных исследований: определение альвеоломуцина и уровня интерлейкинов 4, 5, 8, 10, TGF β 1 в плазме крови иммуноферментным методом.

Прогноз заболевания зависит от своевременной диагностики и лечения при условии разобщения с причинно-значимым аллергеном, возможно предотвращение прогрессирования болезни даже при сформировавшихся признаках фиброза.

При повторном рецидивировании ГП и появлении осложнений со стороны легких и сердца прогноз становится неблагоприятным.

Хроническую форму ГП, при которой развиваются необратимые фиброзные изменения, необходимо дифференцировать от других интерстициальных болезней легких.

Идиопатические интерстициальные пневмонии

Это группа прогрессирующих заболеваний легких с неизвестной этиологией, объединенных по признаку наличия воспалительно-склеротических изменений в структуре легочного интерстиция (J84.0- J84.9).

В литературе последних лет развернулась широкая дискуссия в отношении различных форм идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП), к которым в настоящее время относят идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА).

Первые упоминания о заболевании имели место в 1935 г., когда Л. Хамман и А. Рич описали несколько больных с быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью и гибелью в течение нескольких месяцев «острый диффузный интерстициальный фиброз легких». Термин «фиброзирующий альвеолит» отражает основные ключевые признаки заболевания: воспаление и фиброз.

В 1999 г., а затем в 2002 г. были приняты совместные соглашения Американского торакального общества и Европейского респираторного общества по интерстициальным заболеваниям легких, сущность которых заключается в том, что были выделены и дифференцированы различные формы идиопатических интерстициальных пневмоний преимущественно по морфологическим признакам. Собственно идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) или фиброзирующий альвеолит (ИФА) с этого времени стал рассматриваться как заболевание с морфологической картиной обычной интерстициальной пневмонии.

В 2013 г. на европейском респираторном конгрессе уточнена классификация идиопатических интерстициальных пневмоний. Были выделены 6 форм «Больших» идиопатических пневмоний:

- идиопатический легочный фиброз,
- неспецифическая интерстициальная пневмония,
- интерстициальная болезнь с респираторным бронхиолитом,
- десквамативная интерстициальная пневмония,

- криптогенная организующая пневмония и острая интерстициальная пневмония (синдром Хаммана-Рича).

Также выделены редкие ИИП лимфоцитарная интерстициальная пневмония и идиопатический плевроролечный фиброэластоз (рис.3).



Рис.3. Классификация идиопатических интерстициальных пневмоний (2013).

Несмотря на принятое международное соглашение, эта точка зрения не является общепринятой, поскольку однотипные морфологические признаки встречаются при различных интерстициальных болезнях легких, особенно в далеко зашедших, необратимых стадиях заболевания.

В литературе часто содержится общая клинико-функциональная и рентгенологическая характеристика идиопатических интерстициальных пневмоний и идиопатического фиброзирующего альвеолита. Эти болезни, как правило, объединены в общую группу: идиопатический интерстициальный пневмонии/идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИИП/ИФА).

В нашей стране наиболее часто употребляется термин «идиопатический фиброзирующий альвеолит», также отражающий первичность и неясную природу заболевания. Синонимами идиопатического фиброзирующего альвеолита (ИФА) являются «идиопатический легочный фиброз» – термин, чаще всего используемый в американской литературе, и «криптогенный фиброзирующий

альвеолит», получивший большее распространение в Европе, особенно в Великобритании.

Эпидемиология идиопатических интерстициальных пневмоний

Следует подчеркнуть, что заболевания, относящиеся к группе идиопатических интерстициальных пневмоний, у детей встречаются крайне редко. Сведений о распространенности в детской популяции нет, у взрослых приводится распространенность заболевания 3-10 случаев на 100 тыс. населения.

Этиология и патогенез

Большинство исследователей причинными факторами считают вирусную инфекцию в сочетании с аутоиммунными реакциями. Имеются также указания на наследственный характер заболевания, иногда оно встречается в нескольких поколениях одной семьи.

Патогенез ИФА/ИИП не вполне ясен. Важную роль играют иммунологические нарушения, что подтверждается нередким выявлением в крови больных ревматоидных и антинуклеарных факторов, повышенного содержания гамма-глобулинов и циркулирующих иммунных комплексов, а также обнаружением в интерстиции легких гистиолимфоцитарной инфильтрации. Иммунологические реакции, в которых участвуют иммунные комплексы, система комплемента, альвеолярные макрофаги с активацией нейтрофильного хемотаксиса, приводят к накоплению в альвеолярных структурах нейтрофилов, т.е. к развитию так называемого нейтрофильного альвеолита. При разрушении нейтрофилов высвобождается большое количество протеолитических ферментов, в т.ч. коллагеназы, что ведет к нарушению обмена коллагена в интерстиции легких и развитию прогрессирующего фиброза легочной ткани. Быстрому прогрессированию фиброза способствует также пролиферация фибробластов, обусловленная повышенной выработкой фибронектина активированными макрофагами. Накопление в интерстиции легких большого количества иммунных эффекторных клеток и формирование нейтрофильного альвеолита подтверждается данными изучения клеточного состава бронхоальвеолярных смывов и биоптатов легочной ткани.

Морфологические изменения в легких при ИФА/ИИП характеризуются развитием в межальвеолярных перегородках альтеративно-продуктивной реакции. При прогрессировании заболевания наблюдаются облитерация и деформация альвеол, в процесс вовлекаются респираторные бронхиолы, в легких формируются мелкие гладкостенные полости («сотое легкое»).

Клинические проявления ИИП иногда начинаются по типу острого респираторного вирусного заболевания. При этом отмечаются лихорадка, кашель с мокротой и быстро нарастающая одышка. В других случаях симптоматика развивается постепенно и характеризуется прогрессирующей одышкой, кашлем со скудной мокротой, чувством стеснения в груди. При аускультации легких выявляется распространенная крепитация. Иногда имеет место притупление перкуторного звука. С течением времени нарастает дыхательная не-

достаточность, появляются цианоз, признаки гипертензии малого круга кровообращения и хронического легочного сердца. Нередко отмечается утолщение концевых фаланг пальцев рук, что придает им вид барабанных палочек, ногти приобретают форму часовых стекол. Лихорадка может быть проявлением заболевания или его осложнения – бактериальной пневмонии.

Диагноз устанавливают на основании характерных клинических признаков, результатов рентгенологического и функционального исследований легких, биопсии легочной ткани, цитологического и иммунологического исследований бронхоальвеолярных смывов, радионуклидного исследования легких.

Ранними **рентгенологическими признаками ИФА/ИИП** являются усиление и деформация легочного рисунка с обеих сторон, преимущественно в области нижних отделов легочных полей; характерно также понижением прозрачности легочных полей по типу матового стекла мелкоочаговыми распространенными двусторонними затенениями инфильтративного характера. В дальнейшем рентгенологические изменения неуклонно нарастают. По мере прогрессирования процесса деформация легочного рисунка становится более выраженной, распространяется без четких границ в центральном и апикальном направлениях; уменьшается подвижность диафрагмы. В случае далеко зашедшего процесса на периферии легочных полей появляются мелкие кистевидные полости («сотное легкое»).

Исследование **функции внешнего дыхания** позволяет обнаружить преимущественно рестриктивный тип нарушения вентиляции. Отмечаются снижение диффузионной способности легких, артериальная гипоксемия. С целью уточнения характера морфологических изменений проводят трансбронхиальную биопсию легкого, в ряде случаев показана открытая биопсия легкого. Цитологические и иммунологические исследования жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, а также радионуклидное исследование легких с ^{67}Ga позволяют судить об активности патологического процесса.

Таким образом, следует подчеркнуть, что *доминирующими* в клинической картине ИФА/ИИП у детей являются *симптомы тяжелой дыхательной недостаточности*. Болезнь часто имеет неуклонно прогрессирующее течение, терапия кортикостероидами при этом *малоэффективна*, что может служить дополнительным критерием при проведении дифференциального диагноза. Прогноз заболевания в детском возрасте неблагоприятный, средняя продолжительность жизни детей после установления диагноза, по данным американских клиницистов, составляет в среднем 47 месяцев.

В нашей клинике мы наблюдали 2 больных с острой интерстициальной пневмонией - синдром Хаммана-Рича (мальчика 9 лет и девочку 5 лет).

Заболевание носило неуклонно прогрессирующий характер с тяжелыми проявлениями дыхательной недостаточности. За короткий срок (в течение 3-4 месяцев) сформировались фиброзные изменения в легочной ткани. Заболевание у обоих детей осложнилось формированием кист, пневмотораксами. Дети погибли в течение 8 месяцев с момента установления диагноза.

Другие формы интерстициальных заболеваний легких у детей. Идиопатический гемосидероз легких у детей

Одно из наиболее известных в педиатрической клинике интерстициальных заболеваний легких - идиопатический легочный гемосидероз (ИЛГ).

Идиопатический легочный гемосидероз характеризуется классической триадой признаков: кровохарканье, анемия и инфильтративные тени на рентгенограммах. Поражения легких при ИЛГ носят билатеральный характер. В мокроте и бронхоальвеолярном лаваже обнаруживаются макрофаги с гемосидерином (гемосидерофаги).

Сочетание характерной клинической картины с результатами перечисленных исследований позволяет с высокой вероятностью предполагать наличие ИЛГ. Вместе с тем, во всех случаях для окончательного суждения необходимо проведение дифференциального диагноза; при этом нередко приходится прибегать к проведению целого ряда дополнительных специальных исследований. Гистологическая оценка биопсийного материала позволяет окончательно верифицировать диагноз.

Прогноз заболевания в большинстве случаев – серьезный и определяется характером его течения и своевременно начатой адекватной иммуносупрессивной терапией. Последняя позволяет предотвратить быстрое прогрессирование процесса и развитие необратимых пневмосклеротических изменений.

Под наблюдением нашей клиники в последние годы находились 10 детей с идиопатическим гемосидерозом, 2 из них погибли от легочного кровотечения.

К ИБЛ относятся некротизирующие легочные васкулиты (**гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, синдром Гудпасчера**). Эти поражения известны как почечно-легочные синдромы.

В основе васкулитов лежат нейтрофильные повреждения с фибриноидным некрозом стенки капилляров.

Развитие легочных васкулитов часто связано с продукцией антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA). Антипротеиназы С-ANCA характерны для гранулематоза Вегенера, антитела миелопероксидазы Р-ANCA - для микроскопического полиангиита. При синдроме Гудпасчера формируются антитела к базальной мембране.

Васкулиты нередко сопровождаются легочными кровотечениями в результате повреждения мелких сосудов легких. Заболевания отличаются высоким уровнем смертности, хотя последние исследования свидетельствуют об улучшении прогноза и выживаемости более 80% больных с васкулитами.

Под нашим наблюдением находился больной 17 лет с синдромом Гудпасчера - сочетанное поражение лёгких (кровохарканье, одышка, рентгенологические признаки диффузного интерстициального процесса) и почек (гематурия, протеинурия, лейкоцитурия; диффузные изменения почек при УЗИ-исследовании). Диагноз был подтвержден обнаружением повышенного уровня антител к базальной мембране клубочков почек.

К системным васкулитам относится также *синдром Чердж-Стросса* - аутоиммунное заболевание с гипергаммаглобулинемией, повышением уровня IgE, Р-ANCA. Клиническая картина включает тяжелую бронхиальную астму с эозинофилией и наличие инфильтратов в легких. В педиатрической практике описаны 29 случаев заболевания, поражение легких имело место у 72% этих пациентов.

К интерстициальным болезням легких относится **саркоидоз**, при котором гранулематозные поражения развиваются в различных органах, но наиболее часто поражаются органы дыхания. Характерные клинические признаки саркоидоза включают дыхательную недостаточность, увеличение лимфатических узлов, поражения кожи, глаз. Неспецифическими симптомами являются лихорадка, астения, потеря веса. На рентгенограммах и томограммах: увеличение лимфоузлов и интерстициальные изменения. Бронхоальвелярный лаваж: повышение соотношения CD4/CD8 и повышение уровня ангиотензин-превращающего фермента. Диагноз основывается на сочетании клинических особенностей с гистологически документированными неказеофицирующими гранулёмами при отсутствии других причин формирования гранулем.

Вместе с тем, клинические проявления саркоидоза могут быть весьма скудными или вообще отсутствовать. Так, мы наблюдали 2-х пациентов подросткового возраста 16 и 17 лет, у которых интерстициальные изменения в легких были случайно выявлены на рентгенограммах грудной клетки при диспансерном обследовании и в дальнейшем подтвердились на компьютерных томограммах. Клинические проявления - одышка, кашель отсутствовали. Были отмечены нерезко выраженные функциональные изменения: рестриктивные и обструктивные нарушения функции внешнего дыхания, снижение диффузионной способности легких.

Как интерстициальная болезнь легких с неизвестной этиологией рассматривается **лангергансоклеточный гистиоцитоз**. Заболевание характеризуется распространением и ростом клеток Лангерганса, относящимся к моноцитарно-макрофагальной системе. Наряду с легкими поражаются кости (в 80%). Диагноз подтверждается гистологически: обнаруживаются клетки Лангерганса, эозинофилы, лимфоциты, плазматические клетки, фибробласты, альвеолярные макрофаги.

Выше шла речь об интерстициальных болезнях легких как отдельных нозологических формах. Вместе с тем, *интерстициальные поражения легких могут быть проявлением, синдромом при других заболеваниях*. Они сопровождают практически все системные заболевания соединительной ткани. Нередко интерстициальные поражения легких наблюдаются при нейромышечных и нейроэндокринных страданиях, патологии тонкого и толстого кишечника, иммунодефицитах.

Так, при системной красной волчанке интерстициальные поражения легких встречаются примерно в 3-8% случаев. Более часто они наблюдаются при системной склеродермии (до 25% у взрослых и 65-90% у детей). Дерма-

томиозит/полимиозит - воспалительные миопатии также могут сопровождаться интерстициальными поражениями легких. Легочная патология в этих случаях встречается почти у половины взрослых больных и в 10-20% у детей. Обычно интерстициальное поражение легких присоединяется на поздних стадиях болезни, но иногда может быть первым признаком заболевания.

Поражения легких достаточно характерны для синдрома Шегрена, проявляющемся основной триадой признаков: сухость слизистых, ксерофтальмия, артрит. Заболевание развивается вследствие лимфоцитарной инфильтрации различных органов и систем.

Интерстициальные поражения легких могут наблюдаться при нарушениях обмена веществ, в частности при болезнях накопления, связанных с дефицитом различных ферментов. Так, при болезни Гоше накопление глюкоцереброзида в ретикулоэндотелиальных клетках вследствие дефицита фермента глюкоцереброзидазы, приводит к повышению жирового отложения в различных органах и тканях. Легкие страдают наряду с селезенкой, почками, печенью, нервной и системой.

При болезни Нимана-Пика имеется дефицит фермента сфингомиелиназы, в результате сфингомиелин накапливается в клетках фагоцитарной системы различных органов, в том числе в легких.

Описаны интерстициальные поражения легких с развитием фиброза при синдроме Германски-Пудлака - наследственном аутосомно-рецессивном симптомокомплексе, включающем кожно-глазную альбинизм в сочетании с геморрагическим диатезом и поражениями внутренних органов.

Первичные иммунодефицитные состояния могут сопровождаться интерстициальной патологией легких. Мы наблюдали 4 детей, поступивших в клинику пульмонологии по поводу интерстициальных поражений легких, у которых был диагностирован первичный иммунодефицит. Речь идет о агаммаглобулинемии, болезни Брутона, общем вариабельном иммунодефиците, хронической гранулематозной болезни.

Заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, целиакия) иногда протекают с интерстициальными поражениями легких. В нашей клинике ИБЛ была диагностирована у 8 летнего мальчика с болезнью Крона.

Известно, что болезни печени: билиарный цирроз печени, хронический гепатит также могут сопровождаться интерстициальными поражениями легких. Мы наблюдали пациентку 7 лет с интерстициальным легочным фиброзом, развившемся на фоне хронического гепатита.

Имеются сообщения о связи ИБЛ с нарушениями нервной системы (туберозный склероз, нейрофиброматоз, атаксия-телеангиоэктазия). Совместно с клиникой психоневрологии под нашим наблюдением был ребенок 5 лет, страдающий туберозным склерозом, с интерстициальным поражением легких.

Таким образом, интерстициальные болезни легких у детей многообразны. Некоторые из них представляют отдельные нозологические формы, другие связаны с патологией различных органов и систем.

Принципы лечения интерстициальных болезней легких у детей

Точная диагностика интерстициальных болезней легких у детей необходима поскольку при ряде заболеваний она предполагает этиологический подход к терапии. Так, *ключевым элементом* лечения гиперсенситивного пневмонита является **исключение контакта с «виновным» агентом**.

Единых принципов терапии детей, больных интерстициальными заболеваниями легких, особенно неясной этиологии, не существует. Для его разработки необходимы международные мультицентровые исследования.

Особенно актуальным является начало терапии интерстициальных болезней легких у детей на ранних обратимых стадиях заболевания.

Основой медикаментозной терапии интерстициальных болезней легких являются системные кортикостероиды. Противовоспалительное действие кортикостероидов основано на ингибировании миграции клеток воспаления (нейтрофилов и моноцитов) в ткань легких, препятствие высвобождения цитокинов, супрессия иммунного ответа. Доза и длительность терапии кортикостероидов значительно варьируют. Положительный эффект от кортикостероидов в течение первого месяца является благоприятным прогностическим признаком для дальнейшего течения болезни.

Применение *ингаляционных глюкокортикостероидов* при ИБЛ патогенетически обосновано и клинически эффективно, так как в патологический процесс, как правило, вовлекаются мелкие дыхательные пути. Применяют ингаляционные глюкокортикостероиды в средних и высоких дозах в течение длительного времени, как правило, не менее 1 года.

При отсутствии клинического и функционального эффекта от высоких доз кортикостероидов, рассматривается вопрос о назначении *цитостатических препаратов*. Наиболее часто используют циклофосфамид и азатиоприн. Циклофосфамид является цитотоксическим алкилирующим препаратом, обладающим иммуносупрессивным действием. Азатиоприн относится к пуриновым аналогам, основным механизмом действия которого является блокада синтеза ДНК. По сравнению с циклофосфамидом, азатиоприн имеет менее выраженный иммуносупрессивный эффект, но обладает более мощным противовоспалительным действием за счет блокады синтеза простагландинов и снижения проникновения нейтрофилов в очаг воспаления. Эффективность применения циклофосфамида и азатиоприна при интерстициальных болезнях легких была продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях, однако в рандомизированных контролируемых исследованиях, результаты применения этих препаратов оказались не столь оптимистичными.

К числу *антифиброзных препаратов*, используемых в терапии интерстициальных болезней легких, относится **Д-пеницилламин**. Д-пеницилламин является одним из самых первых антифиброзных препаратов, использованных при интерстициальных болезнях легких. Д-пеницилламин блокирует образование поперечных связей коллагена и препятствует дальнейшему фиброобразованию. В настоящее время Д-пеницилламин применяют довольно редко,

так как препарат обладает серьезными побочными эффектами (в том числе нефротический синдром).

К числу антифиброзных препаратов также относится **колхицин**. Колхицин способен уменьшать продукцию макрофагами фибронектина, инсулиноподобного фактора роста, снижать конверсию проколлагена в коллаген, ингибировать миграцию и пролиферацию фибробластов. Было показано, что терапия колхицином по сравнению с преднизолоном приводила к более медленному прогрессированию заболевания.

Терапевтическое действие *интерферона гамма* связано с подавлением пролиферации фибробластов и продукции матричного протеина соединительной ткани и трансформирующего фактора роста *b* – (ТФР-*b*).

Основные надежды в терапии интерстициальных болезней легких связаны с 2 препаратами: *пирфенидоном* и *нинтеданибом*.

Пирфенидон является пероральным антифибротическим препаратом с множественными эффектами (регуляция профибротических и провоспалительных каскадов цитокинов, уменьшение пролиферации фибробластов и синтеза коллагена). Препарат блокирует митогенные эффекты профибротических цитокинов, снижает синтез экстрацеллюлярного матрикса и ингибирует эффекты ТФР-*b*.

Нинтеданиб (ингибитор тироксинкиназ) является препаратом с доказанной эффективностью при лечении идиопатического легочного фиброза. Антифибротическая и противовоспалительная активность препарата подтверждена в нескольких доклинических исследованиях.

Другим подходом к терапии интерстициальных болезней легких является применение *антиоксидантной терапии*, так как дисбаланс в системе оксиданты/антиоксиданты играет важную роль в процессах повреждения и воспаления легких. В ряде исследований показан дефицит основного естественного экстрацеллюлярного антиоксиданта глутатиона на уровне альвеол. N-ацетилцистеин является предшественником глутатиона. Терапия N-ацетилцистеином у больных, уже получающих иммуносупрессивную терапию, приводила к достоверному улучшению функциональных легочных показателей и повышению уровня глутатиона в жидкости бронхоальвеолярного лаважа.

При интерстициальных болезнях легких большое значение придается *посиндромной терапии*: кислородотерапия при дыхательной недостаточности, антибиотики при присоединении бактериальной инфекции, бронхолитические препараты при наличии клинических и функциональных признаках обструкции, диуретики при застойной сердечной недостаточности.

В качестве перспективных направлений терапии являются поиски новых более эффективных антифиброзных препаратов, ингибиторов цитокинов, препараты сурфактанта, генная терапия.

Трансплантация легких является наиболее значимым достижением в области терапии интерстициальных болезней легких. Патологические особенности заболевания обуславливают возможность успешной трансплан-

тации одного легкого. При сопутствующей тяжелой легочной гипертензии, выполняют пересадку комплекса сердце-легкие. Точные данные о наиболее оптимальных сроках трансплантации отсутствуют.

В заключении следует сказать, что интерстициальные болезни легких у детей характеризуются многообразием нозологических форм и представляют в настоящее время важнейшую проблему.

Диагностика этих страданий, особенно на ранних обратимых этапах их формирования представляет не только важнейшую медицинскую, но и социальную проблему, решение которой будет способствовать предотвращению инвалидизации детей с ИБЛ и драматических исходов в связи с этой патологией. Перспективен поиск новых подходов к терапии этих угрожающих жизни ребенка заболеваний.

Рекомендуемая литература

1. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. Российское респираторное общество. 2016. 29 с.
2. Илькович М.М. Диссеминированные заболевания легких. ГЕОТАР-Медиа. 2011. 480 с.
3. Костюченко М.В. Атлас рентгенодиагностики острых и хронических неспецифических заболеваний легких у детей /под ред. Ю.Л. Мизерницкого. Медпрактика-М. 2014. 276 с.
4. Лев Н.С., Шмелев Е.И., Розина Н.Н. Гиперчувствительный пневмонит. //В кн.: Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. Орфанные заболевания легких у детей. М: ИД «Медпрактика-М», 2015. С.57-67.
5. Лев Н.С., Шмелев Е.И. Гиперчувствительный пневмонит. //В кн.: Хронические заболевания легких у детей. /под ред. Н.Н.Розиновой, Ю.Л.Мизерницкого. М: Практика 2011. С.134-139.
6. Лев Н.С., Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Гиперсенситивный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит) у детей (диагностика и лечение). Клинические рекомендации. Consilium medicum, Педиатрия, 2017. №4. С. 10-17.

ДИФФУЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

Мельникова И.М.

Диффузные заболевания соединительной ткани (ДЗСТ) или коллагенозы (термин, имеющий историческое значение) – группа заболеваний, характеризующихся системным иммуновоспалительным поражением соединительной ткани и ее производных.

ДЗСТ объединяют достаточно большое число заболеваний. Группа системных заболеваний соединительной ткани включает в себя следующие заболевания:

- системная красная волчанка;
- системная склеродермия;
- дерматомиозит (полимиозит) идиопатический;
- болезнь (синдром) Шегрена;
- смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа);
- диффузный фасциит;
- ревматическая полимиалгия;
- рецидивирующий полихондрит;
- рецидивирующий панникулит (болезнь Вебера-Крисчена).

Кроме того, к этой группе относят болезнь Бехчета, первичный антифосфолипидный синдром, а также системные васкулиты.

Наиболее распространены системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (СС) и дерматомиозит (ДМ).

Существует ряд общих черт, объединяющих ДЗСТ:

- мультифакторная природа заболеваний (инфекции, инсоляция, вакцинация и др.);
- общность патогенеза - нарушение иммунного гомеостаза в виде неконтролируемой выработки аутоантител и образования иммунных комплексов «антиген-антитело»;
- сходство морфологических изменений (фибриноидное изменение основного вещества соединительной ткани, васкулиты и др.);
- дебют в любом возрасте;
- хроническое течение;
- генерализованность поражения опорно-двигательного аппарата и др. органов (кожа, почки, сердце, легкие);
- лечебный эффект иммуносупрессорных средств.

Все заболевания, входящие в эту группу, отличаются клиническими и морфологическими признаками, поэтому в каждом конкретном случае следует стремиться к точному нозологическому диагнозу.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Системная красная волчанка (СКВ) - системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение иммунной регуляции, определяющее образование органонеспецифических антител (АТ) к антигенам ядер клеток с развитием иммунного воспаления в тканях многих органов.

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. Соотношение больных девочек и мальчиков в возрасте до 15 лет составляет в среднем 4,5:1.

Этиология системной красной волчанки

Конкретный этиологический фактор при СКВ не установлен, но ряд клинических симптомов (цитопенический синдром, эритема и энантема) и определенные закономерности развития болезни позволяют ассоциировать СКВ с заболеваниями вирусной этиологии, в частности придается значение РНК-вирусам. Обнаружение семейных случаев заболевания, частое существование в семьях других ревматических или аллергических болезней и различных нарушений иммунитета позволяют думать о возможном значении семейно-генетической предрасположенности (обнаружена связь с определенными генами II класса гистосовместимости (HLA), генетически обусловленным дефицитом отдельных компонентов комплемента, а также с полиморфизмом генов некоторых рецепторов и фактором некроза опухоли α (ФНО- α)).

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.

Патогенез системной красной волчанки

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. Установлено, что при СКВ вырабатываются аутоантитела примерно к 40 из более чем 200 потенциальных антигенных клеточных компонентов. В дальнейшем происходит образование иммунных комплексов и их отложение в различных органах и тканях (преимущественно в микроциркуляторном русле). Характерны разнообразные дефекты иммунорегуляции, сопровождающиеся гиперпродукцией цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-4, ИЛ-10). Затем развиваются процессы, связанные с элиминацией фиксированных иммунных комплексов, что приводит к высвобождению лизосомальных ферментов, повреждению органов и тканей, развитию иммунного

воспаления. В процессе воспаления и деструкции соединительной ткани высвобождаются новые антигены, вызывающие формирование антител и образование новых иммунных комплексов. Таким образом, возникает порочный круг, обеспечивающий хроническое течение заболевания.

Классификация СКВ течению (по В.А. Насоновой). Выделяется 3 варианта течения СКВ:

- острый - с внезапным началом, быстрой генерализацией и формированием полисиндромной клинической картины, высокой иммунологической активностью;
- 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. Это более редкий вариант течения.

Среди клинико-иммунологических вариантов болезни следует отметить 2 варианта:

- неонатальная волчанка - 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.

- лекарственный волчаночноподобный синдром. Развивается у больных на фоне лечения лекарственными препаратами: антиаритмическими, антигипертензивными, антибиотиками, противовоспалительными и др.

Клиническая картина системной красной волчанки

Характеризуется выраженным полиморфизмом, однако почти у 20% детей наблюдают моноорганные варианты дебюта заболевания.

Первыми симптомами начала заболевания у большинства детей бывают лихорадка (обычно интермиттирующая), нарастающая слабость, снижение аппетита, уменьшение массы тела, усиленное выпадение волос.

Кожный синдром, отмечаемый у детей с СКВ, отличается большим разнообразием. Волчаночная «бабочка» - наиболее характерное проявление СКВ. «Бабочка» представляет собой симметричные различной интенсивности эритематозные высыпания на коже лица. Высыпания могут распространяться за пределы скуловой области на кожу лба, подбородка. Может наблюдаться сыпь различного характера: эритематозная, пятнистопапулезная вплоть до буллезной, геморрагическая.

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 и подошве стоп, наблюдаемая в остром периоде заболевания.

Сетчатое ливедо (синевафиолетовые пятна, образующие сетку, на коже конечностей и туловища).

Могут быть подногтевые микроинфаркты (тромбоваскулит капилляров ногтевого ложа).

Алопеция очень характерна для больных СКВ. Проявляется в виде гнездного или диффузного облысения.

Поражение слизистых оболочек полости рта, отмечаемое более чем у 30% детей включает: волчаночную энантему, афтозный стоматит, хейлит.

Суставной синдром имеет мигрирующий характер поражения, редко приводит к формированию стойких деформаций, за исключением симметричных веретенообразных деформаций проксимальных межфаланговых суставов II-IV пальцев кистей без нарушения их функции. Артралгии характерны для активного периода заболевания.

Полисерозит - характерное проявление СКВ. Плеврит обычно симметричный, сухой, реже выпотной, редко имеет яркую клиническую манифестацию. Перикардит у детей наблюдают чаще, чем у взрослых.

Поражение почек. Нефрит клинически диагностируют у 70-80% детей с СКВ. Нефрит чаще 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. Волчаночный нефрит у детей может протекать в виде различной степени выраженности протеинурии более 3 г/л в сутки, гематурии (вплоть до макрогематурии), с гиперазотемией, со стойкой артериальной гипертензией. Наиболее неблагоприятный прогноз вероятен при быстро прогрессирующем волчаночном нефрите, характеризующемся наличием нефротического синдрома, выраженной (иногда злокачественной) артериальной гипертензии и быстрым развитием почечной недостаточности.

Поражение ЦНС часто (у 30-50%) наблюдается у детей. Органический мозговой синдром обусловлен тромботической васкулопатией или диффузным поражением, опосредованным антинейрональными антителами. Поражение спинного мозга обусловлено ишемическим некрозом и демиелинизацией волокон, может сопровождаться симметричным поражением грудного отдела спинного мозга.

Поражение сердца чаще в виде миокардита, эндокардита у детей с СКВ наблюдают в 50% случаев.

Поражение дыхательной системы наблюдают у 10-30% детей с СКВ на разных этапах заболевания. Острый волчаночный пневмонит проявляется симптомами, характерными для пневмонии. На рентгенограмме органов грудной клетки в этих случаях выявляют обычно симметрично расположенные инфильтративные тени в легких, дисковидные ателектазы. Хроническое диффузное интерстициальное поражение легких формируется при относительно длительном течении СКВ.

Диагностика системной красной волчанки

Диагноз СКВ ставят на основании совокупности имеющихся у больного клинических, инструментальных, лабораторных и морфологических признаков. Для установления диагноза СКВ наиболее широко используют критерии Американской ревматологической ассоциации (1992г.): 1) высыпания в скуловой области; 2) дискоидные высыпания; 3) фотосенсибилизация; 4) язвы полости рта; 5) артрит; 6) серозит; 7) поражение почек; 8) неврологические нарушения; 9) гематологические нарушения (гемолитическая анемия с ретикулоцитозом; лейкопения ($<4 \times 10^9/\text{л}$) при 2 или более определениях; лимфопения ($<1,5 \times 10^9/\text{л}$) при 2 или более исследованиях; тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$), не связанная с приемом лекарств); 10) Иммунные нарушения (антитела к нативной ДНК в повышенных титрах; наличие антител к Sm-антигену; наличие антифосфолипидных АТ: повышенный титр АТ к кардиолипину (IgM или IgG); выявление волчаночного антикоагулянта стандартным методом; ложноположительная реакция Вассермана в течение не менее 6 мес при отсутствии сифилиса, подтвержденном с помощью РИБТ или в РИФ; 11) Антиядерные антитела (повышение титра АНФ в тесте иммунофлюоресценции или в другом сходном, не связанное с приёмом лекарств, способных вызывать лекарственную волчанку).

При наличии у больного 4 или более признаков в любом сочетании диагноз СКВ считают достоверным, при наличии 3 признаков – вероятным.

Ранее в диагностике СКВ имело значение определение LE клеток, которые представляют полиморфноядерные нейтрофилы (реже эозинофилы или базофилы) с фагоцитированным ядром клетки или отдельными его фрагментами, образуются при наличии антител к комплексу «ДНК-гистон».

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику СКВ проводят с заболеваниями, имеющими полисиндромную клиническую картину:

- ревматическими системными формами ювенильного идиопатического артрита, юношеским дерматомиозитом, острой ревматической лихорадкой, болезнью Шенлейна-Геноха, узелковым полиартериитом и др.;
- гематологическими заболеваниями: гемолитической анемией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой;
- лимфопролиферативными заболеваниями: лимфогранулематозом, лимфомой;
- инфекционными болезнями: боррелиозом, гепатитами В и С, туберкулезом, сифилисом, иерсиниозом, ВИЧ-инфекцией и др.;
- болезнями почек: гломерулонефрит и др.

Лечение системной красной волчанки

Необходимо обеспечить щадящий режим, контролировать массу тела. Для предотвращения остеопороза рекомендуется включать в рацион продукты

с высоким содержанием кальция и витамина D. В период ремиссии следует проводить занятия лечебной физкультурой.

Лечение СКВ проводят длительно и непрерывно.

Глюкокортикостероиды (ГКС) являются препаратами первого ряда в лечении СКВ, они оказывают противовоспалительное, иммуномодулирующее и антидеструктивное действие. Доза преднизолона составляет от 0,3-0,5 до 1-1,5 мг/кг в сутки (но не более 70-80 мг/сут). Лечение максимальной подавляющей дозой ГКС проводят обычно в течение 4-8 нед до достижения клинического эффекта, затем индивидуально с последующим уменьшением дозы препарата. Терапия проводится в течение многих лет. Полная отмена ГКС возможна только при многолетней клинико-лабораторной ремиссии и условии сохранности функциональных возможностей надпочечников. Пульс-терапия ГКС показана при купировании кризовых состояний и лечении тяжелых форм СКВ. Назначается метилпреднизолон (10-20 мг/кг в сутки, но не более 1000 мг/сут) в течение 3 дней.

Цитостатики показаны для применения при необходимости усиления иммуносупрессивной терапии; при выраженных побочных эффектах ГКС. Применяются циклофосфамид, азатиоприн, циклоспорин, микофенолата мофетил, метотрексат. Циклофосфамид - препарат выбора среди цитостатиков, в первую очередь для лечения активного волчаночного нефрита. Назначается длительно внутрь или в виде пульс-терапии.

Препараты микофеноловой кислоты (Майфортик*) согласно инструкции 2016г. назначаются с 18 лет. Это препараты выбора при невозможности проводить лечение циклофосфамидом в связи с развитием побочных эффектов или нежеланием пациента.

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.

Для снижения частоты и выраженности побочных реакций, связанных с дефицитом фолатов, больным рекомендуют прием *фолиевой кислоты*.

Внутривенный иммуноглобулин используют при тяжелых обострениях СКВ, для лечения и профилактики инфекционных осложнений.

Эра селективной иммуносупрессии – **биологическая терапия**. Основным показанием для назначения *генно-инженерных биологических препаратов* является отсутствие эффективности стандартной терапии иммунодепрессантами и ГКС. Однако чрезвычайно высокая стоимость этих препаратов, наличие осложнений терапии, сложности хранения (температурный режим), необходимость проведения инфузий в условиях медицинского учреждения – пока ограничивает их применение в широкой практике. Среди биологических препаратов в педиатрии применяется ритуксимаб - препарат, содержащий рекомбинантные химерные моноклональные АТ к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов - CD20, который включают в комплексное лечение высокоактивного волчаночного нефрита (III, IV и V типов), в том числе резистентного к стандартной терапии. Среди других биологических агентов получены дан-

ные об эффективности препарата белимумаба (человеческие моноклональные АТ против стимулятора В-лимфоцитов).

Перспективна аутологичная трансплантация стволовых клеток.

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%. У 10% больных, особенно при поражении почек (смерть наступает вследствие прогрессирования хронической почечной недостаточности) прогноз - неблагоприятен.

ЮВЕНИЛЬНАЯ СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ (ССД)

Ювенильная системная склеродермия (синоним - прогрессирующий системный склероз) - это хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся генерализованной микроангиопатией, иммунной дисрегуляцией и активацией процессов фиброобразования.

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%. В возрасте до 8 лет ССД встречается одинаково часто у мальчиков и у девочек, а среди детей более старшего возраста преобладают девочки (3:1).

Классификации ювенильной ССД нет, поэтому используют классификацию, разработанную для взрослых пациентов.

Клинические формы системной склеродермии

- Пресклеродермия. Может быть диагностирована у ребенка с синдромом Рейно при наличии специфических антител - Scl70, к центромере (в последующем в большинстве случаев развивается ювенильная ССД).

- ССД с диффузным поражением кожи (диффузная форма) - быстро прогрессирующее 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 (Scl70).

- ССД с лимитированным поражением кожи (акросклеротическая форма) - длительный изолированный синдром Рейно, который предшествует ограниченному поражению кожи дистальных отделов предплечий и кистей, голени и стоп, поздние висцеральные изменения, выявление антител к центромере.

- 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 идиопатического артрита.

Течение ССД: острое, подострое и хроническое.

Этиология системной склеродермии

Этиология изучена недостаточно. Предполагают сочетание гипотетических и уже известных факторов: генетических, инфекционных, химических, в том числе лекарственных, которые приводят к запуску комплекса аутоиммунных и фиброобразующих процессов, микроциркуляторных нарушений. Установлено развитие склеродермии при контакте с хлорвинилом, силиконом, парафином, органическими растворителями, бензином, после приема определенных лекарств.

Патогенез

В основе патогенеза лежат процессы **усиленного** коллагено- и фиброобразования, 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. 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.

Важное звено патогенеза - обнаруженные нарушения апоптоза фибробластов.

Клиническая картина

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 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 консистенции, кожа плотно спаяна с подлежащими тканями, не собирается в складку. Цвет становится бело-желтым, восковидным.

- **Стадия склероза и атрофии** - первоначально кожа становится плотной и утолщенной, имеет характерный блеск, желтоватую окраску; нарушает-

ся работа сальных и потовых желез. Поражаются придатки кожи: отмечается выпадение волос, развивается дистрофия ногтей. Позже кожа истончается, приобретает пергаментный вид, становится неравномерно окрашенной, сухой.

Поражение сосудов

Синдром Рейно наблюдается у 75% больных ювенильной ССД и представляет собой феномен трехфазного изменения цвета кожи пальцев рук, реже рук и ног, 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 отмечается уменьшение объема конечных фаланг пальцев, возможно появление язв на их кончиках с последующим рубцеванием, а в отдельных случаях - развитие гангрены. *Телеангиэктазии* (локальные расширения капилляров и мелких сосудов, нередко напоминающие звездочки) характерны для ССД с ограниченным поражением кожи в поздних стадиях развития заболевания.

В зависимости от распространенности и характера поражения выделяют несколько **вариантов кожного синдрома** при 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».

- При *акросклеротическом варианте ССД* поражаются кисти рук, реже стопы. Пальцы становятся плотными и их трудно сжать в кулак (склеродактилия), формируются контрактуры, кисти приобретают вид «когтистой лапы». Характерен синдром Рейно с развитием дигитальных рубчиков и пренекрозов у 1/3 больных.

- *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.

- *Атипичная форма ССД* - стертое или очаговое поражение кожи.

Со стороны других органов и систем:

Поражение опорно-двигательного аппарата. Характерно симметричное полиартикулярное поражение, боли в суставах, нарастающее ограничение движений в суставах. Развивается склеродактилия - уплотнение кожи и подлежащих тканей пальцев, истончение и укорочение конечных фаланг.

Поражение желудочно-кишечного тракта. Проявляется затруднением проглатывания пищи, диспепсическими расстройствами, потерей массы тела. Наиболее часто в процесс вовлекается пищевод. Эзофагит сопровождается иногда с образованием эрозий и язв.

Поражение легких. Основа легочной патологии - интерстициальное поражение легких (диффузный альвеолярный, интерстициальный и перибронхи-

альный фиброз), развивается у 30-40% больных ювенильной ССД. На компьютерной томограмме легких выявляется симптом «матового стекла».

Поражение нервной системы наблюдают у детей редко в форме периферического полиневритического синдрома, тригеминальной невралгии. Локализация очага склеродермии на голове («удар саблей») может сопровождаться изменениями в головном мозге в виде судорожного синдрома, гемиплегической мигрени и др.

Диагностика системной склеродермии

Для диагностики предложены предварительные диагностические критерии ювенильной ССД, разработанные европейскими ревматологами (2004г.).

«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 артериальной гипертензии.

• Кардиальные:

- аритмия;
- сердечная недостаточность.

• Легочные:

- легочный фиброз (по данным компьютерной томографии и рентгенографии);
- нарушение диффузии легких;
- легочная гипертензия.

• Скелетно-мышечные:

- сгибательные сухожильные контрактуры;
- артрит;
- миозит.

• Неврологические:

- невралгия;
- синдром карпального канала.

- Серологические:
 - антинуклеарный фактор;
 - специфические антитела (Scl-70, антицентромерные, РМ-Scl).

Для установления диагноза необходимо 2 больших и 1 малый критерий.

Лабораторная диагностика

Лабораторные исследования имеют **относительное** диагностическое значение, но помогают оценить степень активности болезни, функциональное состояние внутренних органов.

Иммунологические исследования. Содержание сывороточного иммуноглобулина G повышено у 30%, ревматоидный фактор выявляют у 20% больных ССД, антинуклеарный фактор - у 80% больных, что свидетельствует об активности заболевания и нередко определяет выбор более агрессивной терапии.

Специфические для склеродермии антитела - Scl70 (антитопоизомеразные) выявляют у 20-30% детей с ССД; антицентромерные антитела - примерно у 7% детей.

Инструментальные методы: рентгенография суставов; электромиография для оценки степени поражения мышц; исследование функции внешнего дыхания; остальные методы - по показаниям.

Широкопольная капилляроскопия ногтевого ложа выявляет характерные для ССД признаки - дилатацию капилляров, их редукцию с образованием аваскулярных полей, появление кустовидных капилляров.

Лечение системной склеродермии

Больным показаны теплая одежда, физиотерапия, массаж и лечебная физкультура, которые способствуют поддержанию функциональных возможностей опорно-двигательного аппарата, препятствуют нарастанию сгибательных контрактур.

Основные направления лечения: сосудистая, противовоспалительная антифиброзная терапия, лечение висцеральных проявлений.

В качестве базисной терапии используют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ГКС, цитотоксические средства (циклофосфамид) и антифиброзные препараты (пеницилламин).

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 длительно в течение 3-5 лет, 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).

Сосудистая терапия – лечение синдрома Рейно: силденафил, бозентал.

Коррекция нарушений микроциркуляции: блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, амлодипин); ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

(каптоприл); селективный ингибитор обратного захвата серотонина - кетансерин; антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан); симпатолитики (празозин); пентоксифиллин (трентал); низкомолекулярные гепарины; алпростадил (синтетический аналог простагландина E1).

Лечение висцеральных проявлений в зависимости от клиники.

Местное лечение. Наружно применяют аппликации 20-30% раствора диметилсульфоксида с добавлением сосудорасширяющих, противовоспалительных средств. Для введения препаратов используют фонофорез. Применяют мази, содержащие ГКС; вазотропные препараты; средства для улучшения трофики тканей - хондроитина сульфат, актовегин и др.

Прогноз системной склеродермии

Прогноз в отношении жизни у детей значительно более благоприятен, чем у взрослых. Смертность у детей в возрасте до 14 лет составляет всего 0,04 на 1 млн населения в год. 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.

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ДЕРМАТОМИОЗИТ

Ювенильный дерматомиозит (ДМ) - тяжелое системное заболевание с преимущественным поражением поперечнополосатой мускулатуры, кожного покрова и сосудов микроциркуляторного русла.

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.

Этиология ювенильного дерматомиозита

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.

Патогенез

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 C5b9 в виде так называемого мембрано-атакующего 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 суставов.

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. Эритематозная сыпь может располагаться по всему телу. Часто у больных детей выявляют древовидное ливедо в области плечевого пояса и проксимальных отделов конечностей, возможно и на лице. Ранний признак заболевания - изменения ногтевого ложа (гиперемия околоногтевых валиков и разрастание кутикулы).

Кожные проявления ювенильного дерматомиозита часто предшествуют поражению мышц на несколько месяцев или даже лет (в среднем на полгода).

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. У ребенка появляются затруднения в выполнении действий, ранее не вызывавших проблем: подъем по лестнице, вставание с постели, пола. Прогресс заболевания приводит к тому, что больной плохо удерживает голову, особенно когда ложится или встает, не может самостоятельно одеться, причесать волосы. При выраженной мышечной слабости пациент не может ходить.

Грозные симптомы - поражение дыхательной и глотательной мускулатуры. При поражении мышц глотки возникают дисфагия и дисфония: изменяется тембр голоса. Дисфагия может привести к аспирации пищи и стать причиной развития аспирационной пневмонии или непосредственно летального исхода.

В дебюте и разгаре заболевания при осмотре и пальпации можно выявить у больного плотный отек или болезненность мышц конечностей.

Воспалительные и некротические процессы в мышцах приводят к формированию сухожильно-мышечных контрактур.

Поражение мягких тканей. Кальциноз мягких тканей - особенность ювенильного дерматомиозита. Кальциноз (ограниченный или диффузный) - это отложение депозитов солей кальция в коже, подкожной жировой клетчатке, мышцах или межмышечных фасциях в виде единичных узелков, крупных опухолевидных образований, поверхностных бляшек или распространено.

Поражение сердца. Системный мышечный процесс и васкулопатия обуславливают частое вовлечение в патологический процесс миокарда, хотя могут страдать все 3 оболочки сердца и коронарные сосуды.

Поражение желудочно-кишечного тракта. Вследствие распространенного васкулита с развитием трофических расстройств, нарушением иннервации и поражением гладкой мускулатуры. Клиника: эзофагита, гастродуоденита, энтероколита. При этом возникают незначительные или профузные кровотечения (мелена, кровавая рвота), возможны перфорации, приводящие к медиастиниту, перитониту.

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 недель) 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).

Для **первично-хронического течения** характерно постепенное начало и медленное прогрессирование симптомов на протяжении нескольких лет в виде дерматита, гиперпигментации, гиперкератоза, минимальной висцеральной патологии.

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 ювенильного дерматомиозита

Общий анализ крови в остром периоде, как правило, не изменен.

Биохимический анализ крови. *Повышается уровень «ферментов мышечного распада»* (креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, АСТ, АЛТ, альдолаза), имеющих **диагностическое значение**.

Иммунологическое обследование: в активный период болезни выявляют: 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.

В диагностике ювенильного дерматомиозита значение имеют: антитела к аминоксилсинтетазам тРНК - Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS; антитела к SRP, Mi-2, PM-Scl, KJ.

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 волок-

нами 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.

Лечение

Больным ювенильным дерматомиозитом показана *ранняя двигательная активизация* для предотвращения формирования мышечной дистрофии, контрактур и остеопороза.

Основа патогенетической терапии - длительная терапия системными ГКС, по показаниям назначают цитостатики. Общая длительность лечения составляет 3 и более лет.

При высокой активности заболевания, жизнеопасных нарушениях, специальных показаниях усиливают терапию с помощью дополнительных методов лечения. К ним относят пульстерапию ГКС, в том числе в сочетании с плазмаферезом, цитостатические препараты, внутривенные иммуноглобулины. Альтернативные цитостатики при ювенильном дерматомиозите (например, при неэффективности метотрексата) – азатиоприн, циклофосфамид и циклоспорин.

Данные об эффективности при дерматомиозите взрослых и ювенильном таких новых лекарственных средств, как микофенолата мофетил, такролимус, флударабин, биологических препаратов (инфликсимаб, ритуксимаб), пока противоречивы.

Симптоматическая терапия направлена на устранение нарушений микроциркуляции, обмена веществ, поддержание функций внутренних органов, предотвращение осложнений заболевания и терапии.

Прогноз

Благодаря улучшению диагностики и расширению арсенала лекарственных средств значительно улучшился прогноз ювенильного дерматомиозита. При своевременно начатом и адекватном лечении у большинства больных удается достичь стойкой клинико-лабораторной ремиссии. В последние десятилетия тяжелая функциональная недостаточность развивается не более чем в 5% случаев, доля летальных исходов не превышает 1,5%.

БОЛЕЗНЬ ШЕГРЕНА

Данное заболевание имеет симптомы - сухой синдром, аутоиммунная экзокринопатия, аутоиммунный эпителиит.

Это системное заболевание неизвестной этиологии, характерной чертой которого является хронический аутоиммунный и лимфопрлиферативный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиаладенита и сухого кератоконъюнктивита. Дебютирует в любом воз-

расте, но наиболее типичным является возраст после 30 лет. Заболевание встречается у женщин в 10-25 раз чаще, чем у мужчин.

У 5-25% пациентов развивается при других системных заболеваниях: чаще при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, системной склеродермии, полимиозите, смешанном заболевании соединительной ткани, и других аутоиммунных заболеваниях (первичный билиарный цирроз печени, системных васкулитах, тиреоидите Хашимото).

Частота развития лимфом при болезни Шегрена (БШ) в 44 раза выше, чем в общей популяции и в 5-20 раз выше, чем при других аутоиммунных заболеваниях.

Большинство исследователей рассматривают болезнь Шегрена, как следствие иммунопатологических реакций на вирусные антигены. Потенциальными этиологическими кандидатами являются сialотропные (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, герпес вирус VI) и лимфотропные (HIV, HTLV-I) вирусы. Роль генетических факторов в патогенезе БШ также рассматривается.

Клиника

У половины больных заболевание дебютирует с одностороннего или двустороннего паротита с высокой температурой, гематологических нарушений (увеличение СОЭ, гипергаммаглобулинемия, лейкопения, высокие цифры ревматоидного фактора и ЦИК), значительно реже первыми симптомами заболевания является пурпура и суставной синдром. Такое начало характерно для подострого варианта течения заболевания.

У остальных больных определить начало болезни практически невозможно (хронический вариант течения). Заболевание манифестирует постепенным развитием сухости рта, прогрессирующим пришеечным кариесом, постепенным увеличением околоушных слюнных желез, симптомами конъюнктивита/кератоконъюнктивита. В этой группе больных преобладает симптоматика функциональной недостаточности секретирующих эпителиальных желез, при этом системные проявления заболевания развиваются редко, гематологические нарушения выражены умеренно.

Симптомы, связанные с поражением секретирующих эпителиальных желез, или так называемые железистые проявления, и внежелезистые (системные) проявления. К основным железистым проявлениям относят поражение слюнных и слезных желез со снижением продукции слюны (ксеростомия) и слезы (ксерофтальмия).

Общепринятых критериев диагностики БШ не существует. В литературе наиболее часто ссылаются на пересмотренные критерии Японские (1999), Американские (1994), Института ревматологии РАМН (2001) и Европейские критерии (2002) (табл. 1).

Классификация болезни Шегрена

Течение: подострое, хроническое

Стадии развития: начальная, развернутая, поздняя

Таблица 1

Клинико-морфологическая и функциональная характеристика поражений

| | |
|--------------------------------|---|
| Слюнные железы | Паренхиматозный сиалоаденит (рецидивирующий), увеличение I, II и гипофункция слюнных желез I, II III степени |
| Слезные железы и глаза | Сухой конъюнктивит/блефароконъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит (дистрофия эпителия конъюнктивы I, II и роговицы I, II III степени), нитчатый кератит, буллезнонитчатый кератит, ксероз роговой оболочки, гипоплакрия I, II III степени |
| Слизистые оболочки | Стоматит афтозный/грибковый (рецидивирующий), сухой субатрофический/атрофический ринофаринголарингит, сухой трахеобронхит, сухой кольпит |
| Кожа | Сухость кожи, хейлит, уртикарные высыпания, кольцевидная и узловатая эритема, фотодерматоз, подкожные узелки, рецидивирующая крапивница |
| Ретикулоэндотелиальная система | Регионарная (генерализованная) лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия, псевдолимфома, лимфома, миелодиспластический синдром |
| Суставы | Артралгии, рецидивирующий неэрозивный артрит, диффузный отек кистей, болевые сгибательные контрактуры кистей |
| Мышцы | Миалгии, миозит |
| Серозные оболочки | Полисерозит (плеврит, перикардит, периспленит, перигепатит) сухой, выпотной |
| Сосуды | Синдром Рейно, лимфоцитарный/деструктивный васкулит, облитерирующий эндартериит, рецидивирующая гипергаммакриоглобулинемическая, смешанная и тромбоцитопеническая пурпура, сетчатое ливедо |
| Легкие | Лимфоцитарный пневмонит, неспецифический интерстициальный пневмонит/фиброз I, II III типов, рецидивирующие пневмонии |
| Почки | Почечный канальцевый ацидоз I, II типа, несахарный диабет, гипокалиемический паралич, мочекаменная болезнь, нефрокальциноз, тубулоинтерстициальный нефрит, гломерулонефрит/нефротический синдром, ОПН/ХПН |
| Желудочно-кишечный тракт | Гипотония пищевода, антральный/диффузный атрофический гастрит, неоплазма желудка, панкреатит, аутоиммунный холангит, персистирующий гепатит |
| Нервная система | Поражение периферической нервной системы (сенсорная, сенсорно-моторная полинейропатия, множественная мононевропатия, мононевроит, радикулоневропатия, туннельная невропатия), поражение ЦНС (нарушение мозгового кровообращения, цереброваскулит, болезнь Паркинсона, энцефаломилополирадикулонейропатия с поперечным миелитом) |
| Щитовидная железа | Аутоиммунный тиреоидит (эутиреоз, гипотиреоз, тиреотоксикоз) |

Диагностика

В поликлинических условиях целесообразно учитывать наличие в анамнезе или при обследовании следующих клинико-лабораторных проявлений: 1) артралгии, реже неэрозивный артрит мелких суставов кистей, утренняя скованность до 30 минут; 2) рецидивирующий сиалоаденит или постепенное увеличение слюнных желез; 3) сухость слизистой оболочки полости рта (носоглотки) и быстрое развитие множественного, преимущественно пришеечного кариеса; 4) рецидивирующий хронический конъюнктивит; 5) синдром Рейно или рецидивирующая пурпура; 6) стойкое увеличение СОЭ; 7) гипергаммаглобулинемия; 8) высокие титры ревматоидный/антинуклеарный факторы, антитела к Ro/La ядерным антигенам. Хотя ни один из признаков не является строго специфичным для БШ, наличие 4 и более признаков позволяет в 80–90% случаев заподозрить заболевание.

СИНДРОМ ШАРПА

Смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ) характеризуется комбинацией клинических признаков, свойственных СКВ, системной склеродермии, РА и дерматомиозиту в сочетании с высоким титром антител к ядерному рибонуклеопротеиду в сыворотке крови.

Основные клинические симптомы

- артрит, артралгии
- синдром Рейно
- отек кистей
- миозит, миастения
- гипотония пищевода
- поражение легких
- серозит
- поражение почек
- лимфаденопатия
- склеродермия
- поражение ЦНС
- синдром Шегрена.

ПАНИКУЛИТ ПФЕЙФЕРА-ВЕБЕРА-КРИСЧЕНА

Панникулит – неспецифическое, обычно ограниченное, острое или хроническое узловатое поражение подкожно-жировой клетчатки воспалительного характера полиэтиологической природы.

В патогенезе заболевания основную роль отводят нарушению окислительных процессов в жировой ткани, сопровождающемуся накоплением продуктов перекисного окисления липидов, токсическое действие которых приводит к глубоким обменным нарушениям в жировых клетках и в итоге – к их

гибели. К лобулярным панникулитам без признаков васкулита относят спонтанный панникулит Пфейфера-Вебера-Крисчена. Это тяжелое заболевание подкожно-жировой клетчатки, приводящее в некоторых случаях к летальному исходу. Первичный морфологический элемент – узел либо диссеминированные узлы, залегающие на разной глубине в подкожно-жировой клетчатке.

Основная локализация – верхние и нижние конечности, иногда смешанная – ягодицы, конечности, грудь, живот. Обычно заболевание начинается с недомогания, головных болей, слабости, лихорадки до 40°C. Характерные узлы, залегающие в подкожно-жировой клетчатке, появляются позднее. Длительность заболевания – от одной недели до одного года, иногда нескольких лет.

ДИФФУЗНЫЙ (ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ) ФАСЦИИТ

Это заболевание характеризуется диффузным воспалением фасций. Исследований по естественному течению болезни пока нет, природа ее окончательно не установлена. Возможно, что это вариант склеродермии. Большая часть больных - взрослые, но фасциит наблюдается и у детей. Поражение фасций развивается на конечностях и туловище. Кисти, стопы и лицо обычно не вовлекаются в процесс.

Рекомендуемая литература

1. Педиатрия. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А.А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 768 с.
2. Руководство по детской ревматологии/ под редакцией Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 720 с.
3. Царегородцев А.Д., Белозёров Ю.М., Брегель Л.В. Кардиология детского возраста. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 784 с.

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ

Хавкин А.И.

В 2006 г., на Всемирном Конгрессе гастроэнтерологов в Монреале было предложено определение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). *ГЭРБ – это состояние, развивающееся в случаях, когда заброс содержимого желудка в пищевод вызывает причиняющие беспокойство симптомы и/или приводит к развитию осложнений.*

КОД МКБ 10

К 21 Гастроэзофагеальный рефлюкс

К 21.0 Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом

Рефлюкс-эзофагит

К 21.9 Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита

Эзофагеальный рефлюкс без дополнительного уточнения

Эпидемиология

Частота выявления рефлюкс-эзофагита у детей с заболеваниями пищеварительной системы составляет от 8,7% до 17%. Распространенность ГЭРБ в детском возрасте неизвестна, что обусловлено как многообразием клинико-морфологических вариантов заболевания, так и отсутствием единого системного подхода к вопросам диагностики и лечения.

Этиопатогенез

ГЭРБ – многофакторное заболевание, непосредственной причиной которого является гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). ГЭР - непроизвольное забрасывание желудочного либо желудочно-кишечного содержимого в пищевод, сопровождающееся поступлением в пищевод не свойственного ему содержимого, способного вызвать физико-химическое повреждение слизистой оболочки пищевода. Патогенез ГЭРБ можно представить в виде своеобразных «весов», на одной чаше которых расположены факторы «агрессии» (гиперсекреция соляной кислоты; агрессивное воздействие лизолецитина, желчных кислот, панкреатического сока при дуодено-гастральном рефлюксе; некоторые лекарственные препараты и некоторые продукты питания), на другой - факторы «защиты» (антирефлюксная функция кардии; резистентность слизистой пищевода, эффективный клиренс, своевременная эвакуация желудочного содержимого). Превалирование факторов агрессии при достаточной защите, дефекты защиты при относительно спокойном уровне агрессивных факторов, или же сочетание агрессии с недостаточной защитой ведет к развитию ГЭРБ.

Классификация гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Предложено выделять 3 формы ГЭРБ:

- *неэрозивную (НЭРБ)*, составляющую примерно 60% всех случаев заболевания,

- *эрозивную (ЭРБ)*, составляющую около 35%,
- *пищевод Барретта*, на долю которого приходится 5% случаев ГЭРБ.

Общепринятой классификации ГЭРБ не существует. Российская рабочая классификация приводится ниже.

Рабочая классификация ГЭРБ у детей (Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., 2006)

I. Степень выраженности ГЭР (по результатам эндоскопического исследования):

- ГЭР без эзофагита,
- ГЭР с эзофагитом (I-IV степени),
- Степень моторных нарушений в зоне пищеводно-желудочного перехода (А, В, С).

II. Степень выраженности ГЭР (по результатам рентгенологического исследования):

- ГЭР (I-IV),
- Скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (СГПОД).

III. Внепищеводные проявления ГЭРБ:

- Бронхолегочные,
- Оториноларингологические,
- Кардиологические,
- Стоматологические.

IV. Осложнения ГЭРБ:

- Пищевод Барретта
- Стриктура пищевода
- Постгеморрагическая анемия.

Клиническая картина

Клинические проявления ГЭРБ разнообразны и многочисленны. Принято выделять эзофагеальные и экстраэзофагеальные симптомы.

Эзофагеальные симптомы

Изжога, являясь ключевой жалобой у взрослых пациентов с ГЭРБ, в детской практике может отсутствовать. К тому же, многие дети, особенно дошкольного и младшего школьного возраста, даже ощущая изжогу как таковую, далеко не всегда могут ее охарактеризовать. Таким образом, изжога не является главным клиническим критерием ГЭР у детей.

Регургитация - это пассивное движение желудочного содержимого через пищевод и далее в ротовую полость. Усугубляется в положении лежа или при наклоне туловища (вследствие повышения внутрибрюшного давления).

Симптом «мокрого пятна» - появление на подушке после сна пятна белесоватого цвета, ощущение повышенного количества жидкости во рту. Возникновение симптома обусловлено эзофагослюнным рефлексом. Наиболее часто этот симптом фиксируется у детей раннего возраста, у которых он обычно обусловлен **гиперсаливацией**. Появление симптома «мокрого пятна» у детей

школьного возраста почти однозначно указывает на серьезные моторные нарушения зоны эзофагогастрального перехода.

Отрыжка воздухом, кислым, горьким. Отрыжка воздухом после обильного приема пищи или газированных напитков считается физиологическим явлением. Горькая отрыжка характерна не столько для ГЭР, сколько для дуоденогастрального рефлюкса (ДГР). Отрыжка кислым нередко оценивается больными как изжога.

Периодическая **боль за грудиной**, боль или неприятные ощущения при прохождении пищи по пищеводу (одинофагия). Развивается вследствие раздражения регургитатом болевых рецепторов пищевода. У детей отмечается относительно редко, хотя во взрослой практике, по мнению ряда авторов, болевой синдром занимает второе место после изжоги.

Дисфагия - ощущение «кома» за грудиной. В основе этой жалобы лежит нарушение моторной функции пищевода. Нарушение моторики пищевода функционального генеза возможно при различных дискинезиях пищевода, а также в результате неврогенного спазма циркулярных мышц глотки или устья пищевода, например, у истероидных личностей. Дети старшего возраста определяют дисфагию как ощущение задержки пищи за грудиной во время или после акта глотания. Некоторые дети, чтобы избавиться от дисфагии, помогают себе, делая частые глотательные движения, запивая пищу водой, сжимая грудную клетку, занимая во время глотания вынужденное положение, немного наклоняясь вперед.

Дисфагия, возникающая после приема любой пищи, более характерна для эзофагита, а после приема жидкой пищи – для функциональных нарушений. Появление этого симптома после приема твердой пищи нередко отмечается на фоне тяжелой органической патологии (опухоль, стриктура, стеноз). Возможна парадоксальная дисфагия, когда твердая пища проходит лучше жидкой, а большие куски – лучше, чем небольшие (симптом Лихтенштерна). Для возникновения дисфагии имеет значение температура принимаемой пищи (очень холодная или горячая пища проходит хуже). Кроме того, эмоции, торопливая еда, еда всухомятку, прием некоторых продуктов (например, хурмы), испуг могут вызвать кратковременную дисфагию даже у здоровых лиц.

У некоторых детей могут отсутствовать какие-либо клинические признаки ГЭР, а факт последнего устанавливается в результате проведения специальных методов исследования (например, фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС), выполненной по поводу патологии желудка и двенадцатиперстной кишки). С другой стороны, **у определенной части пациентов с выраженной клинической картиной ГЭР могут отсутствовать эндоскопические признаки последнего** (так называемый эндоскопически негативный вариант ГЭРБ). При этом должны быть достаточно выраженные пищеводные и внепищеводные клинические проявления, доказанный факт существования ГЭР и относительно большая давность заболевания (не менее 6 мес.).

Экстраэзофагеальные симптомы

Экстраэзофагеальные симптомы в основном представлены жалобами, свидетельствующими о вовлечении в процесс бронхолегочной системы, ЛОР-органов, сердечно-сосудистой системы и зубов.

По различным данным, частота ГЭР при бронхиальной астме у детей колеблется от 9% до 80%. В современной литературе много сообщений о связи ГЭР с другими заболеваниями бронхолегочной системы как в качестве сопутствующей патологии, так и этиологического фактора или фактора, способствующего обострениям (при рецидивирующем и хроническом бронхите, затяжном бронхите, муковисцидозе).

Влияние ГЭР может при этом реализовываться двумя путями:

1) прямым, когда аспират (рефлюксат), попадая в просвет трахеобронхиального дерева, приводит к развитию дискринии, отека и бронхоспазма вплоть до механической окклюзии;

2) непрямым (неврогенным), когда дискриния, отек и бронхоспазм возникают вследствие рефлекса из нижней трети пищевода, который по афферентным волокнам вагуса достигает трахеобронхиального дерева. Этот рефлекс напрямую зависит от степени выраженности эзофагита.

Кроме того, некоторые лекарственные препараты (глюкокортикостероиды, теофиллин, используемые при лечении бронхиальной астмы) снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС), провоцируя тем самым нарушение функции антирефлюксного барьера.

ГЭР - зависящая бронхиальная обструкция может быть заподозрена у детей, имеющих:

1) приступы кашля и/или удушья преимущественно в ночное время; после обильного приема пищи;

2) доказанное сочетание респираторных и «верхних» диспепсических признаков (отрыжка, изжога, регургитация и т.д.);

3) положительный эффект от пробной антирефлюксной терапии (при назначении препаратов *ex juvantibus*). Этот метод диагностики используется у детей старшего возраста и взрослых с изжогой и болями за грудиной. В данном случае эффективность антисекреторной терапии позволяет доказать связь симптомов с ГЭР. Но не существует доказательств полезности эмпирической терапии с целью диагностики ГЭРБ у младенцев и детей раннего возраста;

4) затяжное течение бронхиальной астмы, несмотря на адекватную базисную терапию.

К *оториноларингологическим симптомам* относят: постоянное покашливание, «застревание» пищи в глотке или чувство «комка» в горле, развивающиеся вследствие повышения давления в верхних отделах пищевода, чувство першения и охриплости голоса, боли в ухе.

Как следствие инициации *эзофагокардиального рефлекса* у некоторых пациентов возможно развитие аритмий, а также феномена удлинения интервала PQ. Для дифференциации природы болевого синдрома желательно установить его возможную связь с приемом пищи, изменением положения тела, возможностью купирования боли щелочной минеральной водой, антацидами или сердечными препаратами.

Есть сведения, свидетельствующие о *связи ГЭР с эрозиями эмали зубов*.

Возможно сочетание описанных клинических проявлений у одного и того же больного, причем у детей каждому возрастному периоду присущ свой симптомокомплекс.

У детей *младшего возраста* чаще наблюдаются жалобы на рвоты, срыгивания, дефицит массы тела, значительно реже - респираторные нарушения вплоть до развития апноэ и синдрома внезапной смерти. При этом, не следует забывать о том, что у подавляющего большинства детей грудного возраста (до 95%) рвоты и срыгивания носят функциональный (преходящий) характер. Они достаточно уверенно купируются постуральной терапией, назначением на короткий срок смесей с загустителями и/или прокинетиков. Диагноз ГЭРБ будет обоснован только при затяжном, рецидивирующем характере заболевания, появлении экстраэзофагеальных симптомов, а также так называемых «симптомов тревоги»: рвота с кровью, рвота фонтаном, анемия и др.

У детей *старшего возраста* на первое место выходят жалобы эзофагального характера, респираторные нарушения и постгеморрагические анемии.

У больных ГЭРБ необходимо также принимать во внимание жалобы церебрастенического характера, нарушение сна, эмоциональную лабильность, метеочувствительность. Выраженность этих расстройств прямо коррелирует со степенью ГЭР.

Редкое сочетание грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагита и кривошеи представляют **синдром Сандифера**. Для данного состояния характерны слабо выраженные диспептические нарушения, торсионные дистонические движения и кривошея. Проявления усиливаются после приема пищи. Обычно, патологии со стороны внутренних органов, изменений в шейном отделе позвоночника и грудино-ключично-сосцевидной мышце, поражений вестибулярного аппарата выявить не удастся. Проявления регрессируют на фоне антирефлюксной терапии.

Осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Грозным осложнением ГЭРБ являются **стриктуры пищевода**, которые возникают при рубцевании язвенных дефектов. В этом случае на фоне хронического воспаления в процесс вовлекаются глубокие слои стенки пищевода и околопищеводных тканей, т. е. возникает периезофагит. Преобладание фиброза приводит к образованию рубца, вследствие чего развивается пептическая стриктура пищевода.

Одним из наиболее серьезных осложнений ГЭРБ является **пищевод Барретта (ПБ)** - предраковое состояние, фоновое заболевание для развития аденокарциномы пищевода. В литературе приводятся данные, согласно которым частота ПБ у детей с эзофагитом составляет 6,2 - 13%. В одной из работ приводятся результаты эндоскопических исследований, при которых ПБ выявлен у 2,7% детей. Основным методом диагностики, который помогает заподозрить ПБ, является ФЭГДС. Данный метод позволяет дать визуальную оценку пищевода и зоны пищеводно-желудочного перехода и взять биопси-

онный материал для проведения гистологического и, по необходимости, иммуногистохимического исследования.

Еще одно грозное осложнение ГЭРБ – **постгеморрагическая анемия**, которая может возникнуть как при скользящей грыже пищеводного отверстия диафрагмы, ущемление которой травмирует слизистую диафрагмального «мешка», так и в результате эрозивно-язвенного поражения слизистой пищевода. Анемия имеет железодефицитный характер, что и определяет ее характеристику: гипохромная, микро- или нормоцитарная, норморегенераторная. Уровень железа и ферритина в сыворотке крови снижен, железосвязывающая способность ее повышена.

Диагностика

Для большинства пациентов детского возраста с неосложненным течением ГЭРБ для постановки диагноза и начала антирефлюксной терапии достаточно данных анамнеза и результатов клинического обследования.

При наличии признаков осложненного течения и/или выраженного ГЭР в целях уточнения характера поражения и выбора тактики терапии проводят инструментальное обследование.

Фиброэзофагогастродуоденоскопия(ФЭГДС). В ходе исследования оценивается состояние слизистой оболочки пищевода, а также степень выраженности моторных нарушений в области пищеводно-желудочного перехода. Исследование позволяет уверенно диагностировать целый ряд врожденных аномалий развития пищевода (атрезии, стенозы, «короткий пищевод» и др.), приобретенные заболевания воспалительного и не воспалительного генеза. Метод незаменим также в диагностике опухолевых заболеваний пищевода, инородных тел, при контроле состояния пищевода после оперативных вмешательств.

При проведении ФЭГДС прицельно исследуется состояние нижнего пищеводного сфинктера (НПС): оценивается степень смыкания кардии, высота стояния Z-линии, косвенные признаки скользящей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (СГПОД). Важнейшее значение имеет адекватная оценка состояния слизистой пищевода, особенно абдоминального отдела. Следует обращать внимание на степень выраженности воспаления, наличие очагов эктопии, полиповидных образований, фиссур, а также на локализацию, вид и число эрозий и язв.

Описывая пролапс слизистой желудка в пищевод, эндоскопист должен указывать высоту пролабирования (в сантиметрах), односторонность (по какой-то одной стенке) или циркулярность его, а также длительность фиксации пролабирующего комплекса в пищеводе.

Достоверной эндоскопической диагностикой СГПОД становится в случае выявления высокого (выше ножек диафрагмы, т.е. более 3-4 см) циркулярного пролабирования субкардиального отдела желудка в пищевод с частичной фиксацией пролабирующего комплекса (до 3-5 секунд и более). Определение при этом симптомов «конуса» или «воронки» завершает диагностическую со-

ставляющую эндоскопического заключения «СГПОД». Тем не менее, в случае выявления относительно невысокого пролапса и при сохраняющемся подозрении на СГПОД необходимо проводить дополнительное рентгеновское исследование.

Диагностическая значимость эндоскопического исследования существенно повышается, когда в ходе исследования берутся образцы биопсионного материала правильного размера и локализации. Для достоверной диагностики необходимо взятие не менее двух биоптатов (лучше 4-х) на расстоянии два и более сантиметра выше Z-линии.

Биопсия из пищевода в ходе ФЭГДС рекомендуется для диагностики пищевода Барретта и других причин эзофагита, кроме ГЭР. Важно отметить, что даже небольшие отклонения в технике взятия биоптата влияют на достоверность гистологии как диагностического метода в определении рефлюкс-эзофагита.

Эндоскопическая классификация эзофагита

Система эндоскопических признаков ГЭР у детей (по G.Tytgat в модификации В.Ф. Приворотского).

Морфологические изменения

0 степень

Отсутствие визуальных признаков воспаления слизистой оболочки пищевода.

I степень

Умеренно выраженная очаговая эритема и/или рыхлость слизистой абдоминального отдела пищевода.

II степень

То же + тотальная гиперемия абдоминального отдела пищевода с очаговым фибринозным налетом и возможным появлением одиночных поверхностных эрозий, чаще линейной формы, располагающихся на верхушках складок слизистой.

III степень

То же + распространение воспаления на грудной отдел пищевода. Множественные (иногда сливающиеся) эрозии, расположенные не циркулярно. Возможна повышенная контактная ранимость слизистой.

IV степень

Язва пищевода. Синдром Барретта. Стеноз пищевода.

Моторные нарушения

А. 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.

В. Отчетливые эндоскопические признаки недостаточности кардии, тотальное или субтотальное провоцированное пролабирование на высоту более 3 см с возможной частичной фиксацией в пищеводе.

С. То же + выраженное спонтанное или спровоцированное пролабирование выше ножек диафрагмы с возможной частичной фиксацией

Пример эндоскопического заключения:

Рефлюкс-эзофагит II-B степени.

Гистологическое исследование. Прицельная биопсия слизистой пищевода у детей с последующим гистологическим изучением материала проводится по следующим показаниям:

- 1) расхождение между рентгенологическими и эндоскопическими данными в неясных случаях;
- 2) при атипичном течении эрозивно-язвенного эзофагита;
- 3) при подозрении на метапластический процесс в пищеводе (барреттовская трансформация);
- 4) папилломатоз пищевода;
- 5) подозрение на малигнизацию опухоли пищевода.

В других случаях необходимость биопсии определяется индивидуально. Гистологическое заключение по результатам исследования биоптатов при ГЭРБ может дать как нормальный, так и патологический результат.

Рефлюкс-индуцированный эзофагит определяется эндоскопически как видимые участки повреждения слизистой оболочки дистального отдела пищевода.

Гистологическое обнаружение таких признаков как эозинофилия, удлинение сосочков (эпидермальные тяжи), базальная гиперплазия, увеличение межклеточных пространств (спонгиоз) является недостаточно чувствительным и специфичным по отношению к рефлюкс-эзофагиту. Это неспецифические реактивные изменения, которые могут быть обнаружены при эзофагите другой этиологии или даже у здорового человека. На многие гистологические параметры влияют медикаменты, применяемые для лечения эзофагита или других расстройств. Таким образом, *гистологическое исследование не может определить, связан ли эзофагит с ГЭР, а отсутствие гистологических изменений не исключает рефлюксной болезни.*

Ультразвуковое исследование (УЗИ). Визуализация пищевода при использовании стандартных ультразвуковых методик затруднена. Однако использование двойного доплеровского контроля улучшает диагностику заболеваний пищевода. На первом этапе исследования проводится сканирование в эпигастрии через область пищеводного отверстия диафрагмы в горизонтальном положении и, в отдельных случаях, с запрокинутой головой. На втором этапе проводится заполнение желудка водой в количестве 300-500 мл с целью оптимизации осмотра пищевода и стенок желудка, выявления ГЭР, а также измерение диаметра пищевода в момент глотка. Визуализация пищевода обычно возможна на протяжении 1,5-2,5 см брюшного отдела. За нормальный диаметр пищевода у детей приняты значения 7-10 мм. *Диаметр нижней трети пищевода более 11 мм (во время глотка 13 мм) может указывать на формирование грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (СГПОД). При диаметре более 13 мм (во*

время глотка 15 мм и более) заключение о СГПОД у детей становится практически достоверным.

Рентгенологическая диагностика. Обычно проводится исследование пищевода и желудка с барием в прямой и боковой проекциях и в положении Тренделенбурга с небольшой компрессией брюшной полости. При исследовании оценивают проходимость взвеси, диаметр пищевода, контуры, эластичность стенок, патологические сужения, ампулообразные расширения, перистальтику, рельеф слизистой. При явном рефлюксе пищевод и желудок рентгенологически образуют фигуру «слона с поднятым хоботом», а на отсроченных рентгенограммах в пищеводе вновь появляется контрастное вещество, что подтверждает факт рефлюкса.

Метод имеет большое значение в диагностике СГПОД, аномалий развития пищевода, оценке последствий травм и оперативных вмешательств, незаменим при диагностике функциональных заболеваний пищевода. Специфичность рентгенологического исследования в диагностике СГПОД, по данным литературы, составляет 94%.

При обзорной рентгенографии грудной полости и желудка определяется газовый пузырь, располагающийся выше диафрагмы. При контрастировании пищевода отмечается отсутствие абдоминального отдела пищевода ниже диафрагмы, наличие желудочного рельефа слизистой оболочки пищевода на уровне диафрагмального отверстия и выше. Наличие в наддиафрагмальном отделе трех-четырех складок и выше указывает на принадлежность их к слизистой оболочке желудка. Косвенными признаками грыж является сглаживание или отсутствие угла Гиса, отклонение пищевода от диафрагмы и позвоночника, а также ГЭР.

К недостаткам метода следует отнести факт, что рентгенография не всегда позволяет зафиксировать грыжи малого размера, а также дает высокую лучевую нагрузку.

Рентгенография верхних отделов желудочно-кишечного тракта (жкт) бесполезна в диагностике ГЭРБ, но значима в диагностике анатомических аномалий.

Внутрипищеводная рН-метрия (суточный рН-мониторинг). Один из важнейших методов, позволяет с высокой точностью уловить заброс кислого содержимого желудка в пищевод. Используя его, можно не только зафиксировать сам факт acidификации пищевода, но и оценить его продолжительность. Применяются ацидогастрометры различных модификаций, компьютерные системы для стандартной, 2-3-часовой рН-метрии и для проведения суточного рН-мониторинга.

При исследовании у детей используются стандартные 2-х, 3-х, или 5-и канальные рН-зонды. Один из датчиков устанавливается в пищеводе на 5 см выше кардии. Глубину введения зонда можно рассчитать по формуле Bischoff, модифицированной М.А.Куршиным и В.М.Муравьевой (1987):

$$X=0,2Y+1,5 \text{ см}$$

где X – длина зонда в см, Y – рост ребенка.

Признаками патологического ГЭР (по данным 3-часовой рН-метрии) являются:

- 1) снижение рН в пищеводе ниже 4-х в течение 5 мин и более;
- 2) определение не менее 3-х эпизодов рефлюкса в течение 5 мин;
- 3) восстановление рН в пищеводе в течение времени, превышающем 5 мин.

Только сочетание всех трех признаков позволяет уверенно диагностировать патологический «кислотный» ГЭР.

Следует помнить, что при проведении рутинной внутрипищеводной рН-метрии в целом ряде случаев может быть получен ложноотрицательный результат. Для повышения чувствительности метода используют специальные функциональные пробы: изменение положения тела больного во время исследования, тест с физической нагрузкой (приседания, наклоны и т.д.).

По мнению ряда исследователей, в течение многих лет «золотым стандартом» определения патологического ГЭР считается **суточное рН-мониторирование**, позволяющее не только зафиксировать рефлюкс, но и определить степень его выраженности, а также выяснить влияние различных провоцирующих моментов на его возникновение и подобрать адекватную терапию.

Исследование проводится специальным сверхтонким зондом, который вводится интраназально и не затрудняет больному прием пищи, не влияет на сон и прочие физиологические потребности.

При оценке полученных результатов используются принятые во всем мире нормативные показатели, разработанные T.R. DeMeester (табл. 2).

Таблица 2.

**Нормальные показатели 24-часового рН-мониторинга
(по T.R. DeMeester)**

| Показатели | рН<4 (общее, %) | рН<4 (стоя, %) | рН<4 (лежа, %) | Число ГЭР с рН<4 | Число ГЭР >5 мин | Макс. ГЭР (мин) |
|------------|-----------------------|----------------------|-------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| Норма | 4,5 | 8,4 | 3,5 | 46,9 | 3,5 | 20 |

Определяется также индекс рефлюкса (ИР), который представляет собой отношение времени исследования с рН<4 к общему времени исследования (в %). При кислотном рефлюксе нормальные значения ИР составляют 4,45%. Анализ полученных результатов проводится с помощью специальной компьютерной программы. Одним из кардинальных интегративных показателей считается обобщенный показатель DeMeester, который в норме не должен превышать значений 14,72.

Этими показателями можно пользоваться у детей старше 12 лет.

Для детей раннего возраста J. Voix-Ochoa с соавторами разработана нормативная шкала. По мнению этих авторов показатели суточного рН-мониторинга у детей до одного года отличаются от таковых у взрослых (коле-

бания $\pm 10\%$). Нормативные показатели для детей этой возрастной группы приводятся в таблице 3.

Таблица 3.

Нормальные показатели 24-часового рН-мониторинга у детей

| Показатели | Среднее значение | Верхняя граница нормы |
|---|------------------|-----------------------|
| Общее время рН<4 (%) | 1,9 - 1,6 | 5,0 |
| Число эпизодов рефлюкса | 10,6 - 8,8 | 27,0 |
| Число эпизодов рефлюкса, длительностью более 5 мин. | 1,7 - 1,2 | 5,8 |
| Наиболее продолжительный эпизод, (мин) | 8,1 - 7,2 | 22,5 |

С целью максимальной стандартизации оценки полученных результатов следует пользоваться нормативами T.R. DeMeester при обследовании детей, возраст которых более 1 года.

Выявление щелочного ГЭР у детей является относительной редкостью. Нормативных стандартов для него не существует, поскольку уже сам факт попадания дуоденального содержимого в пищевод является патологическим признаком.

Необходимо также подчеркнуть, что рН-мониторинг пищевода полезно в оценке степени лечебного воздействия антисекреторной терапии. Оно может быть полезно в соотнесении симптомов (например, кашель, боль за грудиной) с эпизодами кислотного рефлюкса, а также в выявлении детей со свистящим дыханием и другими респираторными симптомами, для которых рефлюкс может являться отягощающим фактором.

Бичастотная интраэзофагеальная импедансометрия. Методика является усовершенствованным вариантом *интрагастральной импедансометрии*. Она основана на изменении интраэзофагеального сопротивления в результате ГЭР и в восстановлении его исходного уровня по мере очищения пищевода. Применяется специальный 9-канальный зонд, выпускающийся в разных вариантах: для детей и для взрослых. Однако данный метод не позволяет дифференцировать рефлюктат по составу (кислый или щелочной), так как присутствие желчи в последнем не оказывает заметного влияния на импедансометрические характеристики ГЭР. Снижение импеданса в пищеводе ниже 100 Ом свидетельствует о факте ГЭР. Существует специальная формула, определяющая показатель ГЭР. Положительные значения данного показателя указывают на отсутствие рефлюкса, а отрицательные, соответственно, свидетельствуют о ГЭР.

Для оценки моторной функции пищевода определяется скорость пищевого клиренса (CL) в дистальном отделе пищевода и агрессивность рефлюкса (AR). Патологический ГЭР регистрируется при $AR > 10\%$. Значения $CL < 10\%$ свидетельствуют о нарушении клиренса.

Методика позволяет также определять такие параметры ГЭР как высоту и продолжительность ГЭР, относительный объем рефлюктата. В ходе исследования оценивается также кислотность желудочного сока в базальную фазу секреции.

Манометрия пищевода. Манометрия пищевода является одним из наиболее точных методов исследования функции нижнего пищеводного сфинктера (НПС), благодаря которому устанавливаются его границы, оценивается состоятельность и способность к релаксации сфинктера при глотании. Многочисленные исследования показали, что нижними границами нормы для НПС является давление 6 мм рт.ст., общая длина сфинктера 2 см, а протяженность внутрибрюшного сегмента его – 1 см.

Наиболее перспективным в настоящее время считается синхронное исследование рН в пищеводе и манометрия НПС.

Радионуклидное исследование (желудочно-пищеводная сцинтиграфия). Данные о возможностях радиоизотопного исследования верхних отделов ЖКТ с ^{99m}Tc с целью диагностики ГЭР в литературе не очень многочисленны. По публикациям чувствительность метода колеблется в широком диапазоне – от 10 до 80%. Задержка изотопа в пищеводе более чем на 10 минут указывает на замедление эзофагеального клиренса. Кроме того, тест информативен для оценки эвакуации желудочного содержимого. В ряде случаев метод позволяет зафиксировать рефлюкс-индуцированную микроаспирацию. В связи с чем, сцинтиграфия пищевода показана преимущественно детям с торпидной респираторной патологией.

Для диагностики аспирации проводят **трахеобронхоскопическое исследование с определением пепсина** в бронхо-альвеолярной жидкости. Его наличие является индикатором ГЭР-ассоциированной аспирации.

В качестве дополнительных методов исследования в зависимости от вида внепищеводных проявлений ГЭРБ у детей применяются: импульсная осциллометрия дыхательных путей, определение функции внешнего дыхания, электрокардиография (ЭКГ), в т.ч. холтеровское мониторирование. Эти методы используются для диагностики внепищеводных проявлений ГЭРБ и сопутствующей патологии.

При необходимости по показаниям проводятся **консультации соответствующих специалистов:** кардиолога, пульмонолога, оториноларинголога, хирурга и др.

Принимая во внимание участие нервной системы, особенно ее вегетативного отдела, в генезе ГЭР, следует рассмотреть необходимость консультации невролога.

Таким образом,

- Диагноз ГЭРБ у детей клинически основывается на выраженности симптомов или признаков, которые могут быть связаны с ГЭР.
- Субъективные симптомы ненадежны у младенцев и детей до 12 лет. Большинство предполагаемых симптомов ГЭР - неспецифичны.
- Диагноз ГЭРБ ставится только при чрезмерной частоте или длительности рефлюкса, при наличии эзофагита или при условии четкой связи симптомов

и признаков с эпизодами рефлюкса при исключении альтернативных диагнозов.

Диагноз ГЭРБ не вызывает сомнений в следующих случаях:

- синдром рвот и срыгиваний у детей раннего возраста с «симптомами тревоги»: повторные рвоты фонтаном, кровь в рвотных массах, рвота с желчью, потеря массы тела, рецидивирующая респираторная патология;
- доминирующая над другими гастроэнтерологическими жалобами «пищеводная» симптоматика, существенно снижающая качество жизни больного;
- пищевод Барретта;
- наличие у ребенка ГЭР-ассоциированных внепищеводных проявлений.

Пример формулировки диагноза:

Диагноз основной: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (рефлюкс-эзофагит II-B степени), среднетяжелая форма.

Осложнение: Постгеморрагическая анемия.

Диагноз сопутствующий: Хронический гастродуоденит с повышенной кислотообразующей функцией, НР - негативный, в стадии клинической ремиссии.

Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Лечение ГЭРБ должно быть направлено на решение следующих задач:

- 1) снижение агрессивности желудочного содержимого;
- 2) повышение антирефлюксной функции НПС;
- 3) уменьшение времени контакта слизистой пищевода с желудочно-кишечным содержимым (реургитатом);
- 4) защита слизистой оболочки пищевода от повреждения реургитатом.

Лечебные мероприятия при ГЭРБ базируются на трех основных положениях:

- 1) комплекс немедикаментозных воздействий, главным образом, нормализация образа жизни, режима дня и питания;
- 2) консервативная терапия;
- 3) хирургическая коррекция.

Лечение детей раннего возраста

Важнейший компонент лечения детей раннего возраста, страдающих рвотами и срыгиваниями и имеющими функциональный ГЭР - это **постуральная терапия** или терапия положением. У грудных детей метод заключается в кормлении ребенка под углом 45-60°, что препятствует реургитации и аэрофагии. В ночное время целесообразно приподнимать головной конец кровати на 10-15 см. Перекармливание детей с обозначенной патологией абсолютно недопустимо.

Постуральная терапия в «моноварианте» может оказаться малоэффективной. В этом случае необходима **диетическая коррекция** с использованием *смесей, обладающих антирефлюксными свойствами.*

Использование специализированных продуктов, обогащенных сложными углеводами, позволяющих предупредить обратное движение содержимого желудка и улучшить его опорожнение, является принципиальным направлением диетотерапии ГЭР у детей первого года жизни. Для детей с нетяжелыми срыгиваниями и достаточными или несколько замедленными темпами нарастания массы тела, такой диетологический подход является весьма эффективным. Его результативность в сочетании с постуральной терапией составляет 90-95%. Наилучший эффект достигается при введении АР смесей на самых ранних стадиях заболевания.

Применение смесей с загустителями у детей с синдромом срыгиваний и рвот уменьшает частоту ГЭР. При назначении смесей, в которых в качестве загустителя используются неперевариваемые полисахариды (ПС) (камедь рожкового дерева) следует помнить, что:

- смеси являются лечебными и должны назначаться врачом;
- требуют четкого подбора объема в суточном рационе ребенка (1/2, 1/3 или 1/4);
- назначаются на ограниченный срок;
- не рекомендуются здоровым детям, не страдающим срыгиваниями;
- являются только одним из компонентов лечебных программ.

Варианты назначения антирефлюксных смесей

1. В конце каждого кормления адаптированной смесью назначается антирефлюксная (АР) смесь в количестве 1/2 – 1/4 от объема кормления.
2. АР смесь назначается 1-3 раза в день в объеме кормления, в остальных случаях используется адаптированная смесь.
3. АР смесь назначается в полном суточном объеме в течение 2-4 недель.

Вопрос о медикаментозном лечении грудных детей с синдромом срыгивания решается строго индивидуально, а выбор программы зависит от конкретного случая и не подлежит схематизации.

Лечение детей старшего возраста

Немедикаментозное лечение

Детям и подросткам с нечасто возникающей изжогой малой степени выраженности (один раз в неделю или реже) следует рекомендовать изменение стиля жизни (табл. 4).

Рекомендации больным с ГЭРБ по изменению стиля жизни

| Рекомендации | Комментарии |
|--|---|
| 1. Спать с приподнятым головным концом кровати не менее чем на 15 см | Уменьшает продолжительность за кислнения пищевода. |
| 2. Диетические ограничения: - снизить содержание жира (сливки, сливочное масло, жирная рыба, свинина, гусь, утка, баранина, торты) - Повысить содержание белка - Снизить объем пищи - Избегать раздражающих продуктов (соки цитрусовых, томаты, кофе, чай, шоколад, мята, лук, чеснок, алкоголь и др.) | - Жиры снижают давление НПС - Белки повышают давление НПС - Уменьшается объем желудочного содержимого и рефлюксы - Прямой повреждающий эффект. Кофе, чай, шоколад, мята, алкоголь также снижают давление НПС |
| 3. Снизить массу тела при ожирении | Избыточная масса - предполагаемая причина рефлюкса |
| 4. Не есть перед сном, не лежать после еды | Уменьшает объем желудочного содержимого в горизонтальном положении |
| 5. Избегать тесной одежды, тугих поясов | Повышают внутрибрюшное давление, усиливают рефлюкс |
| 6. Избегать глубоких наклонов, длительного пребывания в согнутом положении (поза «огородника»), поднятия руками тяжестей более 8-10 кг на обе руки, физических упражнений связанных с перенапряжением мышц брюшного пресса | Тот же механизм действия |
| 7. Избегать приема ряда лекарств: седативных, снотворных, транквилизаторов, антагонистов кальция, теofilлина, холинолитиков | Снижают давление НПС и/или замедляют перистальтику |
| 8. Прекратить курение | Курение значительно уменьшает давление НПС |

Следует помнить, что важнейшее значение для больного ребенка имеет терапия положением, особенно в ночное время. Это простейшее мероприятие препятствует рефлюксу желудочного содержимого в пищевод в горизонтальном положении. В этой связи подъем головного конца кровати становится

обязательной рекомендацией. Попытка выполнить это за счет увеличения числа или величины подушек является ошибкой. Оптимально подкладывать под ножки кровати бруски высотой до 15 см. Имеется мнение, что сон на левом боку и возвышенный головной конец кровати уменьшают частоту ГЭР.

При составлении программы диетотерапии у детей с ГЭРБ следует учитывать, что в большинстве случаев это заболевание сочетается с гастритом, гастродуоденитом, заболеваниями билиарной системы и поджелудочной железы, кишечника. Поэтому в качестве «базисной» диеты следует рекомендовать соответствующие диетические столы: 1-й, 5-й, 4-й.

Медикаментозное лечение

При лечении ГЭРБ у детей применяются следующие группы лекарственных средств:

- ингибиторы протонной помпы (ИПП);
- прокинетики и корректоры моторики;
- антациды и антациды в комбинациях.

Антациды можно использовать периодически для купирования симптомов изжоги. Если имеются среднетяжелые или тяжелые симптомы изжоги, либо мероприятия по изменению стиля жизни не оказали эффекта, рекомендуется пробная терапия с целью снижения кислотности.

Ингибиторы протонной помпы являются препаратами первой линии терапии для пробного лечения. Рекомендованный курс этих препаратов составляет от 2 до 4 недель.

Пациенты с симптомами, требующими неотложного вмешательства (дисфагия, потеря массы тела, кровавая рвота или рецидивирующая рвота), а также больные, у которых симптомы изжоги персистируют или рецидивируют, несмотря на применение ингибиторов протонной помпы, должны быть направлены к гастроэнтерологу для проведения ФЭГДС с биопсией.

Детям с эндоскопически установленным пептическим эзофагитом рекомендуется терапия препаратами, уменьшающими кислотность.

H₂-гистаминоблокаторы (H₂-ГБ) имеют меньшую эффективность, неблагоприятный фармакотерапевтический профиль, а также высокий риск развития тахифилаксии, у детей в качестве антисекреторной терапии использовать не рекомендуется.

У 60% детей с бронхиальной астмой, сопровождающейся клиническими и эндоскопическими признаками сопутствующей ГЭРБ, препараты, подавляющие кислотность желудочного сока, улучшают контроль над основным заболеванием. Пациентам с персистирующими тяжелыми или среднетяжелыми симптомами бронхиальной астмы (особенно, если имеются ночные приступы) и частыми проявлениями изжоги или регургитации, указывающие на ГЭРБ, рекомендуется пробная терапия ингибиторами протонной помпы длительностью до 8 недель.

Ниже приводим программы лечения в зависимости от степени выраженности морфологических изменений пищевода.

1. ГЭРБ (ГЭР без эзофагита, эндоскопически негативный вариант ГЭРБ, ГЭР с рефлюкс-эзофагитом I степени):

а) антациды и антациды в комбинациях (преимущественно в виде геля или суспензии: *алюминия фосфат, алгедрат+магния гидроксид; гевискон - натрия альгинат+натрия гидрокарбонат+кальция карбонат*),

б) прокинетики (*домперидон*) и корректор моторики (*тримебутин*).

Пример базисной лечебной программы:

- гевискон по 5,0 мл × 3 раза в день, после еды – 2-3 недели;

- домперидон (таблетки по 10мг) 0,25 мг/кг массы тела 3-4 раза в день, при массе тела больше 35 кг – по 10мг 3-4 раза в день за 15-20 минут до еды - 3 недели → алюминия фосфат, по 1 пак. (16 г) 3-4 раза в день, через 1 час после еды, 2 недели; тримебутин: детям 3-5 лет по 25мг 3 раза в сутки; детям 5-12 лет по 50мг 3 раза в сутки; детям с 12 лет по 100-200 мг 3 раза в сут, в течение 12 недель.

Показано повторение курса прокинетиков через один месяц.

Показания к назначению антисекреторных препаратов те же, что и в случае эндоскопически негативного варианта ГЭРБ.

2. ГЭРБ (ГЭР с рефлюкс-эзофагитом II степени):

а) антисекреторные препараты: ИПП (*эзомепразол; рабепразол*),

б) антациды и антациды в комбинациях (преимущественно в виде геля или суспензии: *алюминия фосфат, алгедрат+магния гидроксид; гевискон - натрия альгинат+натрия гидрокарбонат+кальция карбонат*),

в) прокинетики и корректор моторики.

Пример базисной лечебной программы:

- эзомепразол – по 20 мг × 2 раза в день ИЛИ рабепразол – 20 мг/сутки однократно - 3 недели,

- домперидон 0,25-0,5 мг (0,25-0,5 мл суспензии) / кг 3-4 раза в день на 3-4 недели (повторить курс через 2 недели в той же дозе),

- гевискон по 5,0 мл х 3-4 раза в день, после еды – 3 недели,

- тримебутин по 50 мг 3 раза в сутки в течение 12 недель,

- алюминия фосфат, 2-3 недели (после отмены антисекреторных препаратов).

3. ГЭРБ (ГЭР с рефлюкс-эзофагитом III-IV степени):

а) антисекреторные препараты: ИПП,

б) антациды и антациды в комбинациях (преимущественно в виде геля или суспензии: *алюминия фосфат, алгедрат+магния гидроксид; гевискон - натрия альгинат+натрия гидрокарбонат+кальция карбонат*),

в) прокинетики и корректор моторики.

Пример базисной лечебной программы:

- эзомепразол – по 20 мг × 2 раза в день ИЛИ рабепразол – 20 мг/сутки однократно – 3-4 недели,

- домперидон 0,25-0,5 мг (0,25-0,5 мл суспензии) / кг 3-4 раза в день на 3-4 недели (повторный курс через 2 недели),

- гевискон по 5,0 мл x 3-4 раза в день, после еды – 3 недели,
- тримебутин по 50мг 3 раза в сутки в течение 12 недель.
- алюминия фосфат 2-3 недели (после отмены антисекреторных препаратов).

Следует помнить о необходимости ступенчатой отмены ИПП у детей для исключения феномена «рикошета». Для поддержания антисекреторного эффекта рекомендуется пролонгированная терапия ИПП (эзомепразол, рабепразол) в половинной дозе.

Необходимость подключения неврологической программы лечения, дозировки препаратов и длительность курсов лечения решаются совместно с соответствующим специалистом согласно выявленной неврологической патологии у ребенка.

Еще одним методом лечения является *использование минеральных вод*. Предпочтительны слабоминерализованные щелочные воды, такие как Ессентуки 4, Славяновская, Смирновская и т. д., которые назначаются в теплом и дегазированном виде за 30-40 мин до еды в течение 4 недель. Дополнительный компонент комплексной программы лечения - *использование физиотерапевтических методик*.

Детям с ГЭРБ в период ремиссии рекомендуется санаторно-курортное лечение в санаториях желудочно-кишечного профиля.

Хирургическое лечение

Показания к хирургической коррекции при ГЭРБ:

1. Выраженная симптоматика ГЭРБ, существенно снижающая качество жизни больного, несмотря на неоднократные курсы медикаментозной антирефлюксной терапии;
2. Длительно сохраняющаяся эндоскопическая картина рефлюкс-эзофагита III-IV степени на фоне неоднократных курсов терапии;
3. Осложнения ГЭРБ (кровоотечения, стриктуры, пищевод Барретта);
4. Сочетание ГЭРБ с СГПОД.

Наиболее часто у детей применяется фундопликация по Ниссену, реже операции по Талю, Дору, Тоупе. В последние годы активно используется лапароскопическая фундопликация.

Ведение пациентов на амбулаторном этапе

Дети с ГЭРБ наблюдаются педиатром и гастроэнтерологом, при наличии сопутствующей патологии – совместно с соответствующими специалистами.

Пациенты с осложненным течением ГЭРБ: со стриктурами пищевода, кровоотечениями, пищеводом Барретта – наблюдаются совместно с хирургом, при подозрении на малигнизацию, детей с пищеводом Барретта следует направлять к онкологу.

Как правило, дети с ГЭРБ обычно не нуждаются в лечении в условиях круглосуточного стационара, за исключением осложненного течения и пока-

заний к хирургическому вмешательству. Для установления диагноза и возможной коррекции терапии, а также проведения реабилитационных мероприятий, целесообразна госпитализация в дневной стационар (средняя длительность составляет 10-14 дней).

Частота осмотров специалистом определяется выраженностью клинической симптоматики и клинико-эндоскопическими данными и составляет не менее 2-х раз в год.

Инструментальное исследование:

• Частота проведения ФЭГДС определяется индивидуально, исходя из клинико-anamnestических данных, результатов предшествующих эндоскопических исследований и длительности клинической ремиссии.

А) при эндоскопически негативной форме ГЭРБ и рефлюкс-эзофагите I ст. ФЭГДС показана при обострении заболевания,

Б) при ГЭРБ и/или рефлюкс-эзофагите II-III ст. ФЭГДС показана 1 раз в год, а также при обострении заболевания,

В) при ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом IV ст. (язва пищевода, пищевод Барретта) ФЭГДС показана 1 раз в 6 мес. на первом году наблюдения и 1 раз в год (при условии достижения клинической ремиссии заболевания) в последующие годы наблюдения.

• Повторное исследование секреторной функции желудка (рН-метрия) обычно не требуется.

• Необходимость и сроки проведения повторного суточного рН-мониторинга определяется индивидуально.

Противорецидивное лечение

• Назначение антацидов, антисекреторных препаратов, прокинетиков и т.д. в период стойкой клинико-морфологической ремиссии, как правило, не показано.

• Возможно назначение медикаментозной терапии (антациды, прокинетики) «по требованию».

• При эзофагите III-IV ст. показано пролонгированное назначение антисекреторной терапии (1-3 мес.) в поддерживающих дозах.

• В качестве противорецидивной терапии проводятся курсы реабилитационных мероприятий: бальнеолечение, физиопроцедуры.

Учитывая, что ГЭРБ часто протекает на фоне хронического гастродуоденита и колонизации *Helicobacter pylori*, программа наблюдения за такими детьми должна включать основные этапы обследования и ведения пациентов с патологией желудка и 12-перстной кишки.

Занятия физической культурой: детям с ГЭРБ в стадии неполной клинико-эндоскопической ремиссии рекомендуются занятия физкультурой в подготовительной группе; в стадии полной клинико-эндоскопической ремиссии – в основной группе.

Прогноз

У большинства детей с ГЭРБ – благоприятный.

При пищеводе Барретта у детей следует помнить о вероятности развития аденокарциномы или плоскоклеточного рака, даже несмотря на проводимое лечение. Прогностически неблагоприятными признаками считаются: площадь метаплазии эпителия пищевода диаметром 8 см и более, а также наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Малигнизация ПБ у детей встречается крайне редко, однако есть данные, что у 33% детей с клиникой ГЭРБ может появиться злокачественное новообразование в пищеводе в последующие 50 лет жизни.

Рекомендуемая литература

1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. Клинические рекомендации. 2016. 37 с.
2. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей: принципы диагностики и лечения (в свете Римских критериев IV). «ГЭОТАР-Медиа». 2018. 160 с.

ВРОЖДЕННЫЕ И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Мельникова И.М.

Врожденные и наследственные заболевания почек у детей представляют серьезную проблему в педиатрии и имеют большую социальную значимость. Эти заболевания нередко приводят к развитию тяжелых нарушений функционального состояния почек еще в детском возрасте. Но, к сожалению, специфического лечения для выявляемых наследственных нефропатий на сегодня не существует. Распространенность этой патологии имеет тенденцию к увеличению, что связывают не только с улучшением их диагностики, но и вследствие антропогенного прессинга на окружающую среду.

Аномалии мочевой системы являются одними из наиболее частых пороков; их удельный вес составляет 30-40% всех пороков. Имеются данные о том, что врожденные и наследственные заболевания почек составляют 14-16% всех болезней мочевого выделения, диагностированных в детском возрасте, и из года в год данный показатель увеличивается.

Бурное развитие генетики в последнее десятилетие показывает, что наследственные болезни почек встречаются значительно чаще, чем диагностируются. В связи с этим чрезвычайно важным оказывается проведение медико-генетического консультирования в тех случаях, когда в семье уже имеются случаи наследственной патологии почек.

В медицинской генетике используются генеалогический (наиболее распространенный, это анализ родословной ребенка), а также близнецовый, статистический, популяционный. Активно внедряются в практику цитогенетический и молекулярно-генетический методы. При анализе родословной необходимо обращать внимание на наличие в семье не только заболеваний органов мочевой системы, но артериальной гипертензии и метаболических нарушений у родственников, а также опухолей, тугоухости и патологии органов зрения. Особое внимание следует уделять акушерско-гинекологическому анамнезу матери: неоднократным самопроизвольным абортam, неразвивающейся беременности, наличию токсикоза и нефропатий беременных, осложненных родов, гибели детей от множественных пороков развития. Фрагмент генеалогического древа ребенка с синдромом Альпорта представлен на рис. 1.

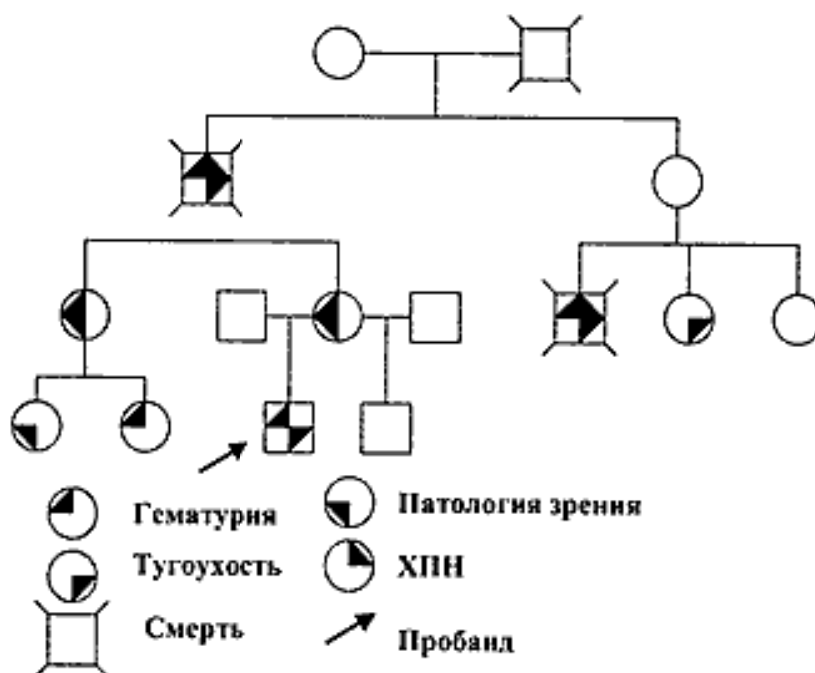


Рис.1. Фрагмент генеалогического дерева семьи N. с синдромом Альпорта (по данным проф. М.С. Игнатовой).

Однако, трудности генетических исследований пока остаются. И на помощь геномике пришла *протеомика*. Если генотип человека остается неизменным в течение жизни, то изменяется фенотип, что связано с изменением *протеомы*. При этом структура белка изменяется при различных болезненных процессах. Так при различных заболеваниях почек (синдром Фанкони, нефротический синдром) определяются разные виды белков в моче.

Поэтому приоритетными направлениями в педиатрической нефрологии являются: распознавание факторов риска заболеваний органов мочевой системы, их ранняя диагностика, оценка риска инвалидизации, проведение комплекса мероприятий по профилактике заболеваний почек и реабилитации больных.

Под врожденными болезнями органов мочевой системы подразумевают стойкие морфологические изменения органа (органов), выходящие за пределы возможных вариаций строения, возникающие внутриутробно. Эти заболевания могут быть генетически обусловлены или связаны с тератогенными влияниями на плод, включая внутриутробное инфицирование.

Наследственными болезнями почек являются заболевания, связанные с мутацией одного или нескольких генов и передающиеся в семье из поколения в поколение.

В ходе эволюционного развития почка проходит 3 этапа.

1 этап. Предпочка (пронефрос). Начало образования выделительной системы - 3-я неделя эмбрионального развития.

2 этап. Первичная почка (мезонефрос). Другое название - вольфово тело. Формируется на 4 неделе. Воздействие неблагоприятных факторов с 4 по 8 неделю беременности может привести к агенезии почек и мочеточников, эк-

топии устья мочеточника, образованию дополнительного мочеточника со слепым концом или слабо развитой почкой. На 9 неделе мочеточник плода открывается в мочевой пузырь, что и является временем начала анатомического функционирования всей мочевой системы. С 3 месяца внутриутробного развития первичная почка (мезонефрос) начинает регрессировать, а с 5 месяца - прекращает существовать.

3 этап. Окончательная почка (метанефрос). Закладка в конце 1 месяца эмбрионального периода. С 13 недели, происходит тонкая дифференцировка слизистой, мышечного слоя, адвентиция, сосудистого русла и иннервационного аппарата мочеточника. В этой связи возможно формирование извилистости мочеточника, его изгибов, укорочения, удлинения, дисбаланса сократительной функции, врожденной недостаточности иннервационного аппарата и дисплазии мочеточника. На 14-16 неделе внутриутробного развития полностью сформированы все отделы нефрона.

Почки достигают анатомической зрелости после 1 года жизни (ликвидируется дольчатость), а функциональную зрелость (фильтрация, концентрация, секреция) они приобретают после 5 лет.

Что же влияет на формирование пороков?

А. Эндогенные причины

1. *Изменения наследственных структур* (хромосомные нарушения, одиночный мутантный ген, мультифакторное наследование, неизвестные типы наследования). К настоящему времени известно более 200 генов, кодирующих факторы роста, транскрипционные факторы и адгезивные молекулы. У членов семей пробанда с пороками мочевой системы выявлены хромосомные локусы, ответственные за развитие пороков мочевой системы (РАХ2, Agtr2 и др.).

2. Эндокринные заболевания у матери

3. «Перезревание» половых клеток

4. Возраст родителей

Б. Экзогенные причины: *Физические факторы:* а) радиационные; б) механические 2. *Химические факторы:* а) прием лекарственных препаратов на любом сроке беременности (гормональные препараты, цитостатики, антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства; б) химические вещества, применяемые быту и промышленности (до 60% аномалий развития); в) гипоксия; г) неполноценное питание 3. *Биологические факторы:* а) вирусы; б) микоплазменная инфекция; в) протозойные инфекции.

Наличие профессиональных вредностей у родителей повышает риск развития патологических состояний, в том числе пороков развития мочевой системы у детей в 1,5-4,7 раза. Среди них наибольшее влияние имеют: работа с источниками излучения, с токами высокой и сверхвысокой частоты, с химическими реактивами.

У трети (27%) пациентов причины развития врожденных и наследственных заболеваний почек остаются неизвестными.

Предложена классификация наследственных и врожденных нефропатий у детей (по М.С. Игнатовой, 2010):

1. Анатомические аномалии органов мочевой системы:

а) анатомические аномалии почек: количественные (агенезия, аплазия, добавочные почки); позиционные (дистопия, нефроптоз, ротация); аномалии формы (подковообразная, S- и L-образные почки);

б) аномалии мочеточников, мочевого пузыря и уретры;

в) аномалии строения и расположения почечных сосудов (включая лимфатическую систему);

г) нарушение иннервации органов мочевой системы, нередко с синдромом нейрогенного мочевого пузыря и/или энурезом.

2. Нефропатии при паренхиматозных аномалиях почек:

а) кистозные: поликистозная болезнь; нефронофтиз Фанкони; болезнь Сениора, финский тип врожденного нефротического синдрома; другие;

б) безкистозные: врожденный и инфантильный нефротический синдром без кист; олигонефрония; сегментарная гипоплазия (болезнь Аска-Упмарка); гипопластическая дисплазия почек.

в) рефлюкс-нефропатия (очаговое склерозирование почечной ткани в связи с сочетанием врожденного пузырно-мочеточникового рефлюкса с повторными атаками пиелонефрита)

3. Нефропатии при клеточных, субклеточных, мембранных аномалиях почек

- Наследственный нефрит (синдром Альпорта);

- Болезнь тонких базальных мембран

- Тубулопатии первичные:

- с преимущественным поражением проксимальных канальцев (реальная глюкозурия, почечный диабет, фосфат-диабет, цистинурия, иминоглицинурия, почечный тубулярный ацидоз II типа и др.); с преимущественным поражением дистальных канальцев (почечный несахарный и солевой диабет, почечный тубулярный ацидоз I типа); с повреждением всего канальцевого аппарата (болезнь де Тони-Дебре-Фанкони)

- Тубулопатии вторичные при наследственной патологии обмена веществ:

- дизметаболические нефропатии с кристаллурией

- оксалатная нефропатия (наследственная первичная гипероксалурия I и II типов);

- дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией;

- уратная нефропатия

4. Нефропатии при наследственной системной патологии:

- Болезнь Фабри

- Туберозный склероз

- Другие (редкие)

5. Нефро-, уропатии при хромосомных болезнях.

6. Амилоидоз наследственный

7. Эмбриональные опухоли почек (опухоль Вильмса).

Общие клинические особенности врожденных аномалий развития почек

- Отягощенный акушерский анамнез
- Наследственность, отягощенная по нефропатологии
- Наличие стигм дисэмбриогенеза (более 5)
- Клиника зачастую отсутствует, либо зависит от степени выраженности и характера порока развития:
 - Пиелонефрит, нередко рецидивирующее течение
 - Гидронефроз
 - Мочекаменная болезнь
 - Изолированный мочевого синдром (лейкоцитурия, гематурия, бактериурия, протеинурия)
 - Ранний старт клинических проявлений (0-3 года)
 - Снижение функциональной способности почек вплоть до развития хронической почечной недостаточности
 - Симптоматика: субфебрилитет; артериальная гипертензия (вторичная); боли в животе, пояснице; диспепсический синдром; дизурии; энурез; отечный синдром; отставание в физическом развитии; анемия; полиурия.

Задачи при обследовании пациентов с подозрением на врожденную аномалию почек

- Установление вида врожденной аномалии (лабораторно-инструментальные методы диагностики)
- Диагностика инфекции мочевой системы, активности воспалительного процесса
- Оценка функционального состояния почек (проба по Зимницкому, уровень креатинина, мочевины крови, скорость клубочковой фильтрации, электролиты, динамическая нефросцинтиграфия и т.д.)

Примерный план обследования при врожденной аномалии почек

- Общеклинический минимум (общий анализ крови, общий анализ мочи)
- УЗИ почек и мочевого пузыря
- Анализ мочи по Нечипоренко
- Посев мочи на флору и степень чувствительности к антибиотикам
- Проба по Зимницкому (или свободная мочевого проба)
- Биохимический анализ крови (протеинограмма, креатинин, мочевина, СРБ и т.д.)
- Определение скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца (СКФ (мл/мин/1,73 кв.м)=0,0484 x Рост (см) /креатинин крови (ммоль/л). Для мальчиков старше 13 лет коэффициент 0,0616.
- Биохимическое исследование мочи (рН, электролиты и др.)
- Контроль за уровнем артериального давления (АД), в т.ч. суточное мониторирование АД
- Экскреторная урография
- Компьютерная томография, ядерно-магниторезонансная томография
- Цистография

- Цистоскопия
- Допплерография сосудов почек
- Динамическая нефросцинтиграфия
- По показаниям ангиография сосудов почек
- Консультация специалистов (уролог, окулист, генетик и др.)

Анатомические аномалии почек зачастую сопровождаются аномалиями почечных сосудов. В аномалийных почках при нарушениях кровоснабжения и оттока мочи (уродинамики) создаются условия для возникновения хронических заболеваний: пиелонефрит, мочекаменная болезнь, гидронефроз, туберкулез; нефроптоз; опухоль и др. Причем у детей на фоне нефроаномалии эти заболевания протекают более тяжело и часто приводят к такому грозному осложнению, как хроническая почечная недостаточность. *Следует отметить, что аномалии развития почек, почечных сосудов, без каких-либо клинических проявлений могут рассматриваться как вариант нормы.* Но, несомненно, более ранняя диагностика и лечение предупреждают тяжелые, часто необратимые осложнения.

Выделяют следующие виды аномалий почек: аномалии количества почек, положения почек, формы почек, структуры почек, сочетанные аномалии (рис.2).

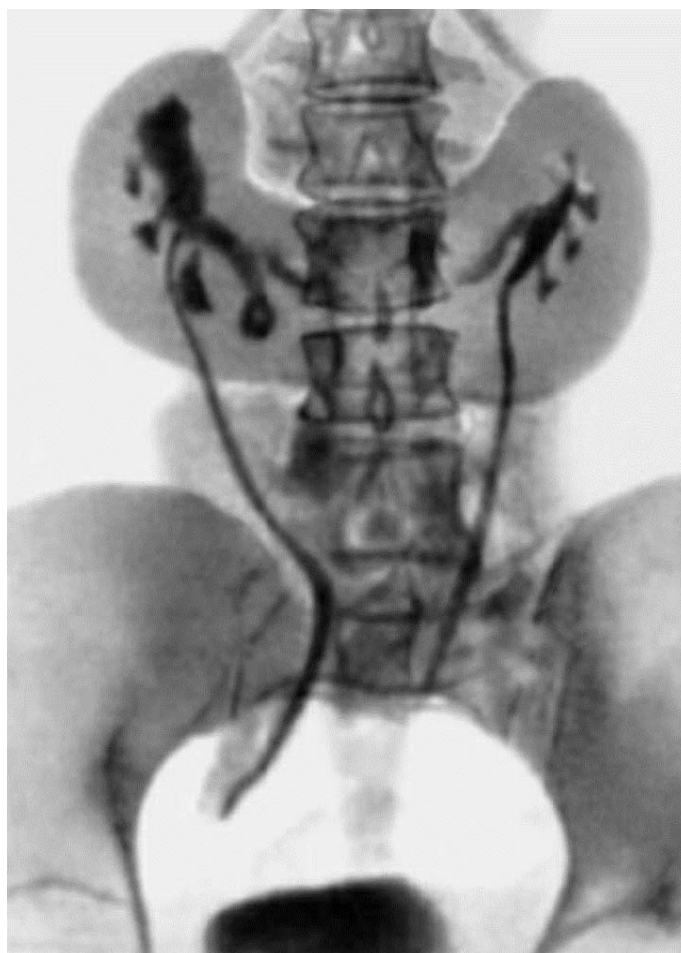


Рис.2. Урограмма. Подковообразная почка.

Кистозные паренхиматозные аномалии почек

1. Поликистозная болезнь детского типа; аутосомно-рецессивный тип наследования
2. Поликистоз почек взрослого типа; аутосомно-доминантный тип наследования
3. Микрокистоз почек (врожденный нефротический синдром финского типа); аутосомно-рецессивный тип наследования
4. Медуллярная кистозная болезнь (нефронофтиз Фанкони), аутосомно-рецессивный тип наследования
5. Мультикистозная почка; полигенный тип наследования
6. Губчатая почка (болезнь Хачи-Ричи); аутосомно-рецессивный тип наследования
7. Синдром Лоуренса-Муна - Барде-Бидля; аутосомно-рецессивный тип наследования
8. Синдром Зольвегера, аутосомно-рецессивный (ген на VII хромосоме) тип наследования

Поликистозная болезнь почек

Поликистозная болезнь почек (ПКП) – одна из наиболее тяжелых и частых наследственных нефропатий. По типам наследования выделяют аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы ПКП. Развитие ПКП рассматривается с позиций цилиопатий. Выяснено, что продукты генов ПКП экспрессируются не только на первичных цилиях, но и на базальных тельцах, связанных с цилиями, центросомах. А так как они присутствуют во всех органах и тканях, то этим объясняется частое сочетание поражения почек при ПКБ с патологией других органов, в частности - кистоза печени, поджелудочной железы и селезенки.

Поликистозная болезнь почек с аутосомно-доминантным типом наследования

Данное заболевание впервые описано в 1957г. Далгардом. Частота развития ПКП с аутосомно-доминантным типом наследования (АДПКП) колеблется от 1:400 до 1:1000 рождений. До недавнего времени АД ПКБ называли «взрослым типом поликистозной болезни», что объяснялось клиническими проявлениями болезни после 30 лет жизни. Это генетически гетерогенная патология.

В основе АДПКП лежит *своевременное*, но неправильное соединение в период внутриутробного развития секреторного и экскреторного сегмента нефронов (прямых и извитых канальцев), в результате чего нарушается отток первичной мочи из проксимальных канальцев, расширяются слепозаканчивающиеся канальцы и из них образуются кисты (рис.3). В данный процесс вовлекается от 1 до 5% всех нефронов.

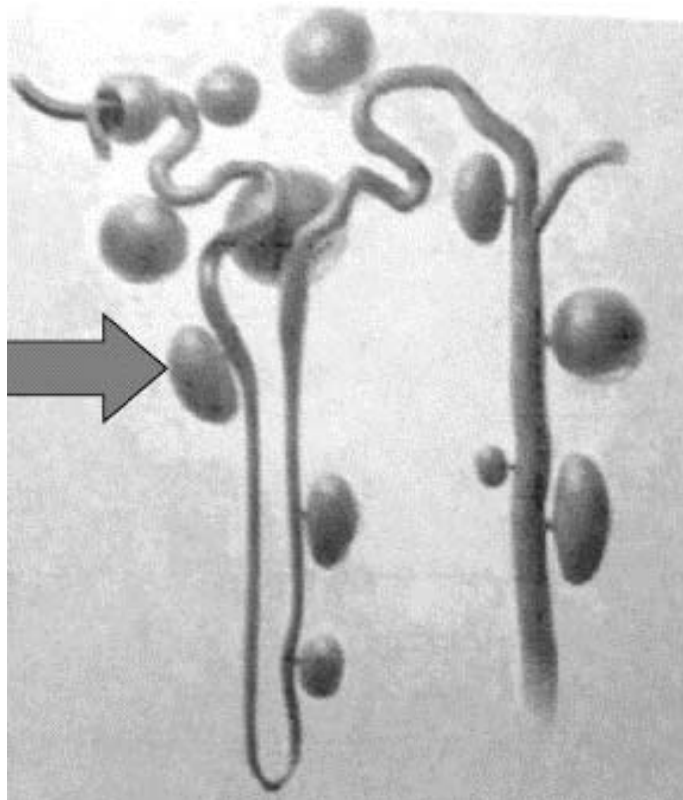


Рис.3. Схема расположения кист при поликистозной болезни почек с аутосомно-доминантным типом наследования («взрослый тип»).

Клинически АДПКП проявляется после 10-20 лет, но может и с раннего возраста. Первые жалобы: на двухстороннюю боль в пояснице, отмечается макро-микрогематурия, протеинурия до 1г в сутки, нередок пиелонефрит. На ранних стадиях развиваются снижение концентрационной функции почек, полиурия, никтурия. Затем возможно присоединение артериальной гипертензии. У трети больных наряду с поликистозом почек, имеется поликистоз печени. У 10% - поликистоз поджелудочной железы, менее 5% - поликистоз селезенки. Может быть аневризма мозговых артерий. В 30% - пролапс митрального клапана, коарктация аорты. Могут быть центральные катаракты, дистрофии и дисплазии сетчатки и др.

Осложнения АДПКП: кровотечение в кисты или ретроперитонеальное пространство, инфицирование кист, нефролитиаз, полицитемия.

Поликистозная болезнь почек с аутосомно-рецессивным типом наследования

Встречается гораздо реже и варьирует от 1:6 000 до 1:40 000 рождений. При АРПКП патологические изменения отмечаются в генах (PKHD 1 ARPKD), которые располагаются на коротком плече хромосомы 6 (6p21-p12). Продукт гена – фиброцистин. Заболевание проявляется, как правило, на первом году жизни.

При АРПКП кистозная деформация локализуется на уровне собирательной трубочки нефрона. Возникает вторичная дилатация и гиперплазия нор-

мально сформированных собирательных канальцев. Может быть вовлечено в процесс до **90%** собирательных протоков (рис.4). Кроме того, наблюдается дисгенез печеночной собирательной системы.

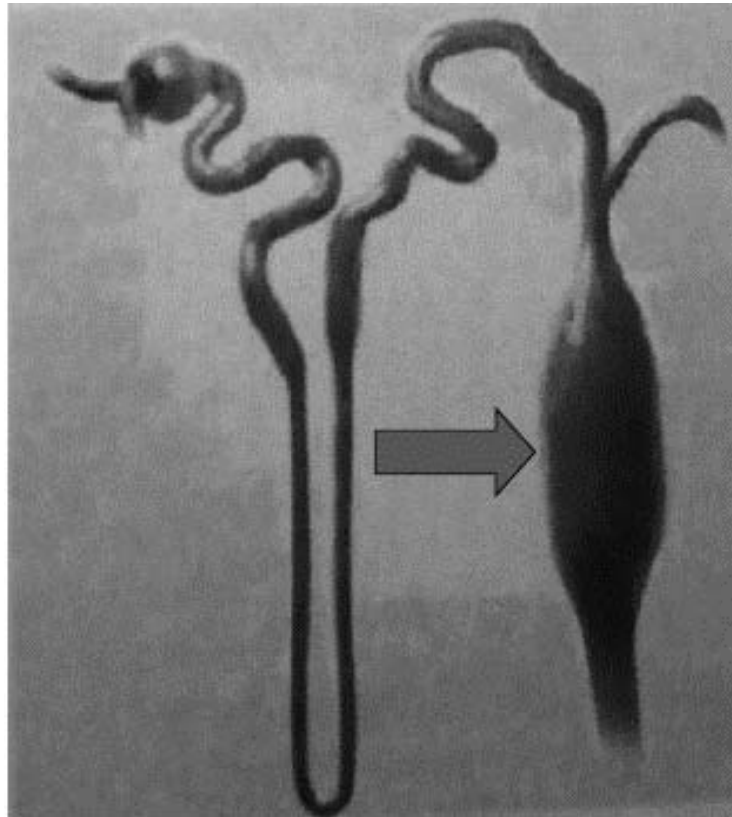


Рис.4. Схема расположения кист при поликистозной болезни почек с аутосомно-рецессивным типом наследования («детский тип»).

В зависимости от возраста манифестации, степени поражения почек, степени печеночных нарушений различают 4 формы АРПКП: перинатальная, неонатальная, инфантильная, ювенильная.

У большинства детей с тяжелой формой АРПКП диагностика осуществляется или внутриутробно или сразу после рождения. Возможно развитие маловодия, в результате которого формируется «фенотип Поттера», характеризующийся гипоплазией легких, лицом Поттера (уплощенный нос, западающий подбородок, эпикант, гипертелоризм, микрогнатия, деформированные ушные раковины), деформацией позвоночника и конечностей. В первые часы жизни: дыхательная недостаточность, пневмоторакс, врожденная сердечная недостаточность. Эти дети чаще погибают в первые часы жизни. У выживших детей нарастает клиника ХПН, врожденный печеночный фиброз приводит к портальной гипертензии, гепатоспленомегалии.

Лечение поликистозной болезни почек

Проводится паллиативное, посиндромное, направленное на предотвращение или купирование осложнений: почечной недостаточности, артериальной гипертензии, инфекций. Для уменьшения прогрессирующего увеличения

размеров почечных кист применяется соматостатин. При прогрессировании заболевания используется хронический гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантация почки.

Нефронофтиз

Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Одна из форм нефронофтиза была описана Фанкони с соавт. в 1945г. В настоящее время выделяют несколько генетических вариантов нефронофтиза: ювенильный, инфантильный, взрослый нефронофтиз.

Морфология: уменьшенный размер почек, кисты в кортико-медуллярной зоне, интерстициальный фиброз, гломерулосклероз.

Нефронофтиз протекает с анемией, полидипсией, полиурией, гипостенурией, отставанием в росте и массе тела, потерей с мочой солей (Na, K, Ca) и отсюда - гипонатриемией, гипокалиемией, гипокальциемией. Это признаки хронической почечной недостаточности, имеющей прогрессирующее течение. Могут быть другие пороки развития.

Иногда как проявление генетической патологии, нефронофтиз, сочетается с экстраренальными симптомами, встречается при ряде синдромов: Сениора (аномалия сетчатки), Когана (окулярная и моторная апраксия) и др.

Дифференциальный диагноз должен быть проведен с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом, при котором кист не наблюдается. Отсутствие гипертензии и характер кистозной трансформации позволяет дифференцировать от АРПКБ. Для губчатой почки характерно отсутствие признаков хронической почечной недостаточности (ХПН), нередко выявляются кальцификаты в почечной ткани.

Лечение симптоматическое, посиндромная терапия ХПН, обязательное лечение анемии препаратами эритропоэтина. Показана трансплантация почек, причем рецидивов болезни после пересадки почки не наблюдается.

Врожденный (семейный) нефротический синдром

Впервые описан в 1956г. Наибольшее распространение отмечалось в Финляндии (заболеваемость среди новорожденных до 1980г. составляла 1 на 8200 родившихся). В других странах, в том числе и в Российской Федерации, это заболевание встречается чрезвычайно редко.

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу (мутация гена NPHSI, локализованного на хромосоме 19q13, кодирующего основной белковый компонент щелевой мембраны - нефрин). При морфологическом исследовании обнаруживают микрокистоз проксимальных канальцев в кортико-медуллярной зоне, признаки незрелости клубочков; диффузный мезангиальный склероз (финский тип). Особенностью гломерул является их **атубулярный** характер, способствующий гипертрофии оставшихся неизмененных гломерул и проявляется микрокистозом.

Рождению ребенка с нефротическим синдромом (НС) финского типа предшествует тяжело протекающая беременность. При этом выявляются им-

мунологические феномены несовместимости между матерью и плодом (в крови у матери и ребенка обнаружены преципитирующие антитела, направленные против антигенов почек плода и плаценты). Роды преждевременные, плацента увеличена и составляет от 25-40% и более массы тела новорожденного.

Врожденный Н.с. финского типа проявляется с первых дней жизни ребенка (реже после 2 мес.). Выраженные отёки с момента рождения или появляющиеся в первые недели жизни. Нередко ошибочно это расценивают как хорошую прибавку в массе тела. У детей с данной патологией имеются множественные стигмы дизэмбриогенеза. Наблюдается: олигурия, микрогематурия, протеинурия, которая может достигать очень больших величин - до 30 г/сут. Гипопротеинемия до 40 г/л и ниже. Гипоальбуминемия (до 30%) и диспротеинемия - повышение альфа-фракции глобулинов, особенно альфа-2 фракции, снижение б-глобулинов. Липидемия, концентрация холестерина всегда повышена. Отмечается повышение СОЭ. В дальнейшем такие дети отстают в физическом развитии, что обусловлено ХПН.

Диагноз врожденного Н.с. основывается на данных анамнеза, типичной клинической картине, результатах лабораторных исследований и биопсии почки. Не должен также смущать и этнический фактор: врожденный нефротический синдром финского типа отмечают не только у детей финско-эстонской национальности.

Лечение разрабатывается. Данное заболевание гормонорезистентно. Применение глюкокортикоидов и иммунодепрессантов не эффективно и нередко утяжеляет течение Н.с. финского типа. Уменьшение анасарки иногда достигается при применении диуретиков. Используется также рекомбинантный гормон роста. Разработана методика ведения этих больных на основе высокобелковой высококалорийной диеты со строго сбалансированным водно-солевым режимом и антибактериальной терапией. При таком режиме ведения больных удавалось в возрасте 10-12 мес. достигнуть массы тела 10 кг, когда возможно проведение двухсторонней нефрэктомии и трансплантации почки.

Летальный исход возможен на первом году жизни либо от нарастающей ХПН, либо от септических осложнений, к которым больные весьма предрасположены.

Профилактика не разработана. В случае антенатальной диагностики возможного врожденного Н.с. путем определения альфа-фетопротеина в амниотической жидкости рекомендуется прерывание беременности.

Тубулопатии

Тубулопатии - группа заболеваний, характеризующихся врожденным или приобретенным дефектом канальцевых функций почек (без существенных изменений клубочковой фильтрации) с нарушением транспорта разнообразных веществ.

Различают *первичные (наследственные)* ТП, при которых транспорт тех или иных веществ нарушен преимущественно в мембранах почечных канальцев, и *вторичные* ТП, когда канальцевые поражения либо составная

часть общего дефекта обмена веществ в организме, либо болезнью клубочков и других частей почки, распространившихся на канальцы. Первичные ТП, как правило, - основной диагноз, вторичные - осложнение основного заболевания. Первичные ТП довольно большая группа нозологий – более 40 форм.

Среди ведущих отечественных педиатров особое внимание данной патологии уделял выдающийся ученый-педиатр, профессор, академик РАМН Ю.Е.Вельтищев. Согласно его классификации ТП делят по локализации дефекта в разных отделах канальцев или по основному клиническому синдрому.

Классификация первичных тубулопатий по локализации дефекта

Проксимальные извитые канальцы: болезнь де Тони-Дебре-Фанкони, глюкозоаминовый диабет, почечная глюкозурия, фосфат-диабет, аминокислотурии (цистинурия, иминоглицинурия, болезнь Хартнупа, глицинурия), почечный тубулярный ацидоз II тип.

Дистальные извитые канальцы и собирательные протоки: почечный несахарный диабет, почечный тубулярный ацидоз тип I (без или с тугоухостью), псевдогипоальдостеронизм.

Общее повреждение канальцевого аппарата: нефронофтиз Фанкони.

Классификация первичных тубулопатий в зависимости от ведущих клинических синдромов

Аномалии скелета (почечные остеопатии): фосфат-диабет, болезнь де Тони-Дебре-Фанкони, почечный тубулярный ацидоз

Полиурия: почечная глюкозурия, почечный несахарный диабет, почечный солевой диабет (псевдогипоальдостеронизм)

Нефролитиаз: цистинурия, глицинурия, иминоглицинурия

При первичных ТП ведущим патогенетическим звеном нарушений могут быть: 1) изменения структуры мембранных белков-носителей; 2) энзимопатии - наследственно обусловленная недостаточность ферментов, обеспечивающих активный мембранный транспорт; 3) изменение чувствительности рецепторов клеток канальцевого эпителия к действию гормонов; 4) изменения общей структуры цитомембран клеток.

Тубулопатии с рахитоподобным синдромом

Фосфат-диабет (витамин D резистентный рахит) (ФД). В основе заболевания лежит снижение реабсорбции фосфатов в почечных канальцах. Наследуется по доминантному, сцепленному с X-хромосомой типу с пониженной клинической экспрессивностью у женщин. Частота заболевания составляет 1 на 20 000-25 000 в детской популяции.

Патогенез фосфат-диабета (ФД) можно объяснить: 1) первичным дефектом реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах (энзимопатия); 2) вторичным нарушением процессов активации витамина Д; 3) сочетанным дефектом абсорбции кальция и фосфора в кишечнике и реабсорбции в почках.

Секреция паратиреоидного гормона при фосфат-диабете обычно не изменена.

Клиника, диагностика фосфат-диабета

Ведущими признаками ФД являются рахитоподобные изменения скелета, преимущественно нижних конечностей, общий остеопороз и задержка роста ребенка. Характерными биохимическими признаками заболевания являются низкий уровень фосфатов в крови, значительная их экскреция с мочой при нормальном уровне кальция в крови. Интеллект, как правило, не страдает.

Выделяется 4 клинико-биохимических варианта ФД:

1 вариант – патогенез данного варианта связан с преимущественным дефектом реабсорбции фосфатов в почечных канальцах. Манифестирует на втором году жизни, характеризуется различной степенью тяжести костных деформаций, имеется нормальная реакция на витамин D.

2 вариант – обусловлен преимущественным нарушением абсорбции фосфатов в кишечнике и умеренной степенью нарушений почечной реабсорбции фосфатов. Манифестация болезни чаще после 3 лет. В клинике преобладают тяжелые деформации скелета; реакция на витамин D обычная.

3 вариант (смешанный) – связан с потерями фосфатов, как с мочой, так и через кишечник. Манифестация чаще на втором году жизни, реакция на витамин D нормальная.

4 вариант – (гиперчувствительный) – потеря фосфатов происходит главным образом через почки. Манифестация на 2 году жизни. Костные деформации - выраженные и захватывают преимущественно нижние конечности. Склонность к развитию *гипервитаминоза D*.

Диагностика ФД включает:

- определение уровня неорганических фосфатов в крови и моче;
- расчет клиренса фосфатов мочи
- определение содержания кальция крови и его суточной экскреции с мочой
- оценка активности щелочной фосфатазы крови
- рентгенография трубчатых костей голени и предплечий (с захватом кистей)
- эхоостеометрия
- компьютерная остеоденситометрия скелета с определением плотности костной ткани.

Профессором П.В. Новиковым предложены минимальная и максимальная диагностические программы.

Дифференциальный диагноз ФД проводят с витамин D-дефицитным рахитом, витамин D-зависимым рахитом, другими вариантами ФД, с болезнью де Тони-Дебре-Фанкони, почечным тубулярным ацидозом, вторичными гипофосфатемиями (маски фосфат-диабета):

1. заболевания почек (почечный канальцевый ацидоз, цистиноз, гипохлоремический алкалоз, ХПН)

2. синдром мальабсорбции (лактазная недостаточность, целиакия, болезнь Крона)
3. заболевания печени (хронический гепатит, цирроз печени)
4. нарушения питания (недостаток кальция, фосфора, калия), дефицит витамина Д)
5. эндокринопатии (первичный и вторичный гиперпаратиреоз, диабетический кетоацидоз в периоде восстановления)
6. прием лекарственных препаратов (противосудорожные, фосфатсвязывающие антациды, инсулинотерапия).

Лечение фосфат-диабета

Методы этиотропной терапии ФД, а именно генотерапия, не разработаны.

Основные направления: ликвидация дефицита фосфатов в организме; увеличение реабсорбции фосфатов в почечных канальцах и абсорбции в кишечнике, коррекция костных деформаций с помощью хирургического лечения; ускорение роста больных, предупреждение осложнений и контроль проводимой терапии.

С целью ликвидации дефицита фосфатов в организме, увеличения реабсорбции фосфатов в почечных канальцах используются витамин Д, его активные метаболиты (кальцитриол (рокалтрал), оксидевит, альфа-кальцидиол, альфа-D-3 Тева), а также препараты кальция и фосфора (центрум, витрум, остеогенон, глицерофосфат кальция). Витамин D назначается в больших дозах: сначала по 10-15 тыс. МЕ под контролем уровня кальция, неорганического фосфора в крови и моче, активности щелочной фосфатазы. Затем доза может быть увеличена до 50-300 тыс. МЕ в сутки(!). Витамин Д назначается длительное время (годы).

Для ускорения роста может использоваться гормон роста (соматотропин). При грубых костных деформациях показано ортопедическое лечение. Широко используются методы физиотерапии (электрофорез с солями кальция, фосфора, магнитотерапия, массаж, электростимуляция мышц, комплекс лечебной физкультуры).

Среди осложнений наиболее частое – гипервитаминоз Д.

Прогноз для жизни благоприятный. Однако качество жизни зависит от своевременного диагноза и адекватного лечения.

Синдром де Тони-Дебре-Фанкони

Среди наследственных тубулопатий синдром де Тони-Дебре-Фанкони (глюкозофосфатаминовый диабет, нанизм с витамин Д-резистентным рахитом) является одной из наиболее тяжелых форм. Наследуется заболевание по аутосомно-рецессивному типу, но характер генетического дефекта пока неясен. Согласно гипотезе де Тони, в основе патогенеза заболевания лежит ферментативный дефект в цикле Кребса и, следовательно, энергетическая недос-

таточность канальцевого эпителия, кроме того возможны аномалии транспортных белков почечных канальцев.

В типичной форме проявляется как рахитоподобные деформации скелета в сочетании с симптомами недостаточности проксимальных канальцев (глюкозурия, аминокацидурия, фосфатурия).

Первыми признаками заболевания, возникающими у большинства детей во втором полугодии являются жажда, полиурия, слабость, вялость, потеря аппетита, нередко рвота, субфебрилитет, гипотрофия, мышечная и артериальная гипотония, запоры, симптомы дегидратации, частые инфекционные заболевания. Позднее на 2 году жизни обнаруживаются резкая задержка роста, костные изменения: остеопороз, иногда переломы, искривления трубчатых костей (деформация нижних конечностей, чаще саблевидная), кифоз. Изредка наблюдается поздняя манифестация болезни – в 6 -7 лет.

В крови обнаруживаются гипофосфатемия, гипокалиемия, ацидоз; повышаются активность щелочной фосфатазы и уровень хлоридов в крови. В моче – характерная триада - гипераминокацидурия, гиперфосфатурия, глюкозурия. В общ.анализе мочи нередко умеренная стойкая протеинурия и лейкоцитурия. При гистологическом исследовании почек находят уплощение эпителия проксимальноизвитых канальцев, тонкий проксимальный сегмент, получивший название «лебединой шеи», атрофию, склероз клубочков, интерстициальный фиброз.

Дифференциальную диагностику проводят с рахитом, остеопатиями при хронической почечной недостаточности, почечным тубулярным ацидозом, цистинурией, фосфат-диабетом. Клинико-лабораторный симптомокомплекс синдрома де Тони-Дебре-Фанкони может быть вторичным при целом ряде других врождённых метаболических нарушений: цистиноз, непереносимость фруктозы, галактоземия, тирозинемия, гликогеноз, синдром Лоу (окулоцеребро-ренальный синдром), болезнь Вильсона. Кроме того, возможны и приобретенные формы синдрома - отравления свинцом, ртутью, кадмием.

Лечение синдрома де Тони-Дебре-Фанкони состоит в назначении больших доз витамина D до 75 000-100 000 МЕ в сутки, повторными курсами, коррекции ацидоза (назначение гидрокарбоната натрия или цитратов) и недостатка калия (панангин, аспаркам, калинор), диеты с ограничением соли, с высоким содержанием белка (ограничивают серусодержащие аминокислоты), с ощелачивающим действием (молоко, фруктовые соки), богатой калием, а также назначение препаратов кальция и фосфора.

Прогноз определяется тяжестью поражения почек, наличием микробно-воспалительного процесса. При развитии ХПН, прогноз ухудшается.

Почечный канальцевый ацидоз

Это гетерогенная группа наследственных заболеваний почек. Характеризуется нарушением равновесия кислот и оснований вследствие либо повышенных потерь бикарбонатов, либо задержки ионов водорода в организме.

Клинический синдром, лабораторно характеризующийся постоянным метаболическим ацидозом, низким уровнем бикарбонатов в крови и гиперхлоремией (а у большинства больных и гипокалиемией), что проявляется одышкой, обезвоживанием, рвотой, отсутствием аппетита, запорами, мышечной слабостью, остеомалацией, полиурией, полидипсией и рахитоподобными изменениями костей, нередко нефрокальцинозом и пиелонефритом. Первичный тубулярный ацидоз бывает двух видов (табл. 1). *Тип I, дистальный синдром Лайтвуда-Баттлера-Олбрайта.* Аутосомно-доминантный или рецессивный тип наследования. Первые симптомы на 1 году, к 2 годам формируется полный симптомокомплекс. Характерен множественный кариес зубов, есть формы с нейросенсорной глухотой. При раннем правильном лечении прогноз может быть неплохой. *Тип II, проксимальный.* Симптомы от 1,5 до 3 лет: задержка физического развития, роста, снижение темпов психомоторного развития, дефекты эмали зубов. Редко изменения скелета, нефрокальциноз, нефролитиаз. М.б. катаракта, глаукома. Меньшая тяжесть клинических проявлений по сравнению с дистальным типом.

Таблица 1.

**Основные признаки почечного тубулярного ацидоза I и II типа
(по Ю.Е. Вельтищеву)**

| Признак | Тип I, дистальный синдром Лайтвуда-Баттлера-Олбрайта | Тип II, проксимальный |
|---|---|--|
| Ацидификация мочи | Всегда нарушена, рН не бывает ниже 6,8 (чаще с рождения) | Не нарушена, рН бывает ниже 6,5 |
| Экскреция H⁺ (титруемая кислотность, аммоний) | Всегда нарушена (резко снижена) | Не нарушена, адекватная пищевому режиму |
| Почечный порог реабсорбции ионов бикарбонатов | Норма (23 ммоль/л) | Резко снижен (19-20 ммоль/л) |
| Экскреция бикарбонатов с мочой | Нормальная (0-2% профильтрованного количества) | Резко повышена (около 10% профильтрованного количества) |
| Лечение | Ежедневно внутрь бикарбонат натрия, питье щелочных минеральных вод, щелочные таблетки (калифор), щелочные и цитратные смеси (с цитратом калия или натрия), димефосфон | Ежедневно внутрь бикарбонат в дозе 10 ммоль/кг, препараты калия, гипотиазид на фоне коррекции ацидоза, цитратная смесь |
| | Коррекция остеопороза: витамин Д до 60 000 МЕ в сутки, метаболиты витамина Д, препараты кальция (1,5 – 2 г сутки), при тяжелых костных деформациях – хирургическая коррекция. | |

Рекомендуемая литература

1. Петросян Э.К. Детская нефрология. Синдромный подход. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 192 с.
2. Игнатова М.С. (ред). Детская нефрология: Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МИА, 2011. 696 с.
3. Нефрология детского возраста. Практическое руководство для врачей. Под ред. Ю.Г. Мухиной, И.М. Османова, В.В. Длина, С.В. Бельмера, О.Л. Чугуновой. М.: Медпрактика-М. 2010. 736 с.

ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ

Мельникова И.М.

Актуальность

Важность проблемы почечной недостаточности обусловлена высокой летальностью, инвалидизацией и сложностью технического обеспечения современных методов лечения этой патологии. В то же время при использовании таких высокоэффективных видов методов как диализ и почечная трансплантация больной может жить годы и даже десятилетия.

Отмечается увеличение контингента больных хроническими почечными заболеваниями, в том числе почечной недостаточностью. В настоящее время хронической почечной недостаточностью в мире страдает более 10 млн. человек, при этом только один больной из пяти получает должное лечение.

Задачами современной нефрологии по-прежнему остаются:

1. необходимость раннего выявления снижения функции почек
2. принятие мер для предупреждения развития почечной недостаточности.

Определение.

Почечная недостаточность – это синдром, развивающийся в результате нарушения почечного кровотока, клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и секреции, а также концентрационной способности почек и характеризующийся азотемией, нарушением водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия.

По течению различают острую и хроническую почечную недостаточность.

Острая почечная недостаточность (ОПН) – клинический синдром различной этиологии с внезапной транзиторной или необратимой утратой гомеостатических функций почек, обусловленный гипоксией почечной ткани с последующим преимущественным повреждением канальцев и отеком интерстициальной ткани. ОПН характеризуется нарушением выделительной функции почек, быстро нарастающей азотемией и тяжелыми водно-электролитными нарушениями, нарушением кислотно-щелочного равновесия.

ОПН встречается у 3 детей на 1 млн населения, из них одну треть составляют дети грудного возраста, 1/2 - дети первых 3 лет жизни. В периоде новорожденности частота ОПН, требующей диализа составляет 1 случай на 5000 новорожденных. Это объясняется функциональной незрелостью почек у детей раннего возраста, в результате которой они более подвержены развитию ОПН в ответ на стрессовые ситуации, чем дети старшего возраста и взрослые.

Синдром ОПН редко бывает изолированным, чаще развивается в составе полиорганной недостаточности.

В зависимости от причин различают три формы ОПН:

1. Преренальная
2. Ренальная
3. Постренальная (обструктивная)

Преренальные факторы обуславливают острое нарушение почечного кровообращения. К ним относятся

- резкое уменьшение объема циркулирующей крови и снижения артериального давления (АД) при шоке любой этиологии, кровотечении, асфиксии новорожденных, внутриутробной дегидратации, застойной сердечной недостаточности и др.

- потеря значительного количества воды и электролитов в результате тяжелых желудочно-кишечных заболеваний, ожогах, вследствие длительного применения диуретиков

- гемолиз в связи с переливанием несовместимой крови, при острой гемолитической анемии

- эндогенные интоксикации, связанные с кишечной непроходимостью, перитонитом, панкреатитом и др.

При усугублении почечной ишемии преренальная ОПН может перейти в ренальную за счет ишемического некроза эпителия почечных извитых канальцев.

К ренальным факторам относятся:

- осложнение диффузного почечного заболевания: гломерулонефрита, нефрита при геморрагическом васкулите, системной красной волчанке. Это является ведущей причиной ОПН у детей, начиная с дошкольного возраста.

- экзогенное отравление нефротоксическими ядами (соли тяжелых металлов: ртуть, медь, свинец, барий, мышьяк; этиленгликоль, ядовитые грибы, некоторые «китайские травы»)

- прием лекарственных средств, чаще всего это антибактериальные препараты, а также нестероидные противовоспалительные средства, блокаторы кислотообразования и др.

- инфекции: сепсис, лептоспироз, иерсиниоз, гемолитико-уремический синдром, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

- у новорожденных: шок, тромбозы почечных сосудов, ятрогенные воздействия в ante- и постнатальном периодах

Постренальные факторы вызывают острое нарушение оттока мочи. У детей встречаются редко – 1% всех ОПН. К ним относятся:

- окклюзия мочевых путей камнем

- сдавление мочеточников опухолью, гематомой

- у новорожденных: инфекции (двусторонняя блокада лоханочно-мочеточникового соустья грибковыми эмболами при диссеминированном кандидозе), пороки развития мочевой системы (клапан и стриктура уретры, уретероцеле и др.).

Патогенез

До сих пор остается неясным многое в патогенезе ОПН, в частности между умеренными морфологическими изменениями в почках и степенью нарушения их функции при ОПН.

Основной патогенетический механизм развития ОПН - **ишемия почек**. Развивается шоковая перестройка почечного кровотока. Происходит внутри-

почечное шунтирование крови через юктагломерулярную систему. В результате этого активируется ренин-альдостероновая система, усиливается выброс катехоламинов, что способствует спазму афферентных почечных сосудов и, следовательно, усилению тканевой ишемии. Происходит снижение проницаемости клубочковых капилляров, что приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации.

Ишемическое поражение почечных канальцев при ОПН часто усугубляется их повреждением, вызванным эндотоксинами. Через поврежденные канальцы развивается утечка гломерулярного фильтрата в интерстиций. Кроме того, извитые канальцы блокируются клеточным детритом, а также в результате интерстициального отека почечной ткани. Все эти факторы усиливают ишемию почки и способствуют дальнейшему снижению клубочковой фильтрации.

Клиника и диагностика

Клиника ОПН включает четыре стадии:

- 1) Начальная (шоковая, преданурическая) (длительность – 1-3 дня)
- 2) Олигоанурическая (длительность до 3 недель). Не всегда у новорожденных!
- 3) Стадия восстановления диуреза (длительность до 2,5-3 мес.)
- 4) Стадия выздоровления (длительность от 3-6 месяцев до 1-2 лет)

В начальной стадии имеется симптомокомплекс гипотонии, коллапса, значительных гемодинамических расстройств. **Ранние клинические признаки** ОПН часто минимальны, неспецифичны и непродолжительны. Наибольшее значение для ранней диагностики ОПН имеют лабораторные методы: определение уровня креатинина, мочевины и калия в крови.

Для **олигоанурической стадии** характерны:

- нарастающая азотемия (повышение уровня креатинина и мочевины в крови)
- гиперкалиемия
- отеки
- поражение центральной нервной системы (уремическая интоксикация): уремическая энцефалопатия, отек головного мозга, микромакрокровотечения
- отек легких
- сердечная недостаточность
- артериальная гипертензия
- гипонатриемия
- выраженная протеинурия и цилиндрурия
- метаболический ацидоз
- отсутствие аппетита, тошнота, рвота, вздутие живота
- острые бактериальные и грибковые инфекции.

Олигурия обнаруживается у большинства больных ОПН. Суточный диурез снижается до 30% от возрастной нормы.

Анурия (диурез менее 50 мл в сутки) диагностируется у 3-10% больных ОПН. К олигурии и особенно анурии могут быстро присоединиться *симптомы гипергидратации* – в начале внеклеточной (периферические и полостные отеки), затем внутриклеточной (отек легких, острая левожелудочковая недостаточность, отек головного мозга).

Азотемия - кардинальный признак ОПН. Выраженность азотемии, как правило, отражает тяжесть ОПН.

Гиперкалиемия - повышение концентрации калия в сыворотке более 5,5 ммоль/л. При этом опасная для жизни гиперкалиемия (более 7 ммоль/л) может развиваться в первые сутки болезни и определить темп нарастания уремии. Ведущая роль в выявлении гиперкалиемии принадлежит биохимическому мониторингу и ЭКГ.

Метаболический ацидоз со снижением уровня бикарбонатов в сыворотке крови до 13 ммоль/л обнаруживается у большинства больных ОПН. При более выраженных нарушениях КОС с большим дефицитом бикарбонатов и снижением рН крови присоединяются шумное дыхание Куссмауля, Чейна-Стокса и другие признаки поражения центральной нервной системы (судороги).

Среди **легочных поражений при ОПН** могут наблюдаться – абсцедирующая пневмония, уремический отек легких, респираторный дистресс-синдром, гидроторакс.

Со стороны **сердечно-сосудистой системы**: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, выпот в полость перикарда, нарушение ритма сердца вследствие электролитных расстройств.

Со стороны **желудочно-кишечного** тракта: развитие стрессовых язв и эрозий слизистой, кровотечения, перитонит, гепатомегалия.

Со стороны **системы кроветворения**: ДВС синдром, анемия и тромбоцитопения при гемолитико-уремическом синдроме.

Для ОПН характерно тяжелое **угнетение функции иммунной системы**. Типичны пневмония, стоматиты, паротиты, инфекция мочевых путей и др.

Стадия восстановления диуреза развивается при благоприятном течении ОПН. Олигурия сменяется полиурией, выражены гипо- и изостенурия, гипокалиемия. Полиурия может достигать 10 л в сутки.

Стадия выздоровления начинается с момента нормализации азотемии. Характеризуется постепенным восстановлением концентрационной функции почек, исчезают водно-электролитные нарушения, постепенно восстанавливается функция канальцевого эпителия.

Диагностика

На первом этапе диагностики ОПН важно разграничить анурию от острой задержки мочи. Следующий этап диагностики заключается в установле-

нии формы ОПН (преренальная, ренальная, постренальная) и в зависимости от этого составлять план обследования.

Диагноз основывается на клинической картине, наблюдении за суточным диурезом, артериальным давлением (АД), а также на лабораторно-инструментальных данных: определение в крови уровня креатинина, мочевины, электролитов (К, Na, Са, Р, Сl и др.), кислотно-щелочного состава плазмы, уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, исследования мочи. При подозрении на нефрологическое заболевание проводятся иммунологические тесты: тесты на комплемент, его 3, 4 компоненты, криоглобулины, ревматоидный фактор, антитела (АТ) к ДНК, ЦИК, антинуклеарный фактор, АТ к кардиолипинам, антитела к цитоплазме нейтрофилов. Кроме того, проводятся ЭКГ, УЗИ органов мочевой системы, при необходимости - радионуклидные, рентгенологические и эндоскопические методы. При подозрении на сосудистую природу ОПН - доплерографическое исследование почечного кровотока, мультиспиральная компьютерная томография сосудов почек. Другие методы используются по показаниям в зависимости от клиники и предполагаемой этиологии ОПН.

Лечение

Лечение зависит от периода и формы ОПН.

При **преренальной** ОПН, устраняются факторы, вызвавшие острую сосудистую недостаточность или гиповолемию, отменяются лекарства, индуцирующие ОПН. Для выведения из шока и восполнения объема циркулирующей крови назначаются внутривенные введения больших доз стероидов, крупномолекулярных декстранов (полиглюкин, реополиглюкин), плазмы, раствора альбумина. При кровопотере переливают эритроцитарную массу. При гипонатриемии и дегидратации внутривенно вводят солевые растворы. Все виды трансфузионной терапии должны проводиться под контролем диуреза и уровня центрального венозного давления. Только после стабилизации АД и восполнения внутрисосудистого русла рекомендуется перейти на внутривенное, длительное (6-24 ч) введение фуросемида.

Лечение ренальной острой почечной недостаточности

На ранней стадии ренальной ОПН, в первые 2-3 сут назначается консервативная терапия (фуросемид, маннитол, инфузии жидкостей с коррекцией электролитных нарушений). Об эффективности консервативной терапии свидетельствует увеличение диуреза с ежедневным снижением массы тела на 0,25-0,5 кг.

При некоторых вариантах ренальной ОПН (быстро прогрессирующий гломерулонефрит, лекарственный острый интерстициальный нефрит, острый пиелонефрит) терапия дополняется иммунодепрессантами, антибиотиками, которые назначаются в половинных дозах, противопоказано назначение нефротоксичных и антибиотиков, преимущественно выводящихся почками.

Диета требует адекватного поступления калорий для усиления энергетического метаболизма. Энтеральное питание предпочтительнее. Внутривенно вводятся эссенциальные аминокислоты (аминостерил, аминовен, нефрамин) и глюкоза, что приводит к положительному азотистому балансу.

Следует помнить, что фармакокинетика всех лекарственных средств, элиминируемых с мочой, существенно меняется в анурическую стадию ОПН, что определяет необходимость изменения дозы и кратности введения препаратов.

При ОПН в результате сепсиса и при отравлениях используют гемосорбцию.

При **отсутствии эффекта** консервативной терапии продолжение этого лечения более 2-3 сут **бесперспективно и опасно** ввиду увеличения риска осложнений от применения больших доз фуросемида (поражение слуха) и маннитола (острая сердечная недостаточность, гиперосмолярность, гиперкалиемия).

Диализное лечение

Среди методов диализа применяются прерывистый гемодиализ, гемофильтрация, непрерывные низкопоточные экстракорпоральные методики, перитонеальный диализ.

Диализ известен нам как "избирательная диффузия". Диффузия - это перемещение веществ от высокой концентрации к более низкой сквозь полупроницаемую мембрану. Избирательная диффузия - это диффузия, в процессе которой, в зависимости от мембраны, некоторые вещества будут проникать сквозь мембрану, а некоторые - нет.

Гемодиализ - процедура, при которой кровь пациента и диализный раствор прокачиваются с разных сторон полупроницаемой мембраны (диализатор) навстречу друг другу (рис.1). До начала процедуры необходимо иметь сосудистый доступ. При гемодиализе продукты метаболизма проходят сквозь мембрану из крови в раствор и уносятся им. Избыточная жидкость из организма пациента так же проходит сквозь мембрану под действием разности давлений, создаваемой диализным аппаратом, который управляет процедурой и обеспечивает ее безопасность. Используются насосы для перфузии крови и диализата. Давление на входе в диализатор и его выходе контролируется и поддерживается с использованием микропроцессоров и датчиков. Для соединения крови и диализата к диализатору используют высокотехнологичные синтетические магистрали. Диализат состоит из физиологического раствора хлорида натрия, бикарбоната или ацетата натрия, хлорида кальция, калия и магния. Может быть добавлена глюкоза.



Рис. 1. Аппарат для гемодиализа.

*Недостатки гемодиализа по сравнению с перитонеальным диализом
(рис.2):*

- Длительность сеансов 4-5 часов 3 раза в неделю
- Во время сеансов гемодиализа возможны тяжелые эпизоды гипотензии вплоть до коллапса с нарушением мозгового кровообращения
- Стресс для ребенка (тошнота, головные боли и др.)
- Повторные тромбозы фистул.

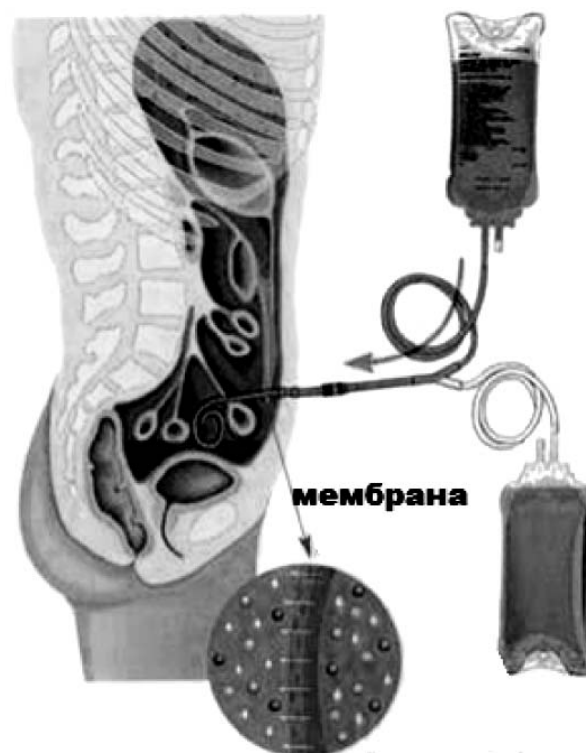


Рис.2. Схема методики проведения перитонеального диализа.

Диализное лечение при ОПН начинают при:

1. Анурии более 1 сут

2. Олигурии, осложненной:

- тяжелой гипергидратацией (отек легких и/или дыхательная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия)

- нарушениями со стороны ЦНС

- сердечной недостаточностью

- гиперкалиемией - более 7,5 ммоль/л

- декомпесированным метаболическим ацидозом (рН крови менее 7,2 и дефицит оснований - более 10 ммоль/л)

- приростом креатинина - более 120 мкмоль/сут

3. С целью обеспечения адекватного питания ребенка и инфузионной терапии.

4. При отклонении лабораторных показателей: суточный прирост мочевины в плазме крови - более 5 ммоль/л, калия - более 0,75 ммоль/л, уровень мочевины в крови более 24 ммоль/л гипонатриемия – менее 120 ммоль/л;

5. При ОПН с необратимым течением (билатеральный кортикальный некроз, гемолитико-уремический синдром, злокачественная гипертензия).

В качестве показаний для проведения диализа достаточно 2 признаков.

Прогноз и исходы

Зависят от причины ОПН, своевременности и адекватности терапии.

Летальность при ОПН остается высокой, от 10%, достигая 50% при легочных поражениях, 70% после травм и хирургических вмешательств и 80-100% при полиорганной недостаточности. Широкий разброс выживаемости связан с различным характером заболеваний, вызывающих развитие ОПН.

Среди исходов ОПН наиболее частым является выздоровление: полное (в 35-40% случаев) или частичное - с дефектом (в 10-15%). Хронизация с переводом больного на гемодиализ наблюдается редко (в 1-3% случаев): при таких формах ОПН как, гемолитико-уремический синдром, некротические васкулиты и др. Нередким осложнением перенесенной ОПН являются инфекция мочевых путей и пиелонефрит, который в последующем также может привести к ХПН.

Рекомендуемая литература

1. Петросян Э.К. Детская нефрология. Синдромный подход. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 192 с.

2. Детская нефрология: Руководство для врачей/ Под ред.М.С. Игнатовой. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МИА, 2011. 696 с.

3. Кильдиярова Р.Р. Лабораторные и функциональные исследования в практике педиатра. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 192 с.

4. Учайкин В.Ф., Молочный В.П. Неотложные состояния в педиатрии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 256с.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ЛИМФАДЕНОПАТИЙ У ДЕТЕЙ

Иванова Н.Н.

Лимфаденопатии – это большая группа патологических состояний, основным симптомом которых является любое изменение лимфатических узлов по размеру, консистенции или количеству. Особенностью детского организма является больший, чем у взрослых, удельный вес лимфоидного аппарата. Кроме того, под воздействием различных причин организм ребенка обладает способностью образовывать новые лимфатические узлы. Поэтому синдром **лимфаденопатии** в детском возрасте встречается достаточно часто.

Всего у человека насчитывается около 600 лимфатических узлов, которые располагаются группами. В норме величина лимфатического узла составляет от 1 до 22 мм. На величину лимфатических узлов новорожденного оказывает влияние течение беременности, наличие острых и хронических заболеваний у женщины. Заболевание ОРВИ во второй половине беременности вызывает увеличение лимфатических узлов у 90% новорожденных. Лимфатические узлы закладываются на 2 месяце внутриутробного развития, их формирование продолжается уже в постнатальном периоде. Обычно у новорожденного пальпируется от одной до трех групп лимфатических узлов. У детей первого года жизни лимфатические узлы обладают недостаточно развитой капсулой, что в сочетании с хорошим развитием подкожной жировой клетчатки объясняет определенную трудность при их пальпации. В раннем детском возрасте незрелость лимфоидного аппарата ведет к несовершенству защитной функции лимфатических узлов, клинически это проявляется склонностью к генерализации инфекции.

Процесс развития лимфатических узлов заканчивается к 10-12 годам, но структурная перестройка в них продолжается в течение всей жизни. С возрастом число лимфатических узлов уменьшается, при этом средние размеры их увеличиваются. Плотная волокнистая соединительная и жировая ткани постепенно вытесняют лимфоидную паренхиму, что является одним из проявлений эволюции лимфоидной ткани.

По локализации выделяют следующие группы периферических лимфатических узлов: затылочные, задние ушные (заушные), передние ушные, подчелюстные, подбородочные, передние и задние шейные, надключичные, подключичные, грудные, подмышечные, брахиальные, кубитальные, паховые, бедренные, подколенные.

Затылочные лимфоузлы (ЛУ) собирают лимфу с кожи волосистой части головы и задней поверхности шеи. У здоровых детей они не пальпируются. ЛУ данной группы, как правило, увеличиваются при краснухе, нередко при токсоплазмозе, укусах клеща в область головы и шеи, при клещевом боррелиозе.

Подбородочные и подчелюстные ЛУ дренируют лимфу, собираемую с кожи нижней губы и лица, со слизистой оболочки десен.

Переднешейные ЛУ собирают лимфу с кожи лица, околоушных слюнных желез, слизистых оболочек носа, зева и рта. Увеличение шейных и подчелюстных ЛУ может быть обусловлено прорезыванием зубов и гингивитами. Выраженное увеличение ЛУ встречается при стоматите, особенно язвенном. Хроническая инфекция органов носоглотки (хронический аденоидит, хронический тонзиллит) – частая причина увеличения передних шейных ЛУ. Заднешейные ЛУ собирают лимфу с кожи шеи, частично гортани. Увеличение этой группы ЛУ один из важных клинических симптомов инфекционного мононуклеоза.

Надключичные ЛУ осуществляют дренаж верхней части груди, плевры, верхушек легких. Постепенное увеличение шейных и надключичных ЛУ отмечается у 90% больных с лимфомой Ходжкина.

Подмышечные ЛУ собирают лимфу с кожи верхних конечностей, за исключением 3, 4, 5 пальцев и внутренней поверхности кисти, которые дренируются *локтевыми ЛУ*.

Грудные ЛУ расположены внутри от передней подмышечной линии под нижним краем большой грудной мышцы. Они собирают лимфу с кожи грудной клетки, с париетальной плевры, частично с легких и грудных желез. Могут увеличиваться при заболеваниях грудных желез, в том числе гнойно-воспалительных, туберкулезе, генерализованных лимфаденопатиях.

Паховые ЛУ собирают лимфу от нижней части живота, ягодиц, промежности, половых органов, заднего прохода, нижних конечностей. Как правило, они пальпируются даже у здоровых детей.

Нормой можно считать состояние, когда удастся пропальпировать не больше 3 групп ЛУ: подчелюстные, подмышечные, паховые. Обычно величина их менее 1 см, они подвижные, мягко-эластичные, безболезненные. Консистенция ЛУ зависит от давности процесса. Мягкая консистенция свидетельствует о недавнем поражении лимфоузла, плотная – о хроническом процессе. Уменьшение подвижности и болезненность ЛУ встречается при выраженных воспалительных изменениях и развитии периаденита. Обнаружение флюктуации при пальпации пораженного ЛУ свидетельствует о расплавлении ткани внутри ЛУ и является одним из показаний для хирургического вмешательства.

Иммунологическая роль лимфоузлов осуществляется 4 типами клеток:

Первый тип - клетки, составляющие основную паренхиматозную массу ЛУ-лимфоциты, плазмциты и их предшественники.

Второй тип - ретикулярные клетки, клетки эндотелия сосудов и синусов, выполняющие опорную функцию и обмен веществ в ЛУ.

Третий тип – фагоциты – это макрофаги, эпителиоидные клетки, гигантские клетки, которые первыми вступают в контакт с антигеном и передают сигнал лимфоцитам.

Четвертый тип – миелоидные клетки, которые появляются в ЛУ только при патологии.

Классификация заболеваний лимфатических узлов представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Классификация заболеваний лимфатических узлов

| |
|---|
| 1. Воспалительные заболевания или реактивные лимфаденопатии |
| 2. Первичные опухолевые заболевания. |
| 3. Метастатические опухолевые поражения ЛУ. |
| По локализации: |
| 1. Изолированные |
| 2. Региональные |
| 3. Распространенные |
| 4. Генерализованные |
| По морфологии: |
| 1. Гиперпластические |
| 2. Десквамативные |
| 3. Смешанные (гиперпластически - десквамативные) |
| 4. Продуктивные (васкулярные) |

Самая распространенная форма – **воспалительные или реактивные заболевания ЛУ**, среди них выделяют следующие лимфаденопатии:

1. Неспецифические (банальные)
2. Иммунобластные
3. Специфические.

Неспецифические лимфаденопатии – этиологический фактор бактериальная, чаще кокковая флора. Неспецифические лимфаденопатии характеризуются однотипными изменениями в ЛУ, по течению могут быть острые, подострые и хронические.

Острый неспецифический лимфаденит – ответ на местный очаг инфекции. Возбудитель попадает в ЛУ по лимфатическим сосудам, которые не вовлекаются в патологический процесс. Локализация лимфаденита зависит от локализации воспалительного очага. К началу острого лимфаденита воспалительный процесс в первичном очаге инфекции, как правило, затихает.

Местные симптомы острого неспецифического лимфаденита– признаки воспаления: ЛУ болезненный, подвижный, не связанный с подлежащими тканями. Если воспалительный процесс захватывает капсулу, четкость контуров, подвижность ЛУ ограничивается. При гнойном воспалении и гнойном «расплавлении» ЛУ появляется флюктуация. Могут присоединяться симптомы общей интоксикации.

В анализе крови характерно наличие нейтрофильного лейкоцитоза, ускорение СОЭ.

При морфологическом исследовании в ЛУ можно обнаружить все характерные признаки воспаления - полнокровие, отек, десквамацию синусных эндотелиальных клеток, наличие сегментоядерных лейкоцитов в синусах и венулах, инфильтрацию капсулы лейкоцитами, мелкие абсцессы. Структура – «рисунок» ЛУ сохраняется. При цитологическом исследовании материала ЛУ, полученного при пункционной биопсии, среди лимфоидных клеток отмечается значительная примесь нейтрофилов. В отдельных случаях при пункции можно сразу получить гной.

Терапия остро́го неспецифического лимфаденита: активное лечение первичного очага инфекции антибактериальными средствами, десенсибилизирующая терапия. Тепловые процедуры и другие физиотерапевтические методы *не применяются*.

Причиной подострых и хронических неспецифических лимфаденитов, как правило, являются очаги хронической инфекции, чаще в полости рта и в носоглотке. Клинически характерны стабильность изменений в ЛУ, отсутствие тенденции к увеличению размеров ЛУ. При морфологическом исследовании ЛУ обнаруживают значительное разрастание соединительной ткани. При хроническом лимфадените часто имеет место очаговый склероз. Может быть реактивная гиперплазия фолликулов. Значительной инфильтрации нейтрофилами не отмечается.

Терапия подострых и хронических неспецифических лимфаденитов заключается в активном лечении очага хронической инфекции.

Иммунобластные лимфаденопатии

Причины – вирусные заболевания, вызываемые лимфотропными вирусами: грипп, краснуха, аденовирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз, а также аллергопатология.

Пусковым механизмом является мощное антигенное раздражение, активация В-лимфоцитов ЛУ. В В-лимфоцитах увеличивается в размерах ядро с хорошо видимыми нуклеолами, появляется тонкочетчатая структура ядра, увеличивается в размерах цитоплазма. В то же время, в отличие от лимфобласта, это временное, функциональное состояние лимфоидной клетки, такие лимфоциты называют иммунобластами. Морфологическая картина ЛУ, помимо описанных лимфоидных клеток, складывается из лимфоидной гиперплазии, образования вторичных фолликулов различной формы и величины, пролиферации плазматических клеток. Рисунок строения ЛУ сохранен.

При вирусных заболеваниях увеличенные ЛУ локализуются, в основном, в подчелюстных, заушных, шейных областях, они болезненны при пальпации. Одновременно выявляются и другие клинические признаки, отличающие данную вирусную инфекцию.

Инфекционный мононуклеоз. Клиническая картина, кроме лимфаденопатии, характеризуется лихорадкой, ангиной с грязно-серым налетом на

миндалины и болями в горле, заложенностью носа, увеличением селезенки и печени. В гемограмме: лейкоцитоз с атипичными мононуклеарами. Красный и тромбоцитарный ростки, как правило, сохранены.

Диагностическую значимость имеет определение титра антител к вирусу Эпштейн-Барр, который может сохраняться высоким в течение года. Данный факт имеет большое значение в ретроспективной диагностике инфекционного мононуклеоза, когда морфологические изменения в анализах крови потеряли характерные признаки, а увеличение ЛУ и селезенки остается.

К иммунобластным относятся лимфадениты при доброкачественном лимфоретикулезе (**болезни «кошачьей царапины»**). Возбудитель – бартоanelла, грамотрицательная аэробная факультативно внутриклеточная бактерия, которая проникает через поврежденную кожу при укусах и царапинах кошки. В месте первичного аффекта появляется красноватая папула, окруженная венчиком гиперемии, затем образуется небольшая язвочка, которая достаточно быстро эпителизируется. В этом периоде могут отмечаться субфебрильная температура тела, слабость, недомогание. Через 1-3 недели региональные ЛУ увеличиваются в размерах и становятся болезненными, при этом местные изменения в зоне первичного аффекта могут исчезнуть. Наиболее часто поражаются подмышечные, шейные, локтевые ЛУ, реже – ЛУ других групп, ЛУ увеличиваются до 3-5 см, становятся плотными на ощупь, болезненными, неподвижными. Кожа над ними, как правило, не изменена. Увеличение ЛУ часто сопровождается лихорадкой 38-39°C, болями в мышцах, возможно появление пятнисто-папулезных высыпаний на коже. Гораздо реже наблюдается атипичная форма с генерализацией инфекции, поражением печени, селезенки, миокарда и ЦНС. В общем анализе крови возможны умеренная эозинофилия и резкое ускорение СОЭ. В сомнительных случаях, диагноз может быть подтвержден посевом крови, методом ДНК диагностики, изучением биоптата ЛУ.

В терапии используются антибиотики группы макролидов.

Специфические лимфаденопатии

При данных патологических процессах, помимо общих изменений в ЛУ, имеют место специфические изменения, проявляющиеся пролиферацией клеток с образованием специфических гранул.

Туберкулез. Туберкулезный лимфаденит может развиваться как вскоре после первичного инфицирования МБТ, так и спустя длительный промежуток времени после первичной инфекции, обычно вслед за каким либо интеркуррентным заболеванием. При туберкулезе периферических ЛУ, чаще поражаются шейные и подчелюстные ЛУ, реже – паховые и надключичные. Процесс обычно имеет односторонний характер. На ранних этапах ЛУ увеличиваются до 1 см, они эластичны, безболезненны, подвижны, без периаденита, кожа над ними не изменена. Постепенно ЛУ увеличиваются в размерах, теряют подвижность, спаиваются друг с другом, образуя пакеты с кожей и подкожной клетчаткой. В дальнейшем над ними может появиться гиперемия, отечность тканей. Прогрессирование процесса приводит к разрушению ЛУ, появляется

флюктуация, развиваются свищи с выделением крошковидных творожистых масс.

В большинстве случаев болезнь имеет подострое течение. При этом постепенно нарастают симптомы интоксикации – слабость, утомляемость, ухудшение аппетита. Реже встречается бессимптомное и острое течение туберкулезного лимфаденита. При подостром и бессимптомном течении изменений в гемограмме может не быть.

У значительного количества детей с туберкулезным лимфаденитом может быть умеренная или слабая чувствительность к туберкулину, гиперэргические реакции встречаются относительно редко.

При подозрении на туберкулез периферических ЛУ необходимо провести рентгенологическое исследование органов грудной клетки и мягких тканей в области пораженных периферических ЛУ. Показана биопсия пораженного ЛУ. Обнаружение кальцинатов в периферических ЛУ убедительно указывает на специфическую природу заболевания. Вкрапления извести можно выявить и при ультразвуковом исследовании периферических ЛУ.

Главным критерием определения диагноза: «туберкулез периферических лимфатических узлов», является обнаружение микобактерий туберкулеза в отделяемом ЛУ и специфических изменений – туберкулезная гранулема и наличие клеток Пирогова-Ланганса при гистологическом исследовании ЛУ.

Лечение: в условиях специализированного противотуберкулезного отделения.

Сифилис. Для данного заболевания также характерен синдром лимфаденопатии. У детей чаще встречается поражение ЛУ при приобретенном сифилисе. При заражении ребенка во время кормления грудью или поцелуях больной сифилисом матери, увеличенные ЛУ определяются чаще всего в шейной области. При половом пути передачи инфекции первоначально поражаются паховые ЛУ. Обычно ЛУ увеличены в размерах до 1,5-2,5 см, плотно эластической консистенции, не спаяны между собой и окружающими тканями, подвижны, безболезненны при пальпации. Нередко ЛУ располагаются в виде цепочки. Позднее, в конце первичного периода, развивается увеличение всех ЛУ – полиаденит, который может наблюдаться в течение нескольких месяцев.

Микрополиадения при врожденном сифилисе не играет ведущей роли при постановке диагноза.

Определяющее значение для дифференциальной диагностики имеют реакция Вассермана и RW – комплекс.

Актиномикоз. Это хроническое инфекционное заболевание человека и животных, вызываемое лучистыми грибами. Наиболее часто поражаются подчелюстные и шейные ЛУ. Заболевание отличается медленным и вялым течением. Проявляется чаще в виде абсцедирующего лимфаденита и аденофлегмоны с вовлечением в процесс окружающей клетчатки. Увеличенные ЛУ имеют доскообразную твердость. Вначале кожа над ними не изменена, позд-

нее появляется гиперемия. Развиваются абсцессы с вскрытием наружу и образованием свищей.

С целью лабораторной диагностики используется микроскопия пунктата ЛУ для обнаружения колоний (друз) или мицелия лучистого грибка.

К генерализованным специфическим лимфаденопатиям относятся поражения ЛУ при токсоплазмозе, бруцеллезе, туляремии, ВИЧ-инфекции.

Опухолевые заболевания лимфоузлов

1. Лимфома Ходжкина (синонимы – болезнь Ходжкина, лимфогранулематоз)
2. Неходжкинские лимфомы
3. Гистиоцитозы.

Лимфома Ходжкина наиболее часто встречается у детей, занимая по частоте встречаемости среди злокачественных заболеваний 5 место, и составляет 3-7% в структуре онкологических заболеваний. В общей структуре опухолевых заболеваний кроветворной и лимфатической систем на долю лимфомы Ходжкина у детей приходится до 25%. Заболевание встречается во всех возрастных группах, редко у детей до 3 лет. Имеются 2 пика заболеваемости - в 4-6 лет и в 12-15 лет. Мальчики до 7 лет болеют чаще, чем девочки, но к 15-16 годам это соотношение выравнивается.

Основным клиническим симптомом при лимфоме Ходжкина является увеличение ЛУ. Локальное увеличение ЛУ чаще бывает в шейной области, слева чаще, чем справа, в шейно-надключичной области, очень редко в паховых областях (рис.1). У 1/5 больных в процесс первично вовлекаются медиастинальные ЛУ, чаще трахеобронхиальные и бронхопульмональные, реже – паратрахеальные и бифуркационные. ЛУ увеличиваются постепенно, могут достигать больших размеров, образуя опухолевый конгломерат. Болевые ощущения отсутствуют. Кожа над ними не изменена, местные признаки воспаления отсутствуют. Возможно развитие извитой венозной сети над конгломератом ЛУ. В конгломерате ЛУ не спаяны друг с другом и с окружающими тканями, имеют различную плотность.



Рис.1. Увеличение надключичных лимфатических узлов при болезни Ходжкина.

Резкое увеличение медиастинальных ЛУ и сдавление верхней полой вены может привести к развитию компрессионного синдрома – одутловатость лица с цианозом, мучительный кашель без отхождения мокроты, боли за грудиной, одышка, тахикардия.

Первичное увеличение забрюшинных ЛУ и ЛУ селезенки наблюдается значительно реже, наиболее часто их поражение отмечается при прогрессировании процесса. При болезни Ходжкина возможно наличие экстранодальных (внелимфатических) очагов поражения, причем у детей могут поражаться практически все органы и ткани. Среди **экстранодальных** очагов достаточно часто поражаются легкие, плевра, кости, печень, костный мозг.

В начале болезни Ходжкина симптомы интоксикации, как правило, не выражены и самочувствие не страдает. По мере прогрессирования процесса появляется лихорадка волнообразного, возвратного типа, приобретающая в тяжелых случаях сходство с септической лихорадкой, несколько реже наблюдаются проливные ночные поты и потеря массы. Очень редко у детей встречается кожный зуд.

В анализах крови – увеличение СОЭ, абсолютный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, умеренная эозинофилия, лимфопения.

Рентгенограмма грудной клетки у 20% детей с болезнью Ходжкина выявляет увеличение медиастинальных ЛУ, отмечается расширение тени средостения, полицикличность контуров (рис.2).



Рис.2. Рентгенограмма органов грудной клетки. Увеличение лимфатических узлов средостения при болезни Ходжкина.

Установить диагноз болезни Ходжкина на стадии первичной локальной лимфаденопатии бывает достаточно трудно в связи с большой распространенностью и разнообразием лимфаденопатий в детском возрасте.

Критерием диагноза является наличие в гистологическом препарате ЛУ клеток **Березовского-Штернберга-Рид** (рис.3).

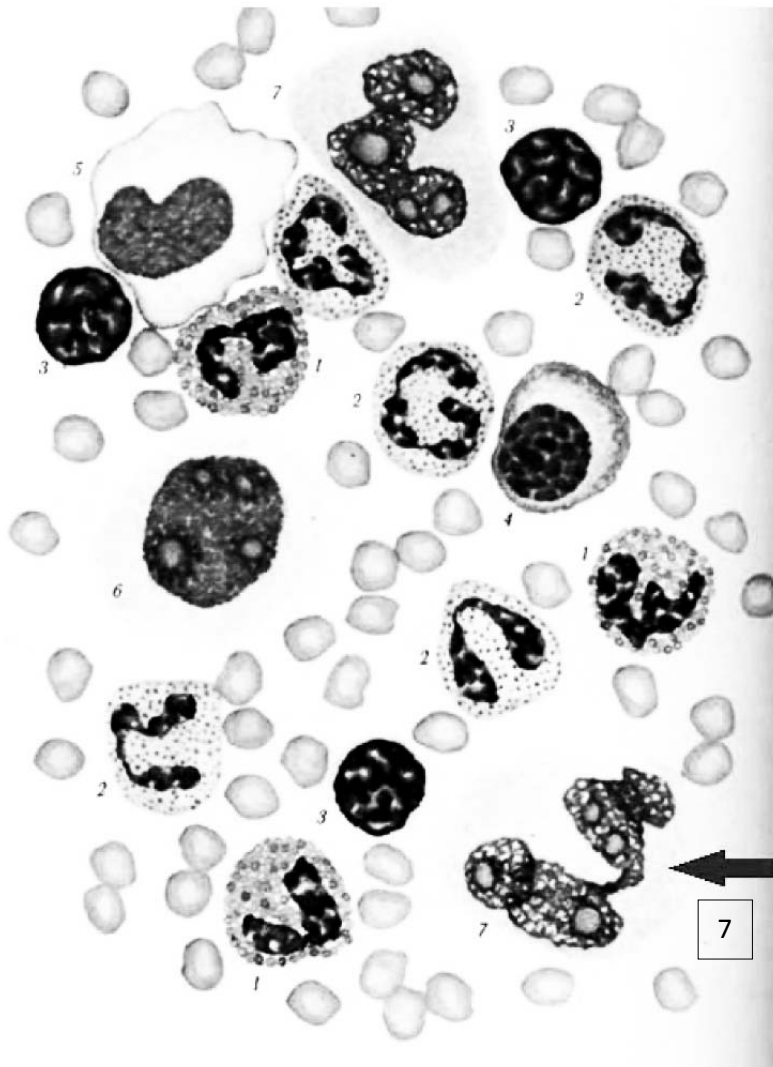


Рис.3. Гистологический препарат ЛУ (стрелкой, под цифрой 7 клетки Березовского-Штернберга-Рид).

Морфологически это крупные, с необильной цитоплазмой клетки. Ядра крупные, с четкой ядерной мембраной. Указанные клетки составляют меньшую часть опухоли, частота их присутствия от 1 до 10%, остальной состав клеточного инфильтрата ЛУ соответствует гистологическому подтипу. Методом иммунофенотипирования на мембране клеток выявляется наличие поверхностных антигенов - кластеров дифференцировки CD-30 и CD-15. Большая часть этих клеток (90%), происходит из относительно зрелых медленно пролиферирующих В - зародышевых ядер лимфоузла, в остальном - являются потомками Т-клеток, цитотоксических или натуральных киллеров.

Клетки Березовского-Штернберга-Рид способны продуцировать цитокины, что обуславливает специфическую гранулематозную гистологическую структуру лимфопролиферативного синдрома и клиническую симптоматику. Интерлейкины 1, 2, 5, 6 обуславливают лимфопролиферацию, лихорадку, ночные поты, иммунодефицит. Фактор некроза опухоли – лихорадку, потерю массы тела. Колониестимулирующие факторы гранулоцитов/макрофагов – лимфоцитарно-эозинофильную инфильтрацию, трансформирующий ростковый фактор – фиброз.

Согласно **классификации** выделяют **4 гистологических варианта** болезни Ходжкина: 1) нодулярный склероз; 2) смешанно-клеточный вариант; 3) лимфоцитарное преобладание; 4) лимфоцитарное подавление.

Нодулярный склероз. Имеет 2 характерных признака - своеобразное расположение волокон коллагена, делящих узел на участки округлой формы (нодули) и наличие наряду с типичными клетками, «лакунарных» клеток. Клинический вариант с нодулярным склерозом характеризуется поражением ЛУ средостения с медленным вовлечением в процесс соседних групп. Чаще этот вариант диагностируется в подростковом возрасте

Лимфоцитарное преобладание. Архитектоника ЛУ частично или полностью стерта. Патологически измененные участки располагаются преимущественно в паракортикальных зонах между зародышевыми центрами. Имеется пролиферация лимфоцитов и гистиоцитов. Обычно не выявляются фиброз, эозинофилы и плазматические клетки. Клетки Березовского-Штернберга-Рид немногочисленны, в опухоли определяются В-клеточные маркеры. Этот вариант обычно наблюдается у больных с 1-2 стадиями болезни Ходжкина без признаков биологической активности.

Смешанно-клеточный вариант. Клетки Березовского-Штернберга - Рид многочисленны, встречаются почти в каждом поле зрения. Рисунок ЛУ стерт. Много эозинофилов, плазматических клеток, фибробластов. Участки клеточной пролиферации чередуются с разрастанием соединительной ткани, могут встречаться очаги некроза.

Лимфоцитарное подавление. Включает в себя 2 подтипа: диффузный склероз и ретикулярный тип. Для первого характерно преобладание грубых, беспорядочно расположенных тяжелей волокнистой соединительной ткани, среди которых располагаются небольшие скопления клеток Березовского-Штернберга-Рид, а также фибробластов. Ретикулярный вариант характеризуется обилием клеток Березовского-Штернберга-Рид, множеством реактивных клеток – гистиоцитов, эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток. Коллагеновый фиброз не возникает, некроз распространен, рисунок ЛУ стерт.

Клиническая классификация болезни Ходжкина учитывает распространенность процесса, общие симптомы и вовлечение в процесс клеток органов - экстранодальное поражение (E).

К лимфатическим структурам, помимо ЛУ относят селезенку, вилочковую железу, миндалины кольца Вальдейера-Пирогова, аппендикс, пейеровы бляшки.

Клинические стадии болезни Ходжкина:

1 стадия: поражение ЛУ одной области или поражение 1 нелимфатического органа или области.

2 стадия: поражение ЛУ двух областей и более по одну сторону диафрагмы или также и поражение 1 нелимфатического органа.

3 стадия: поражение ЛУ по обе стороны диафрагмы, которое может сопровождаться поражением 1 нелимфатического органа и/или поражением селезенки.

4 стадия: диффузное поражение одного и более нелимфатических органов с поражением ЛУ. Поражение печени или костного мозга всегда IV стадия.

При установлении диагноза используются иммунологические методы обследования, которые выявляют количественные и качественные нарушения в Т-клеточном звене иммунитета. Типичными являются лимфопения, уменьшение содержания циркулирующих Т-хелперов, снижение способности лимфоцитов к митогенстимулированной бласттрансформации.

Для оценки поражения костного мозга используется **пункционная биопсия**.

Трепанобиопсия костного мозга из гребешков подвздошных костей из 4 точек обязательна во всех случаях, кроме I A и II A стадий болезни.

Для подтверждения стадии болезни Ходжкина применяются рентгено-радиологические исследования: рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и областей увеличенных лимфоузлов, УЗИ органов малого таза, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и органов малого таза, магнито-резонансная томография для выявления поражения костной системы и ЦНС.

Кроме того, по наличию или отсутствию симптомов клинической активности или общих симптомов, выделяют подстадии А и Б.

Общими симптомами являются: значительная потеря массы тела (от 10% и более) в течение 6 месяцев перед поступлением в стационар, лихорадка выше 38°C, не связанная с интеркуррентными заболеваниями и инфекциями, проливные ночные поты.

Наличие хотя бы одного из этих симптомов оценивается подстадией Б, отсутствие – подстадией А.

Буквой Е обозначается экстранодальное поражение различных органов и структур (например, легкие, кишечник, кости) и не меняет стадию.

Основными принципами лечения болезни Ходжкина у детей в ведущих клиниках разных стран является комбинированная терапия альтернирующими курсами полихимиотерапии (ПХТ) в сочетании с низкодозовым гамма облучением. С развитием комбинированной химиолучевой терапии, резко повысилась возможность выздоровления от лимфомы Ходжкина – дол-

госрочная выживаемость пациентов с лимфомой Ходжкина в настоящее время составляет более 90%.

С 1990 г. в России используются протоколы полихимиотерапии, разработанные гематологами Германии и Австрии. Лечение по протоколу подлежат дети в возрасте до 18 лет при подтвержденном диагнозе первичной болезни Ходжкина, в отсутствие других онкологических заболеваний или другой болезни, делающих невозможным проведение терапии болезни Ходжкина в полном объеме: тяжелые уродства, врожденные обменные нарушения, иммунодефицит и другие значимые заболевания.

В России для лечения больных с лимфомой Ходжкина используется протокол полихимиотерапии в сочетании с консолидирующей лучевой терапией **DAL/GPON-HD 2002**.

Для проведения химиотерапии, в зависимости от диагностической стадии заболевания, больные должны быть отнесены в одну из **терапевтических групп лимфомы Ходжкина** (табл. 2, 3, 4).

Таблица 2.

Терапевтические группы лимфомы Ходжкина

| | |
|---|---|
| Терапевтическая группа 1: стадии IA/B, II A. | Химиотерапия: 2 цикла ОЕРА + лучевая терапия в дозе 20 Грей на первично пораженные регионы. |
| Терапевтическая группа 2: стадии IeA/B, II eA, II B, IIIA. | Химиотерапия: 2 цикла ОЕРА + 2 цикла СОРДАС + лучевая терапия в дозе 20 Грей на первично пораженные органы. |
| Терапевтическая группа 3: стадии II eB, III eA/B, IIIB, IVA/B. | Химиотерапия: 2 цикла ОЕРА + 4 цикла СОРДАС + лучевая терапия в дозе 20 Грей. |

Таблица 3.

Схема ОЕРА

| |
|--|
| Доксарубицин |
| 40 мг/м ² в/в , 6 часовая инфузия дни 1 и 15. |
| Винкрестин |
| 1,5 мг/м ² в/в струйно дни 1+8+15. |
| Этопозид |
| 125 мг/м ² в/в 2 часовая инфузия дни 1-5. |
| Преднизолон |
| 60 мг/м ² /сутки. per os на 3 приема с 1 по 15 дни. |

Схема COPDAC

| | |
|--|--|
| Циклофосфамид 500 мг/м ² , 60-минутная инфузия в/в дни 1 и 8. | Винкристин 1,5 мг/м ² дни 1 и 8 в/в струйно. |
| Дакарбазин 250 мг/м ² 15-30 минутная инфузия с 1 по 3 дни | |
| Преднизолон 40 мг/м ² /сутки. per os на 3 приема с 1 по 15 дни | |

Эффекты химиотерапии: общие **острые эффекты химиотерапии** включают тошноту, рвоту, потерю массы тела и алопецию. Общие **поздние эффекты химиотерапии** – повышенный риск развития вторичных опухолей, потерю фертильности, повышенный риск поражения сердца.

Химиотерапия прерывается при тяжелых интеркуррентных заболеваниях – лихорадка выше 38,5°C, пневмония, подозрение на сепсис, опоясывающий лишай, ветряная оспа и т.д.

Острые эффекты лучевой терапии включают: умеренные мукозиды, реакцию кожи, потерю волос, сухость ротовой полости, лейкопению и тромбоцитопению, которые встречаются во время проведения лучевой терапии и являются временными.

Радиочувствительность нормальных тканей меняется с возрастом. Лучевые эффекты более выражены в младшем возрасте (0-6 лет), особенно организм чувствителен к лучевой терапии во время роста. В препубертатном периоде воздействие лучевой терапии сравнимо с таковыми у взрослых.

Лучевая терапия вызывает изменения в органах и тканях – например, гипотиреозидизм, менопаузу, которые могут проявиться через длительный латентный период.

Вторичные опухоли могут развиваться через 15-20 и более лет.

По окончании курса интенсивной полихимиотерапии и курса лучевой терапии ребенок переводится на **тренирующий режим**, длительностью не менее 6 месяцев, когда физическая и умственная нагрузки постепенно доводятся до уровня здоровых детей. Это достигается введением всех видов трудовой деятельности на дому, возобновлением посещения дошкольных учреждений и школы в конце тренирующего режима. Выделяется 1 дополнительный выходной день в течение рабочей недели. Дети освобождаются от занятий физкультурой и спортом.

Следующий период **адаптационный**, длительностью от 1 до 2 лет, включает режим, соответствующий здоровым детям. Показаны закаливающие и общеукрепляющие процедуры, занятия плаванием, нетравматические виды спорта, отдых в санаториях. Дети и подростки с безрецидивным течением болезни Ходжкина более 2 лет, придерживаются обычных рекомендаций по режиму здоровых детей.

Вопрос о вакцинопрофилактике решается индивидуально совместно с педиатром, гематологом и иммунологом.

Диспансерное наблюдение больного с болезнью Ходжкина осуществляется педиатром-гематологом до передачи пациента в терапевтическую службу.

Рекомендуемая литература

1. Детская онкология. Национальное руководство. /под ред. М.Л. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. Издательская группа РОНЦ. Практическая медицина. 2012. 681 с.
2. Программное лечение заболеваний системы крови. Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / Под науч.ред. В.Г.Савченко. ФГБОУ ВПО «Гематологический научный центр Министерства здравоохранения России». М., 2012. 1056 с.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ. ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Макина О.В.

Актуальность

Заболеваемость и распространённость сахарного диабета (СД) увеличивается в эпидемических масштабах во всём мире. По последним данным, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более, чем в 2 раза, и к концу 2015 года достигла 415 млн.чел. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации (FDA) к 2040 г. СД будет страдать 642 млн. чел. По данным FDA, ежегодно СД заболевают 65 тыс. детей. По данным федерального регистра СД в РФ на окончание 2016 г. состоит на диспансерном учете 4,35 млн. чел. (3% населения), из них: 92% (4 млн.) - СД 2 типа, 6% (255 тыс.) - СД 1 типа и 2% (75 тыс.) - другие типы СД.

Ярославская область занимает лидирующее место по распространённости и заболеваемости СД1 в Центральном федеральном округе (ЦФО), на учёте состоит 430 детей с СД1 (данные 2017 г.). Распространённость СД1 в нашей области в 2016 г. составляла 178 детей с СД1 на 100 тыс. детского населения (в ЦФО - 68 детей с СД1 на 100 тыс. детского населения), заболеваемость СД1 - 26 случаев на 100 тыс. детского населения (ЦФО - 12/100 тыс. детского населения). Однако эти данные включают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что диагностируется лишь 50% случаев СД 2 типа. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 8-9 млн. чел. (около 6% населения), а поскольку значительная часть заболеваний СД остается не диагностированной, то пациенты не получают необходимого лечения, имеют высокий риск развития сосудистых осложнений.

Самыми опасными последствиями СД являются его системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей. Именно эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД.

Определение

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией в результате дефектов инсулиновой секреции, действия инсулина или обоих этих нарушений. Нарушения углеводного, жирового или белкового обмена, которые выявляются при сахарном диабете, обусловлены недостаточным действием инсулина в инсулинзависимых тканях организма. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается по-вреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

Классификация СД (ВОЗ, 1999 с дополнениями)

I. СД 1 типа (деструкция β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности)

- иммуноопосредованный
- идиопатический

II. СД 2 типа

- с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или
- с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее

III. Другие специфические типы СД

• Генетические дефекты функции β -клеток (MODY-1, MODY-2, MODY-3, очень редкие MODY-4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, транзиторный неонатальный СД, перманентный неонатальный СД (ставится в возрасте до 6 мес, некоторые формы в дальнейшем могут быть определены как MODY), мутация митохондриальной ДНК и др.)

• Генетические дефекты действия инсулина (инсулинорезистентность типа А, лепречаунизм, синдром Рабсона – Менденхолла – липоатрофический и др.)

• Заболевания экзокринной части поджелудочной железы (панкреатит, травма/ панкреатэктомия, опухоли, муковисцидоз, гемохроматоз, фиброкалькулезная панкреатопатия и др.)

• Эндокринопатии (акромегалия, синдром Кушинга, глюкагонома, феохромоцитомы, гипертиреоз, соматостатинома, альдостерома и др.)

• СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами (никотиновая кислота, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, α -адреномиметики, β -адреномиметики, β -адреноблокаторы, тиазиды, диазоксид, дилантин, пентамидин, вакор, α -интерферон, др. (в т.ч. лечение ВИЧ, пост-трансплантационный СД)

• Инфекции (врожденная краснуха, цитомегаловирус и др.)

• Необычные формы иммунологически опосредованного СД («Стифф-мэн» – синдром (синдром «ригидного человека»), аутоиммунный полигландулярный синдром I и II типа, антитела к рецепторам инсулина, IPHX-синдром, антитела к инсулину и др.

• Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД (синдром Дауна, атаксия Фридрейха, хорей Гентингтона, синдром Клайнфельтера, синдром Лоренса-Муна-Бидля, миотоническая дистрофия, порфирия, синдром Прадера-Вилли, синдром Тернера, синдром Вольфрама и др.)

IV. Гестационный СД (возникает во время беременности).

Этиопатогенез сахарного диабета типа 1

СД типа 1 - это аутоиммунное заболевание у генетически предрасположенных лиц, при котором хронически протекающий лимфоцитарный инсулит приводит к деструкции β -клеток, с последующим развитием абсолютной ин-

сулиновой недостаточности. Для СД типа 1 характерна склонность к развитию кетоацидоза. Предрасположенность к аутоиммунному СД типа 1 определяется взаимодействием множества генов, при этом имеет значение взаимное влияние не только различных генетических систем, но и взаимодействие предрасполагающих и защитных гаплотипов. Период от начала аутоиммунного процесса до развития СД типа 1 может занимать от нескольких месяцев до 10 лет. В запуске процессов разрушения островковых клеток могут принимать участие вирусные инфекции (Коксаки В, краснуха и др.), химические вещества (аллоксан, нитраты и др.). Аутоиммунное разрушение β -клеток - сложный, многоэтапный процесс, в ходе которого активируется как клеточное, так и гуморальное звено иммунитета. Главную роль в развитии инсулита играют цитотоксические (СД8+) Т-лимфоциты. Иммунной дисрегуляции принадлежит значительная роль в возникновении заболевания от начала до клинической манифестации диабета.

К маркерам аутоиммунной деструкции β -клеток относят:

- 1) островково-клеточные цитоплазматические аутоантитела (ICA);
- 2) антиинсулиновые антитела (IAA);
- 3) антитела к протеину островковых клеток с молекулярной массой 64 тыс. кД (они состоят из трех молекул): глутаматдекарбоксилазы (GAD); тирозинфосфатазы (IA-2L); тирозинфосфатазы (IA-2B).

Частота встречаемости различных аутоантител в дебюте СД 1-го типа: ICA – 70-90%, IAA – 43-69%, GAD – 52-77%, IA-L – 55-75%.

В позднем доклиническом периоде популяция β -клеток уменьшается на 50-70% по сравнению с нормой, а оставшиеся – еще поддерживают базальный уровень инсулина, но секреторная их активность снижена. Клинические признаки диабета появляются, когда оставшееся количество β -клеток неспособно компенсировать повышенные потребности в инсулине.

Инсулин – гормон, регулирующий все виды обмена веществ. Он обеспечивает энергетические и пластические процессы в организме. Основные органы-мишени инсулина – печень, мышечная и жировая ткань. В них инсулин оказывает анаболическое и катаболическое действие.

Влияние инсулина на углеводный обмен:

1. Обеспечивает проницаемость клеточных мембран для глюкозы путем соединения со специфическими рецепторами.
2. Активирует внутриклеточные энзимные системы, обеспечивающие метаболизм глюкозы.
3. Стимулирует гликогенсинтезную систему, обеспечивающую синтез гликогена из глюкозы в печени.
4. Подавляет гликогенолиз (расщепления гликогена в глюкозу).
5. Подавляет глюконеогенез (синтез глюкозы из белков и жиров).
6. Снижает концентрацию глюкозы в крови.

Влияние инсулина на жировой обмен

1. Инсулин стимулирует липогенез.

2. Оказывает антилиполитический эффект (внутри липоцитов тормозит аденилатциклазу, снижает цАМФ липоцитов, необходимого для процессов липолиза).

Недостаток инсулина вызывает усиление липолиза (расщепление триглицеридов до свободных жирных кислот (СЖК) в адипоцитах). Распад СЖК происходит с образованием кетонных тел. Повышение количества СЖК является причиной жировой инфильтрации печени и увеличения ее размеров.

Влияние инсулина на белковый обмен

Инсулин способствует синтезу белка в мышечной ткани. Недостаточность инсулина вызывает распад (катаболизм) мышечной ткани, накопление азотсодержащих продуктов (аминокислот) и стимулирует в печени глюконеогенез.

Дефицит инсулина увеличивает выброс контринсулярных гормонов, активацию гликогенолиза, глюконеогенеза. Все это ведет к гипергликемии, повышению осмолярности крови, обезвоживанию тканей, глюкозурии. Стадия иммунологической дисрегуляции может длиться месяцы и годы, при этом могут выявляться антитела, являющиеся маркерами аутоиммунности к β -клеткам (ICA, IAA, GAD, IA-L) и генетические маркеры СД типа 1 (предрасполагающих и протекторных гаплотипов HLA, которые по относительному риску могут отличаться у различных этнических групп).

Клиника сахарного диабета

Латентный сахарный диабет

В этой стадии болезни нет клинических симптомов. Содержание глюкозы в крови натощак периодически может находиться от 5,6 до 6,9 ммоль/л, а в течение суток остается в пределах нормы, в моче глюкозы нет. Тогда ставится диагноз «Нарушение глюкозы натощак» (НГН).

Если при проведении орального глюкозотолерантного теста (ГТТ) (используется глюкоза в дозе 1,75 г/кг массы тела до максимальной дозы 75 г) уровень глюкозы в крови составляет более 7,8, но менее 11,1 ммоль/л, то устанавливается диагноз «Нарушение толерантности к глюкозе».

Нарушение толерантности к глюкозе и нарушение глюкозы натощак являются *промежуточными стадиями* между расстройством углеводного обмена и сахарным диабетом.

Манифестный сахарный диабет

Фазы течения сахарного диабета (СД) типа 1:

- 1) декомпенсация без кетоацидоза;
- 2) декомпенсация с кетоацидозом;
- 3) диабетическая кетоацидотическая кома:
 - I степени – сомнолентность;
 - II степени – сопор;
 - III степени – собственно кома.

Фаза декомпенсации без кетоза

У детей СД типа 1 часто развивается остро. Но этому предшествуют такие симптомы, как полидипсия, полиурия, поллакиурия, полифагия, похудание («правило 5 «П»).

- Полиурия – первый манифестный симптом глюкозурии, развивается в результате осмотического диуреза, обусловленного высокой концентрацией глюкозы в моче (выше почечного порога 8,88 ммоль/л). Ночной энурез и наличие «сладких» пятен на полу у маленьких детей часто привлекает родителей.

- Полидипсия связана с гиперосмолярностью плазмы и полиурией. Постоянная жажда днем и ночью носит компенсаторный характер.

- Полифагия обусловлена нарушением утилизации глюкозы клетками.

- Похудание связано с неусвоением глюкозы клетками, усилением процессов липолиза и протеолиза в условиях дефицита инсулина, а также в связи с обезвоживанием организма.

Ранними признаками сахарного диабета могут быть кожный зуд в области наружных гениталий (у девочек – вульвит, у мальчиков – баланит). В разгар заболевания кожа сухая, шелушится, тургор снижен. Печень часто увеличена в размере (жировая инфильтрация). Кислотно-основной состав или рН крови 7,35-7,45 (норма), кетоновые тела в моче отсутствуют.

Фаза декомпенсации с кетоацидозом

Диабетический кетоацидоз развивается в результате поздней диагностики либо неправильного лечения уже диагностированного заболевания. Клиническими признаками этого состояния являются диабетический румянец на лице, усиливающаяся жажда, полиурия, похудание, снижение аппетита, тошнота, рвота, запах ацетона изо рта, боли в животе, появление головной боли. Важными лабораторными признаками этой фазы являются ацидоз и кетонурия.

Диабетическая кома

Наиболее тяжелое проявление кетоацидоза это развитие диабетической кетоацидотической комы. Подразделяют III степени комы.

Для комы I степени характерна сонливость, мышечная адинамия, выраженная жажда, тошнота, изредка рвота, рефлексы умеренно снижены, тахикардия, рН крови 7,25-7,15.

Для комы II степени типичен сопор. Больной заторможен, отвечает на простые вопросы. Дыхание шумное, глубокое, кетоацидотическое (типа Куссмауля), запах ацетона в выдыхаемом воздухе ощущается на расстоянии. Адинамия резко выражена, рефлексы угнетены. Тоны сердца приглушены, артериальное давление низкое, рН крови 7,15-7,0.

При коме III степени сознание отсутствует. Резкое обезвоживание, слизистые рта яркие, сухие, язык обложен густым коричневым налетом, рвота цвета кофейной гущи. Кожа сухая с сероватым оттенком, шелушится, собирается в складки. Пульс нитевидный, тоны сердца глухие. Из-за резко выраженной дегидратации развивается олигоанурия, рН крови менее 7,0. При молоч-

нокислом варианте диабетической комы могут преобладать резкие боли в области грудной клетки, сердца, мышцах, животе. Отмечается быстрое появление и нарастание одышки, кетоз отсутствует или выражен слабо, гипергликемия умеренная (до 15-17 ммоль/л). При сочетании кетоацидотической комы с гиперосмолярностью характерны резкая дегидратация, возбуждение, гиперрефлексия, гипертермия, очаговая неврологическая симптоматика, патологические рефлексы, судороги, гипергликемия выше 30 ммоль/л. Возможно повышение натрия и мочевины в крови, кетоз и ацидоз.

Диагностика сахарного диабета и других нарушений гликемии

1. Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня глюкозы (перевод глюкозы крови из ммоль/л в мг/дл: ммоль/л \times 18,02 = мг/дл).
2. Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами.
3. Диагноз гестационного СД может быть установлен на основании однократного определения гликемии.
4. Диагноз СД может быть установлен при наличии классических симптомов гипергликемии и случайном определении повышенного уровня глюкозы.

Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999-2013)

* ГТТ - пероральный глюкозотолерантный тест

| Время определения | Концентрация глюкозы в ммоль/л | |
|---|--------------------------------|-----------------|
| | Цельная капиллярная кровь | Венозная плазма |
| Норма | | |
| Натощак | Меньше 5,6 | Меньше 6,1 |
| Через 2 часа после ГТТ | Меньше 7,8 | Меньше 7,8 |
| Сахарный диабет | | |
| Натощак | Больше 6,1 | Больше 7,0 |
| Через 2 часа после ГТТ | Больше 11,1 | Больше 11,1 |
| Случайное определение | Больше 11,1 | Больше 11,1 |
| Нарушенная толерантность к глюкозе | | |
| Натощак | От 5,6 до 6,1 | От 6,1 до 7,0 |
| Через 2 часа после ГТТ | От 7,8 до 11,1 | От 7,8 до 11,1 |
| Нарушенная гликемия натощак | | |
| Натощак | От 5,6 до 6,1 | От 6,1 до 7,0 |
| Через 2 часа после ГТТ | Меньше 7,8 | Меньше 7,8 |
| Гестационный сахарный диабет | | |
| Натощак | | От 5,1 до 7,0 |
| Через 1 час после ГТТ | | Больше 10,0 |
| Через 2 часа после ГТТ | | Больше 8,5 |

Натощак – означает уровень глюкозы крови утром после предварительного голодания в течение не менее 8 часов и не более 14 часов.

Случайное определение – означает уровень глюкозы крови в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи.

Пероральный глюкозотолерантный тест (ГТТ) проводится в случае сомнительных значений гликемии для уточнения диагноза.

ГТТ не проводится:

- на фоне острого заболевания
- на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды, бета-адреноблокаторы и др.).

Уровень гликированного гемоглобина как диагностический критерий СД

В качестве диагностического критерия СД выбран уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль). Нормальным считается уровень HbA1c до 6,0% (42 ммоль/моль). Согласно рекомендациям ВОЗ, уровень HbA1c 6,0-6,4% сам по себе не позволяет устанавливать какие-либо диагнозы, но не исключает возможности диагностики СД по уровню глюкозы крови.

Перевод HbA1c из % в ммоль/моль:

$$(\text{HbA1c \%} \times 10,93) - 23,5 = \text{HbA1c ммоль/моль}$$

$$\text{Перевод HbA1c из ммоль/моль в \%: } (0,0915 \times \text{HbA1c ммоль/моль}) + 2,15 = \text{HbA1c \%}.$$

В случае отсутствия симптомов острой метаболической декомпенсации диагноз должен быть установлен на основании двух цифр, находящихся в диабетическом диапазоне, например, дважды определенный HbA1c или однократное определение HbA1c + однократное определение уровня глюкозы крови.

При стремительном развитии СД, например, в некоторых случаях СД 1 типа у детей, уровень HbA1c может не быть значимо повышенным, несмотря на наличие классических симптомов СД.

Дифференциальная диагностика сахарного диабета

Дифференциальная диагностика СД типа 1 остается актуальной. Более чем у 80% детей СД диагностируется в состоянии кетоацидоза(!). В зависимости от превалирования тех или иных клинических симптомов приходится дифференцировать с:

- 1) хирургической патологией (острый аппендицит, панкреатит и др.);
- 2) инфекционными заболеваниями (грипп, пневмония, менингит);
- 3) заболеваниями желудочно-кишечного тракта (пищевая токсикоинфекция, гастроэнтерит и др.);

- 4) заболеваниями почек (пиелонефрит);
- 5) заболеваниями нервной системы (опухоль головного мозга, вегетосудистая дистония);
- б) несхарным диабетом.

При постепенном и медленном развитии заболевания дифференциальный диагноз проводится между СД типа 1, СД типа 2 и диабетом взрослого типа у молодых (MODY).

Лечение сахарного диабета типа 1

СД типа 1 развивается в результате абсолютной инсулиновой недостаточности, поэтому *всем* больным проводится заместительная инсулинотерапия. Важнейшее значение в ведении этих пациентов имеют соблюдение правил диетотерапии, физических нагрузок и самоконтроль заболевания.

У здорового человека секреция инсулина постоянно происходит независимо от приема пищи (*базальная*). Но в ответ на прием пищи его секреция усиливается (*болюсная*) в ответ на посталиментарную гипергликемию. Инсулин секретируется β -клетками в портальную систему. 50% его потребляется в печени для превращения глюкозы в гликоген, оставшиеся 50% разносятся по большому кругу кровообращения к органам.

У больных СД типа 1 экзогенный инсулин вводится подкожно, он медленно поступает в общий кровоток (а не в печень, как у здоровых), где концентрация его длительное время остается высокой. В результате посталиментарная гликемия у них более высокая, а в поздние часы имеется склонность к гипогликемии. С другой стороны, гликоген у больных СД в первую очередь депонируется в мышцах, а запасы в печени его снижаются. Мышечный гликоген не участвует в поддержании нормогликемии.

В педиатрической практике применяются человеческие инсулины, полученные биосинтетическим (генно-инженерным) методом с помощью рекомбинантной ДНК-технологии. Доза инсулина зависит от возраста и стажа диабета. При впервые установленном диагнозе доза инсулина составляет 0,5 ЕД/кг массы тела в сутки.

Наибольшее распространение получила интенсифицированная (болюсно-базисная) схема введения инсулина. Комбинация инсулинового аналога ультракороткого действия с базальным аналогом с отсутствием пика действия является оптимальным выбором для базис-болюсной инсулинотерапии у детей и подростков.

50% суточной дозы приходится на базальный инсулин (у маленьких детей 30%), 50% суточной дозы - сумма всех болюсных доз инсулина (на еду). Для расчета болюсной дозы инсулина используется формула:

$$\text{болюс на еду (БЕ)} = \text{ХЕ} \times \text{УК},$$

где ХЕ - количество хлебных единиц (1 ХЕ=10-12 г углеводов), УК - углеводный коэффициент (количество инсулина, покрывающее 1 ХЕ).

Расчет углеводного коэффициента (УК):

Способ 1: $УК = \text{болюсная доза за сутки} / \text{количество ХЕ за сутки}$

Способ 2: дети до 6 лет: $УК = 1,25 \times \text{СДИ} * (\text{ЕД}) / \text{масса тела (кг)}$

6-12 лет: $УК = 1,4 \times \text{СДИ (ЕД)} / \text{масса тела (кг)}$

12-18 лет: $УК = 2,0 \times \text{СДИ (ЕД)} / \text{масса тела (кг)}$,

где *СДИ - суточная доза инсулина

Базальный инсулин вводится 1-2 раза в сутки в зависимости от продолжительности его действия. Коррекция базальной терапии проводится по уровню гликемии натощак.

В последние годы приобретает распространение способ введения инсулина с помощью инсулиновой помпы. Эта система непрерывного подкожного введения инсулина (НПВИ) в 2-х режимах: непрерывной подачи инсулина в микродозах (базальный режим) и введения инсулина на прием пищи или при высоком уровне гликемии (болюсный режим). При использовании помповой инсулинотерапии применяются только препараты ультракороткого или короткого действия.

Характеристика препаратов инсулина и их действие представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Виды и фармакокинетика препаратов инсулина

| Вид | Препарат | Начало действия | Пик действия | Продолжительность действия |
|------------------------------------|---|---------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Ультракороткого действия | ЛизПро (Хумалог) Аспарт (Новорапид) | 0-15 мин | 0,5-2 ч | 3-4 ч |
| Короткого действия | Актрапид НМ Инсумани Рапид Хумулин регуляр | 30 мин | 1-3 ч | 6-8 ч |
| Средней продолжительности действия | Протафан НМ Хумулин НПХ Инсуман базал | 1,5 ч 1 ч 1 ч | 4-12 ч 2-8 ч 3-4 ч | до 20 ч 18-20 ч 11-20 ч |
| Длительного действия | Гларгин (Лантус) Детемир (Левемир) Деглудек (Тресиба) | 1 ч 3-4 ч 1 ч | - - - | 36 ч 18-24 ч 42 ч |

Инсулин вводится подкожно. При выборе мест инъекций следует учитывать тип инсулина. Предпочтительное место введения инсулина короткого

действия - это подкожно-жировая клетчатка (ПЖК) околопупочной области, так как в этом месте всасывание инсулина самое быстрое. Пролонгированный инсулин рекомендуется вводить в ягодицу или бедро, так как эти места имеют более медленную скорость всасывания.

Инсулин короткого действия при целевом уровне гликемии вводится за 20-30 минут до приема пищи. Аналог инсулина ультракороткого действия вводится непосредственно перед приемом пищи, но при необходимости можно вводить сразу после приема пищи. При повышенном уровне гликемии перед приемом пищи рекомендуется увеличивать интервал времени от инъекции до приема пищи или увеличить дозу инсулина, учитывая коррекцию болюса:

$$\text{Коррекция болюса} = \text{гликемия сейчас} - \text{гликемия целевая} / \text{ФЧИ}$$

ФЧИ (фактор чувствительности к инсулину) – на сколько ммоль/л глюкозы крови снижает 1 ЕД инсулина

$$\text{ФЧИ} = 110 / \text{СДИ}, \text{ где СДИ} - \text{суточная доза инсулина в ЕД}$$

Для подбора оптимальной дозы инсулина широкое применение нашла система продолжительного глюкозного мониторинга. Эта система фиксирует уровень глюкозы в крови каждые 5 минут на протяжении 3 суток. Эти данные подвергаются компьютерной обработке и представлены в виде таблиц и графика, на которых отмечены колебания гликемии.

Диетотерапия при сахарном диабете

Важным фактором компенсации СД является диета. Общие принципы питания такие же, как и здорового ребенка. Соотношение белков, жиров, углеводов, калорий должно соответствовать возрасту ребенка.

В соответствии с гликемическим индексом выделяют пищевые продукты:

- быстро повышающие сахар крови (белый хлеб, сухари, каши, сахар, конфеты).
- умеренно повышающие сахар крови (картофель, овощи, мясо, сыр, колбасы).
- медленно повышающие сахар крови (черный хлеб, рыба).
- продукты, не повышающие сахар крови (овощи).

Для адекватного лечения СД1 нужно знать, сколько углеводов содержится в пище для коррекции инсулинотерапии по гликемии и количеству потребляемых углеводов. Количество пищевых продуктов, которые содержат 10-12 г углеводов соответствует 1 хлебной единице (ХЕ) = 48 ккал. Таблицы количества пищевых продуктов, соответствующих 1ХЕ, называют таблицы замены углеводов. Система ХЕ в питании больного СД упрощает подсчет калорийности принятой углеводсодержащей пищи, визуальную оценку объема (кусочек, стакан, ложка и т.п.).

Физическая нагрузка

Физическая активность – важный фактор, регулирующий углеводный обмен. При физической нагрузке у здоровых людей происходит снижение секреции инсулина с одновременным повышением выработки контринсулярных гормонов. В печени усиливается продукция глюкозы из неуглеводных (глюконеогенез) соединений. Это служит важным источником ее при физической нагрузке и эквивалентно степени утилизации глюкозы мышцами. Продукция глюкозы повышается по мере увеличения интенсивности физических упражнений. Уровень глюкозы остается стабильным. При СД типа 1 действие экзогенного инсулина не зависит от физической активности, а влияние контринсулярных гормонов недостаточно для коррекции уровня глюкозы. В связи с этим во время физической нагрузки или сразу после нее может наблюдаться гипогликемия. Почти все формы физической активности продолжительностью более 30 минут требуют корректировки диеты и/или дозы инсулина. Временные противопоказания к физической активности: уровень глюкозы плазмы выше 13 ммоль/л в сочетании с кетонурией или выше 16 ммоль/л без кетонурии; гемофтальм, отслойка сетчатки, первые полгода после лазеркоагуляции сетчатки.

Самоконтроль заболевания

Цель самоконтроля - обучение больного диабетом и членов его семьи самостоятельно оказывать себе помощь. Пациент с СД должен владеть общими понятиями о сахарном диабете, уметь определять уровень глюкозы глюкометром; рассчитывать хлебные единицы; правильно корригировать дозу инсулина; знать тактику выведения из гипогликемического и гипергликемического состояний; вести дневник самоконтроля. Целевые значения гликемии и гликированного гемоглобина, адаптированные в детской практике согласно возрасту представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Индивидуализированные по возрасту целевые уровни показателей углеводного обмена у детей и подростков (ADA (American Diabetes Association), 2010)

| Возрастные группы | Уровень глюкозы плазмы крови (ммоль/л) препрандиальный | Уровень глюкозы плазмы крови (ммоль/л) постпрандиальный | Уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} |
|--------------------------|---|--|--|
| 0-6 лет | 5,5-10,0 | 6,1-11,1 | 7,5-8,5% |
| 6-12 лет | 5,0-10,0 | 5,6-10,0 | < 8,0% |
| 13-19 лет | 5,0-7,2 | 5,0-8,3 | < 8,0% |

Особенности манифестации сахарного диабета типа 2 у детей и подростков

1. У большинства больных начало СД типа 2 бессимптомное или малосимптомное.

2. У 5-25% подростков в начале заболевания имеется выраженный дефицит инсулина из-за глюко- и липотоксичности.

3. У части больных СД типа 2 могут иметься аутоантитела, характерные для СД типа 1.

4. У 30-40% подростков СД типа 2 манифестирует с кетозом, в отдельных случаях – с гиперосмолярным гипергликемическим состоянием.

5. В 90% случаев заболевание развивается на фоне ожирения.

6. Возможно быстрое развитие и прогрессирование сосудистых осложнений.

Диагностические критерии гипергликемического гиперосмолярного состояния: глюкоза плазмы ≥ 33 ммоль/л; осмолярность сыворотки ≥ 330 мосм/л; умеренный ацидоз – бикарбонаты ≥ 15 ммоль/л; умеренная кетонурия ≤ 15 мг/дл.

СД типа 2 вероятен при наличии следующих признаков:

- ожирение;
- возраст ребенка старше 10 лет;
- случаи СД 2 типа в семейном анамнезе;
- черный акантоз;
- расовая или этническая группа высокого риска;
- отсутствие панкреатических аутоантител;
- нормальный или высокий уровень С-пептида;
- инсулинорезистентность.

Определение синдрома инсулинорезистентности проводится с учетом концентрации иммунореактивного инсулина (ИРИ) в крови и уровня глюкозы плазмы (ГП) натощак в ходе перорального глюкозотолерантного теста.

Основу лечения СД 2 типа у детей и подростков составляют соблюдение диеты и пероральная сахароснижающая терапия препаратом класса бигуанидов (метформин не более 2000 мг/сут), при неэффективности комбинируется с инсулином.

Острые осложнения сахарного диабета

- Гипергликемические состояния (кетоацидотическое, гиперосмолярное, лактатацидотическое);
- Гипогликемическое состояние.

Диабетический кетоацидоз (диабетическая кетоацидотическая кома)

Диабетическая кетоацидотическая кома (ДКА) – требующая экстренной госпитализации острая декомпенсация СД, с гипергликемией, гиперкетонемией

ей, кетонурией, метаболическим ацидозом (рН менее 7,3) и различной степенью нарушения сознания или без нее.

Основная причина: абсолютная или выраженная относительная инсулиновая недостаточность.

Провоцирующие факторы:

- интеркуррентные заболевания, операции и травмы;
- пропуск или отмена инсулина больными, ошибки в технике инъекций, неисправность средств для введения инсулина;
- недостаточный самоконтроль гликемии, невыполнение больными правил самостоятельного повышения дозы инсулина;
- манифестация СД;
- врачебные ошибки: несвоевременное назначение или неадекватная коррекция дозы инсулина;
- хроническая терапия стероидами, атипичными нейролептиками и др.;
- беременность.

В клинической картине ДКА основными симптомами являются полиурия, жажда, признаки дегидратации и гиповолемии (снижение АД, возможна олиго- и анурия), слабость, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, запах ацетона в выдыхаемом воздухе, головная боль, одышка, в терминальном состоянии дыхание Куссмауля, нарушения сознания – от сонливости, заторможенности до комы. Часто абдоминальный синдром (ложный «острый живот», диабетический псевдоперитонит) – боли в животе, рвота, напряжение и болезненность брюшной стенки, парез перистальтики или диарея.

Лабораторные изменения: лейкоцитоз, глюкозурия, кетонурия, протеинурия (непостоянно), гипергликемия, гиперкетонемия, повышение креатинина (непостоянно; чаще указывает на транзиторную «преренальную» почечную недостаточность, вызванную гиповолемией), транзиторное повышение трансаминаз и креатинфосфокиназы (протеолиз), уровень натрия чаще нормальный, реже снижен или повышен, уровень калия чаще нормальный, реже снижен, умеренное повышение амилазы (не является признаком острого панкреатита), отмечается метаболический ацидоз (табл. 3).

Лечение диабетического кетоацидоза

Возмещение жидкости следует начать до инсулиновой терапии. По необходимости расширяют объем для восстановления периферической циркуляции. Рассчитывают дальнейшую норму приема жидкости, включая обеспечение дневной потребности в жидкости, стремясь равномерно восполнить предполагаемый дефицит жидкости за 48 ч. Норма приема жидкости обычно не должна превышать дневную норму при поддержании более чем в 1,5-2 раза. Суточная физиологическая потребность зависит от возраста ребенка и составляет:

- в возрасте до 1 года – 120-140 мл/кг
- в возрасте 2 лет – 115-125 мл/кг
- в возрасте 5 лет – 90-100 мл/кг

- в возрасте 10 лет – 70-85 мл/кг
- в возрасте 14 лет – 50-60 мл/кг
- в возрасте 18 лет – 40-50 мл/кг.

Таблица 3.

Классификация диабетического кетоацидоза по степени тяжести

| Показатели | Степень тяжести ДКА | | |
|-------------------------------|---------------------|----------------------|-----------------------------|
| | легкая | умеренная | тяжелая |
| Глюкоза плазмы (ммоль/л) | более 13 ммоль/л | более 13 ммоль/л | более 13 ммоль/л |
| Калий | более 3,5 | более 3,5 | менее 3,5 до начала лечения |
| рН артериальной крови | менее 7,3 | менее 7,25 | менее 7,0 |
| Бикарбонат сыворотки (мэкв/л) | 15 – 18 | 10 – 15 | менее 10 |
| Кетоновые тела в моче | + | ++ | +++ |
| Нарушение сознания | Ясное | Ясное или сонливость | Сопор или кома |

Упрощённо количество вводимой при ДКА жидкости составляет: при массе тела ребенка менее 10 кг – 4 мл/кг/ч, при массе тела ребенка 11-20 кг – 40 мл/ч+2мл/кг/ч, при массе тела ребенка более 20 кг – 60 мл/ч+1мл/кг/ч. К рассчитанной физиологической потребности в зависимости от степени дегидратации добавляют 25-50 мл/кг/сут. В первые 6-8 ч вводится примерно 50% рассчитанного объема, оставшиеся 50% - в течение остальных суток.

Инсулинотерапию начинают с 0,05-0,1 ед/кг/ч в/в течение 1-2 ч после начала терапии возмещения жидкости до разрешения ДКА, с последующей коррекцией.

Во время первоначального восполнения объема уровень глюкозы плазмы (ГП) резко снижается. После начала инсулинотерапии концентрация ГП обычно снижается со скоростью 2-5 ммоль/л в час в зависимости от времени и количества назначаемой глюкозы. Для предотвращения чрезмерно быстрого снижения концентрации ГП и гипогликемии необходимо добавить 5% раствор глюкозы к внутривенно вводимым растворам, когда уровень ГП снизится примерно до 14-17 ммоль/л. Может возникнуть необходимость использования 10% раствора глюкозы при продолжающемся введении инсулина для коррекции метаболического ацидоза. Если уровень ГП снижается очень быстро (>5 ммоль/л в час) после первоначального восполнения жидкости, необходимо

рассмотреть вопрос о дополнительном назначении глюкозы даже до того, как уровень ГП снизится до 17 ммоль/л.

Если у пациента наблюдается гипокалиемия, необходимо задержать возмещающую терапию калия до тех пор, пока не появится диурез. В противном случае, начинают с концентрации калия 40 ммоль/л для пациентов, получающих жидкость в объеме более 10 мл/кг/ч.

Введение бикарбоната натрия не рекомендуется, за исключением лечения гиперкалиемии, угрожающей жизни.

Отек головного мозга – грозное осложнение ДКА. Распространенность среди всех типов СД составляет 0,5-0,9%, показатель смертности – 21-24%. Редко проявляется старше подросткового возраста. Возможные факторы риска развития отека мозга при диагностике или при терапии ДКА:

- выраженная гиперкапния при первичном осмотре после определения степени ацидоза;
- повышенный уровень мочевины при первичном обследовании;
- тяжелый ацидоз при первичном обследовании;
- терапия бикарбонатом натрия для коррекции ацидоза;
- быстрое снижение эффективной осмолярности сыворотки;
- снижение повышенного уровня натрия в сыворотке крови или раннее снижение натрия, скорректированного глюкозой в ходе терапии;
- большие объемы жидкости, назначаемые в первые 4 ч;
- инсулинотерапия в течение первого часа инфузионной терапии.

Признаки и симптомы отека мозга:

- Головная боль, брадикардия, напряжение глазных яблок;
- Изменение неврологического статуса (беспокойство, раздражительность, усиление сонливости, прогрессирующее помрачение сознания, недержание мочи) или специфические неврологические признаки (например, паралич черепно-мозговых нервов).

• Повышение артериального давления, снижение насыщения крови кислородом.

Лечение отека головного мозга начинают, как только возникнет подозрение на его развитие.

После стабилизации состояния - проведение МРТ или КТ головного мозга для установления возможных тромбозов или кровоизлияний, которые требуют специфической терапии.

Перевод на подкожную инсулинотерапию проводится при: улучшении состояния, стабильной гемодинамике, уровне ГП 11-12 ммоль/л и менее и рН более 7,3. Переходят на подкожное введение инсулина короткого действия каждые 4-6 ч в сочетании с инсулином продленного действия.

Коррекция метаболического ацидоза

Показаниями к введению бикарбоната натрия являются: рН крови менее или равном 6,9 или уровень стандартного бикарбоната менее 5 ммоль/л. Обычно вводится 4 г бикарбоната натрия (200 мл 2% раствора внутривенно медленно за 1 ч), максимальная доза - не более 8 г бикарбоната натрия (400 мл 2% раствора за 2 ч).

К критериям разрешения ДКА относятся: уровень ГП менее 11 ммоль/л и как минимум 2 из 3 показателей кислотно-щелочного состояния: бикарбонат равен или более 18 ммоль/л; венозный рН равен или более 7,3; анионная разница равна или менее 12 ммоль/л. Небольшая кетонурия может некоторое время сохраняться.

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние

Основная причина его развития - выраженная относительная инсулиновая недостаточность с резкой дегидратацией.

К провоцирующим факторам относятся: рвота, диарея, лихорадка, другие острые заболевания (массивное кровотечение, обширные ожоги, почечная недостаточность, диализ, операции, травмы, тепловой и солнечный удар, применение диуретиков, сопутствующий несхарный диабет; неправильные медицинские рекомендации (запрещение достаточного потребления жидкости при жажде); прием глюкокортикоидов, половых гормонов, аналогов соматостатина и т.д.; эндокринопатии (акромегалия, тиреотоксикоз, болезнь Кушинга).

Основными клиническими проявлениями гиперосмолярного гипергликемического состояния (ГГС) являются: выраженная полиурия (впоследствии часто олиго- и анурия), выраженная жажда, слабость, головные боли; выраженные симптомы дегидратации и гиповолемии: сниженный тургор кожи, мягкость глазных яблок при пальпации, тахикардия, позднее – артериальная гипотония, затем нарастание недостаточности кровообращения, вплоть до коллапса и гиповолемического шока; сонливость. ***Запах ацетона и дыхания Куссмауля нет.***

Важной особенностью клиники ГГС является наличие полиморфной неврологической симптоматики (судороги, дизартрия, двусторонний спонтанный нистагм, гипер- или гипотонус мышц, парезы и параличи; гемианопсия, вестибулярные нарушения и др.), которая не укладывается в какой-либо четкий синдром, изменчива и исчезает при нормализации осмолярности.

При ГГС характерны следующие лабораторные изменения: лейкоцитоз, глюкозурия, протеинурия (непостоянно); кетонурии нет, гипергликемия (как правило более 35 ммоль/л), высокая осмолярность плазмы (более 320 мосмоль/л), при отсутствии кетоза и ацидоза, повышение креатинина (непостоянно; чаще всего указывает на транзиторную почечную недостаточность, вызванную гиповолемией). Уровень натрия в сыворотке крови повышен (для выбора раствора для инфузии необходимо произвести расчет по скорректиро-

ванному натрию); уровень калия в крови нормальный, реже снижен; величина рН более 7,3; уровень бикарбонатов более 15 ммоль/л; анионная разница менее 12 ммоль/л.

Расчет осмолярности плазмы:

$2 (\text{Na}^+, \text{ммоль/л} + \text{K}^+, \text{ммоль/л}) + \text{глюкоза, ммоль/л}$ (норма 285-295 мосмоль/л)

Расчет скорректированного Na^+ :

скорректированный $\text{Na}^+ = \text{измеренный } \text{Na}^+ + 1,6 (\text{глюкоза} - 5,5) / 5,5$.

*Лечение гиперосмолярного гликемического состояния
(расчет объема вводимых растворов как при ДКА)*

В первый час регидратационной терапии внутривенно вводится 0,9% раствор хлорида натрия и 5% раствор глюкозы. При скорректированном уровне натрия более 165 ммоль/л **солевые растворы противопоказаны**. При скорректированном уровне натрия 145-165 ммоль/л регидратацию проводят 0,45% (гипотоническим) раствором хлорида натрия; при снижении скорректированного уровня натрия менее 145 ммоль/л переходят на 0,9% раствор хлорида натрия.

Особенности инсулинотерапии

- С учетом высокой чувствительности к инсулину при данном состоянии, в начале инфузионной терапии инсулин не вводят или вводят в очень малых дозах. Если через 4-5 ч от начала инфузии, после частичной регидратации и снижения уровня натрия в сыворотке крови сохраняется выраженная гипергликемия, переходят на режим дозирования инсулина, рекомендованный для лечения ДКА.

- Если одновременно с началом регидратации 0,45% раствором хлорида натрия ошибочно вводятся более высокие дозы инсулинов короткого действия, возможно быстрое снижение осмолярности с развитием отека легких и отека мозга.

Молочнокислый ацидоз (лактатацидоз)

Основная причина молочнокислого ацидоза (лактатацидоза) - повышенное образование и снижение утилизации лактата и гипоксия. Чаще встречается при СД типа 2.

Провоцирующими факторами являются:

- прием бигуанидов,
- выраженная декомпенсация СД, любой ацидоз, включая ДКА,
- почечная или печеночная недостаточность,
- тканевая гипоксия (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, тяжелые заболевания органов дыхания, анемии),
- острый стресс, выраженные хронические осложнения СД, тяжелое общее состояние, конечные стадии злокачественных новообразований.

К основным клиническим проявлениям лактатацидоза относятся: миалгии, не купирующиеся анальгетиками, боли в сердце, боли в животе, головные боли, тошнота, рвота, слабость, адинамия, артериальная гипотония, тахикардия, одышка, впоследствии дыхание Куссмауля, нарушение сознания от сонливости до комы.

Биохимические сдвиги аналогичны изменениям при диабетическом кетоацидозе (ДКА) в сочетании с повышением уровня лактата крови выше 2-4 ммоль/л и смещением кислотно-щелочного состояния в кислую сторону.

Терапевтические мероприятия аналогичны тактике ведения при ДКА. При увеличении уровня лактата проводится гемодиализ с безлактатным буфером. Восстановление кислотно-щелочного состояния осуществляется *крайне осторожно* введением бикарбоната натрия при рН менее 7,0, т.к. имеется опасность парадоксального усиления внутриклеточного ацидоза и продукции лактата (не более 100 мл 4% раствора бикарбоната натрия однократно внутривенно; ИВЛ в режиме гипервентиляции для устранения избытка CO_2 (цель: достижение уровня pCO_2 до 25-30 мм рт. ст.).

Гипогликемия и гипогликемическая кома

Единого определения гипогликемии не существует. Большинство пациентов с СД ощущают гипогликемическое состояние при снижении уровня глюкозы крови ниже 3,5-4 ммоль/л.

Основная причина гипогликемии: избыток инсулина в организме по отношению к поступлению углеводов извне (с пищей) или из эндогенных источников (продукция глюкозы печенью), а также при ускоренной утилизации углеводов (мышечная работа).

Провоцирующие факторы гипогликемии

- передозировка инсулина, ошибка больного, ошибка функции инсулиновой шприц-ручки, глюкометра, намеренная передозировка; ошибка врача (слишком низкий целевой уровень гликемии, слишком высокие дозы);

– изменение фармакокинетики инсулина или пероральных препаратов: смена препарата, почечная и печеночная недостаточность, высокий титр антител к инсулину, неправильная техника инъекций;

– повышение чувствительности к инсулину: длительная физическая нагрузка, надпочечниковая или гипофизарная недостаточность.

- пропуск приема или недостаточное количество хлебных единиц (ХЕ), ограничение питания; замедление опорожнения желудка (при автономной нейропатии), рвота, синдром мальабсорбции.

Клиническая картина гипогликемии

• Вегетативные симптомы: сердцебиение, дрожь, бледность кожи, потливость, мидриаз, тошнота, сильный голод, беспокойство, тревога, агрессивность.

- Нейрогликопенические симптомы: слабость, нарушение концентрации, головная боль, головокружение, сонливость, парестезии, нарушения зрения, растерянность, дезориентация, дизартрия, нарушение координации движений, спутанность сознания, кома; возможны судороги и другие неврологические симптомы.

Лечение гипогликемии

Легкая гипогликемия (не требующая помощи другого лица): прием 1-2 ХЕ быстро усваиваемых углеводов: сахар (3-5 кусков по 5 г, лучше растворить), или мед или варенье (1-1,5 столовых ложки), или 100-200 мл фруктового сока, или 100-200 мл лимонада на сахаре, или 4-5 больших таблеток глюкозы (по 3-4 г), или 1-2 тубы с углеводным сиропом (по 13 г).

Если гипогликемия вызвана инсулином пролонгированного действия, особенно в ночное время, то дополнительно съесть 1-2 ХЕ медленно усваиваемых углеводов (хлеб, каша и т.д.).

При средней и тяжелой гипогликемии менее 2,8 ммоль/л, сопровождающийся клинической симптоматикой или менее 2,2 ммоль/л, независимо от симптомов, при тяжелой гипогликемии, потребовавшей помощи другого лица, с потерей сознания или без нее (если сознание отсутствует: пациента уложить на бок, освободить полость рта от остатков пищи, нельзя вливать в полость рта сладкие растворы из-за опасности асфиксии), выполнить:

- внутривенно струйно 40-100 мл 40% раствора глюкозы до полного восстановления сознания.

- Альтернатива – 1 мг (детям до 12 лет 0,5 мг) глюкагона подкожно или внутримышечно.

- При отсутствии эффекта дексаметазон 0,5 мг/кг.

Хронические осложнения сахарного диабета

Классификация (Дедов И.И., Шестаков М.В., 2011)

1. Микрососудистые осложнения:

- диабетическая ретинопатия
- диабетическая нефропатия

2. Макрососудистые осложнения:

- ишемическая болезнь сердца
- ишемическая болезнь мозга

- хронические облитерирующие заболевания периферических артерий (диабетическая стопа)

3. Диабетическая нейропатия:

- периферическая (симметричная, асимметричная; сенсорная, моторная, сенсо-моторная; с поражением дистальных и проксимальных нервных волокон)

- автономная (кардиоваскулярная, гастроинтестинальная, урогенитальная и др.).

4. Другие осложнения

- Диабетическая катаракта
- Диабетическая хайропатия
- Липоидный некробиоз
- Осложнения инсулинотерапии.

Диабетические микроангиопатии

Диабетическая ретинопатия (ДР) – микрососудистое осложнение СД, характеризующееся поражением сетчатки в результате ишемии, повышения проницаемости и эндотелиальной дисфункции сосудов, приводящее к значительному снижению зрения вплоть до его полной потери.

Собственно ДР составляет 75-80% от всей глазной патологии у пациентов с СД. Остальные 20-25% приходятся на осложненную диабетическую катаракту, вторичную неоваскулярную глаукому, хронические блефариты, конъюнктивиты, увеиты, иридоциклиты и транзиторные нарушения зрения. Диагностика ДР на ранних стадиях и своевременно проводимое лечение дают возможность остановить развитие и прогрессирование ДР.

Стадии ДР по характеристике изменений на глазном дне:

1. Непролиферативная (микроаневризмы, мелкие интратетинальные кровоизлияния, отек сетчатки, твердые и мягкие экссудативные очаги, макулярный отек).

2. Препролиферативная (присоединение венозных аномалий в виде четкообразности, извитости, «петли», множество мягких и твердых экссудатов, интратетинальные микрососудистые аномалии, крупные ретинальные геморрагии, макулярный отек).

3. Пропролиферативная (неоваскуляризация диска зрительного нерва и/или других отделов сетчатки, ретинальные, преретинальные и интравитреальные кровоизлияния (гемофтальм), образование фиброзной ткани в области кровоизлияний и по ходу неоваскуляризации, макулярный отек).

4. Терминальная (неоваскуляризация угла передней камеры глаза, ведущая к возникновению вторичной рубцовой глаукомы, образование витреоретинальных шварт с тракционным синдромом, приводящее к отслойке сетчатки, макулярный отек).

Офтальмологическое обследование пациента: обязательные методы (определение остроты зрения (визометрия), измерение внутриглазного давления (тонометрия), биомикроскопия переднего отрезка глаза, офтальмоскопия при расширенном зрачке); дополнительные методы (фотографирование глазного дна, флюоресцентная ангиография глазного дна, УЗИ при помутнении стекловидного тела и хрусталика, электрофизиологические методы исследования функционального состояния зрительного нерва и нейронов сетчатки и др.).

Принципы лечения

Лечение должно включать компенсацию углеводного обмена, контроль артериального давления, функции почек. При выявлении ретинопатии с угро-

зой для зрения возможности терапии ограничены. При развитии препролиферативной ретинопатии применяется лазерная коагуляция сетчатки.

Диабетическая катаракта - характеризуется помутнением прозрачных сред хрусталика. Является причина слепоты во всём мире в 50% случаев. Распространённость в детском возрасте 2-15%.

Диабетическая нефропатия (ДН) – поражение сосудов клубочков и канальцев почек с вовлечением артериол, проявляющееся уменьшением скорости клубочковой фильтрации, персистирующей протеинурией, превышающей 500 мг/сут или микроальбуминурией, превышающей 300 мг/сут, артериальной гипертензией и прогрессирующей почечной недостаточностью. Конечная стадия почечной недостаточности может развиваться через много лет, когда потребуется проведение гемодиализа или пересадки почек. Развивается у 7-20% подростков с СД.

Обязательные методы исследования при диабетической нефропатии

- определение альбумина в утренней порции мочи
- измерение отношения альбумин/креатинин (Альб/Кр) в утренней порции мочи
- суточная протеинурия
- определение уровня креатинина, мочевины, калия сыворотки крови
- расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ)
- дуплексное ультразвуковое исследование почек и почечных сосудов

Принципы лечения ДН

На стадии микроальбуминурии: поддержание уровня HbA1c менее 7,5%; лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (капотен, эналаприл, рамиприл, периндоприл); диета с минимальным ограничением животного белка (до 0,9-1,2 г/кг/сут).

На стадии протеинурии: оптимальный контроль гликемии, постоянное применение ингибиторов АПФ, низкобелковая диета (0,8-0,9 г/кг/сут). Роль метаболического контроля на этой стадии, по мнению большинства авторов, ослабевает.

Диабетическая нейропатия - это комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате СД.

Диагностика:

1. Сенсорных нарушений чувствительности

- Вибрационной (градуированный камертон (128 Гц) на медиальной поверхности головки 1-й плюсневой кости, биотезиометр)
- Температурной (касание теплым / холодным предметом (ТипТерм))
- Болевой (покалывание неврологической иглой)
- Тактильной (касание монофиламентом (массой 10 г) подошвенной поверхности стопы в проекции головок плюсневых костей и дистальной фаланги 1 пальца)

- Проприоцептивной (пассивное сгибание в суставах пальцев стопы в положении больного лежа с закрытыми глазами)

2. Моторных нарушений

- Мышечная слабость
- Мышечная атрофия
- Определение сухожильных рефлексов (ахиллова, коленного) с помощью неврологического молоточка, электронейромиографии.

Для диагностики диабетической нейропатии у детей с СД можно использовать диагностическую шкалу симптомов нейропатии (табл. 3).

Таблица 3.

Шкала балльной оценки Neuropathy Symptom Score, NSS

| Название симптома | Баллы |
|-------------------------------|-------|
| Жжение, онемение, покалывание | 2 |
| Утомляемость, судороги, боли | 1 |
| Локализация: | |
| стопы | 2 |
| икры | 1 |
| другая | 0 |
| Время возникновения: | |
| только ночью | 2 |
| ночью и днем | 1 |
| днем | 0 |
| сразу после пробуждения | 1 |
| Уменьшение симптоматики: | |
| при ходьбе | 2 |
| стоя | 1 |
| лежа | 0 |
| Сумма баллов | |

Интерпретация результата:

3 – 4 балла – умеренная нейропатия

5 – 6 баллов – выраженная нейропатия

7 – 9 баллов – тяжелая нейропатия

3. Автономные (вегетативные) нарушения

- *Кардиоваскулярная форма* (КАН) – одна из форм диабетической автономной нейропатии, при которой происходит нарушение регуляции сердечной деятельности и тонуса сосудов вследствие повреждения нервных волокон вегетативной нервной системы, иннервирующих сердце и кровеносные сосуды. Распространенность КАН у больных СД разных типов составляет

25%. Клинические проявления: приступы сердцебиения без особого напряжения, головокружение, ортостатическая гипотония, нарушения ритма и проводимости по данным ЭКГ.

Мониторирование с помощью ЭКГ ЧСС в покое лежа при медленном глубоком дыхании (6 дыхательных движений в минуту): нормальные значения – разница более 15 уд./мин., патологическая разница – менее 10 уд./мин.

Реакция систолического АД в ответ на ортостатическую пробу: САД измеряется в положении лежа, а затем спустя 2 мин после вставания. В норме САД может снижаться менее, чем на 10 мм рт.ст., пограничным считается снижение от 10 до 29 мм рт.ст., а снижение на 30 мм рт.ст. и более – патологическим и свидетельствует о КАН.

- *Гастроинтестинальная форма* (опрос и осмотр: дисфагия, боли в животе, чередование диареи и запоров; ночная диарея; ощущение переполнения желудка; боли и тяжесть в правом подреберье, тошнота; рентгенография желудочно-кишечного тракта; эзофагогастродуоденоскопия; сцинтиграфия желудка; электрогастрография).

- *Мочеполовая форма* (атония мочевого пузыря: отсутствие ощущения наполнения мочевого пузыря и позывов на мочеиспускание, непроизвольное мочеиспускание, неполное опорожнение пузыря; энурез). Проводится урофлоуметрия; УЗИ мочевого пузыря (объем остаточной мочи).

Основой успешного лечения диабетической нейропатии является достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей углеводного обмена. В качестве патогенетического лечения применяют препараты α-липоевой или тиоктовой кислоты (эспа-липон, тиоктацид, тиогамма, берлитион) 600 мг на 150 мл 0,9% хлорида натрия внутривенно капельно, затем перорально утром после еды 2 мес.

Другие осложнения СД

Диабетическая нейроостеоартропатия (артропатия Шарко) – относительно безболевая, прогрессирующая, деструктивная артропатия одного или нескольких суставов, сопровождающаяся неврологическим дефицитом.

Хайропатия (ограниченная подвижность суставов) – двусторонние безболезненные контрактуры суставов, в первую очередь кистей рук, при прогрессировании – лучезапястных, локтевых суставов, шейного отдела позвоночника и др. В основе развития лежит избыточное гликирование коллагена. Развивается при длительности СД более 3 лет, в основном в препубертатном и пубертатном возрасте. Наблюдается у длительно декомпенсированных больных, часто – в сочетании с другими осложнениями СД, в том числе с задержкой физического развития и катарактой. Диагностика: визуальная – путем складывания кистей рук ладонной поверхностью внутрь. Методы терапии отсутствуют.

Синдром Мориака - тяжелое осложнение из-за хронического дефицита инсулина. Длительная нехватка инсулина в организме приводит к увеличению размеров печени и ее жировой дистрофии из-за повышенного распада глико-

гена, увеличивается количество глюкозы в крови, холестерина, жирных кислот, недостаточно вырабатывается кортизол, соматотропин, глюкагон и как следствие нарушение процессов роста. Распад белков и обильный вывод кальция и фосфора из костей приводит к развитию остеопороза и атрофии некоторых мышц. Нарушается способность всасывания витаминов в кишечнике. Болезнь чаще всего проявляет себя в возрасте 15-18 лет, однако дисфункциональные процессы начинаются значительно раньше.

Симптоматика синдрома Мориака при сахарном диабете имеет ряд характерных проявлений: у детей наблюдается отставание в развитии, ожирение, особенно в области лица и верхней половине туловища при худых конечностях и низкий рост. При этом больной может отставать от сверстников в росте на 10-30 сантиметров. Отставание в половом развитии (недоразвитые половые признаки и отсутствие менструаций у девочек) или затяжной пубертатный период. Больные дети очень похожи друг на друга, имеют «лунообразное» лицо, короткую шею, жировые отложения в области рук, плеч, живота. При этом нижняя часть тела остается очень худой. Увеличение печени, сопровождающееся окольным венозным кровообращением. Заболевания глаз, в том числе заболевания сетчатки, а впоследствии и развитие катаракты.

Синдром Нобекура - является результатом длительно некомпенсированного сахарного диабета у детей. В отличие от синдрома Мориака отсутствует избыточное развитие подкожного жирового слоя. Клиническая картина характеризуется развитием и прогрессированием гепатомегалии, задержкой физического и полового развития. Основная цель лечения - стойкая компенсация сахарного диабета. Лечение включает подбор адекватной дозы инсулина, соблюдение рекомендаций по режиму и рациональной диетотерапии сахарного диабета, витамины группы В, гепатотропные препараты (курсами).

Обучение больных методам самоконтроля гликемии – обязательное условие профилактики и успешного лечения осложнений СД!

Диспансерное наблюдение детей

Осуществляется педиатром и эндокринологом. Включает ведение на дому, обучение родителей и ребенка методам компенсации СД. Ежемесячный осмотр в амбулаторно-поликлиническом учреждении, обследование в зависимости от стажа заболевания и наличия хронических осложнений, коррекция доз инсулина. Определение гликированного гемоглобина 1 раз в 3 мес. Критериями эффективности наблюдения являются нормализация показателей углеводного обмена, отсутствие острых состояний и хронических осложнений, нормальные размеры печени, правильное половое и физическое развитие.

Хотя излечение больного СД типа 1 невозможно, но при длительной стойкой компенсации прогноз для жизни и трудоспособности благоприятный, однако может значительно ухудшиться при наличии сосудистых осложнений.

Рекомендуемая литература

1. Сахарный диабет у детей и подростков: консенсус ISPAD по клинической практике: 2014 год / перевод с англ./ под ред. В.А. Петерковой. М. ГЭОТАР-Медиа, 2016. 656 с.
2. Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. 504 с.
3. Детская эндокринология / под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой с соавт. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2016, 256 с.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ

Мельникова И.М.

Ежегодно в медицинские учреждения Российской Федерации обращаются более 1,5 млн взрослых и 650 тыс детей с разными заболеваниями щитовидной железы.

Анатомо-физиологические особенности щитовидной железы у детей

Щитовидная железа (ЩЖ) является самой крупной эндокринной железой человеческого организма, имеющей только внутрисекреторную функцию. ЩЖ состоит из двух долей и перешейка. Структурно-функциональными единицами паренхимы щитовидной железы являются многочисленные фолликулы. В просвете фолликула накапливается коллоид - секреторный продукт эпителиальных клеток (тироцитов), которые, составляют однослойную выстилку фолликула. Главной составляющей коллоида является белок тиреоглобулин. Тироциты продуцируют тиреоидные гормоны: тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3).

В ткани ЩЖ имеются также парафолликулярные клетки (С- клетки), продуцирующие кальцитонин. Роль В-клеток по выработке серотонина продолжает исследоваться.

На рис.1 представлена схема образования тиреоидных гормонов. Необходимым структурным компонентом гормонов ЩЖ является йод. В фолликулах ЩЖ йод окисляется, после чего присоединяется к остаткам молекул аминокислоты тирозина, которые являются основой тиреоглобулина. В результате этого образуются моноидтирозин и дийодтирозин. Под влиянием тиреопероксидазы соединение моноидтирозина и дийодтирозина образует трийодтиронин (Т3), а в результате слияния 2-х дийодтирозинов формируется тироксин (Т4).

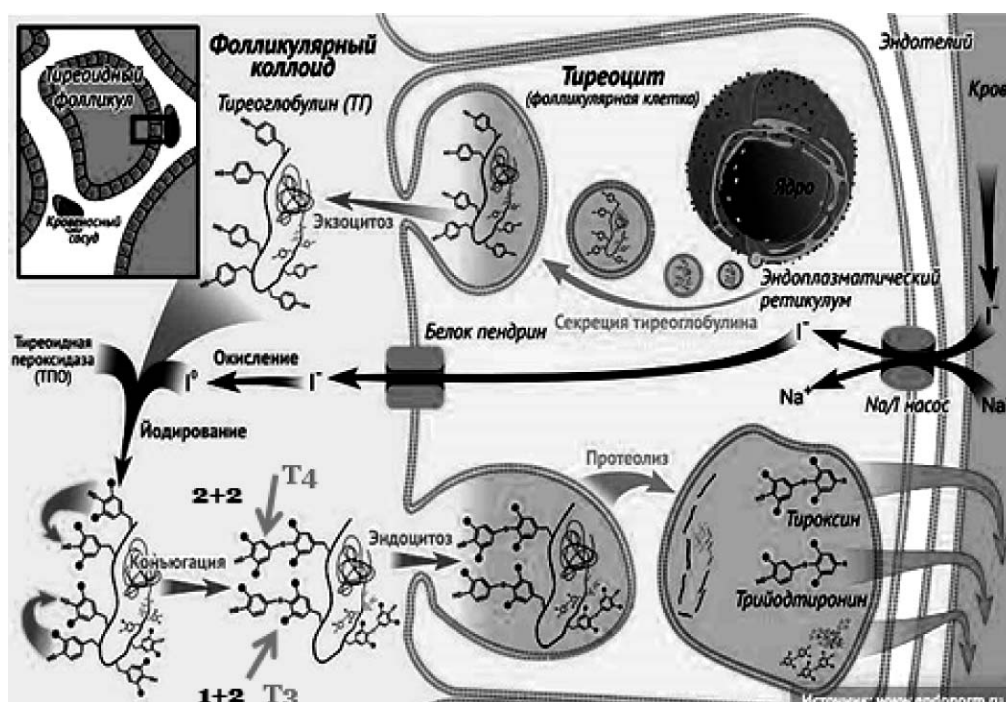


Рис. 1. Биосинтез гормонов щитовидной железы.

Трийодтиронин (Т3) является более активным гормоном, в то время как тироксин (Т4) служит в организме своеобразным «запасом». При необходимости, от Т4 отщепляется одна молекула йода, и он превращается в активный гормон Т3.

ЩЖ подчиняется регулирующим влияниям тиреотропного гормона гипофиза (тиреотропин, ТТГ), который стимулирует интратиреоидный захват йода, его органификацию, высвобождение тиреоидных гормонов, рост ЩЖ. В свою очередь продукция ТТГ регулируется тиреолиберинем (тиреотропин-рилизинг гормон) – трипептидом, синтезируемом в ядрах гипоталамуса. Тиреоидные гормоны влияют на уровень продукции ТТГ и тиреолиберина по принципу *обратной связи*.

Общепринятая классификация заболеваний ЩЖ отсутствует. Наиболее простой принцип, который мог бы быть основой такой классификации – функциональный (синдромальный), т.е. в зависимости от функции ЩЖ (гипертиреоз, гипотиреоз, эутиреоз).

Гипотиреоз

Гипотиреоз – это клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом тиреоидных гормонов.

Этиология и патогенез гипотиреоза

У большинства детей гипотиреоз врожденный. Гипотиреоз может быть обусловлен поражением непосредственно щитовидной железы (ЩЖ) либо нарушением синтеза тиреоидных гормонов (первичный гипотиреоз) или нарушением регуляции ее функций гипоталамо-гипофизарной системой (вторичный и третичный гипотиреоз).

Причины первичного гипотиреоза

- агенезия и дисгенезия ЩЖ;
- врожденные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов;
- тяжелый дефицит или избыток йода;
- хронический аутоиммунный тиреоидит;
- оперативное удаление ЩЖ;
- медикаментозные и токсические воздействия (тиреостатические препараты, литий, перхлорат, терапия радиоактивным ^{131}I и др.).

Вторичный гипотиреоз развивается вследствие дефицита ТТГ. *Третичный гипоталамический гипотиреоз* формируется в результате дефицита тиреотропин-рилизинг гормона.

Центральный гипотиреоз может развиваться в результате инфильтративных, сосудистых, неопластических состояний, а также как отдаленный результат облучения центральной нервной системы, и более редко вследствие генных мутаций.

Гипотиреоз может возникнуть также *при наличии тканевой резистентности к тироксину или ускоренного разрушения гормонов.*

Встречается также *транзиторный* гипотиреоз: медикаментозный; индуцированный материнскими антителами к ЩЖ; идиопатический.

Врожденный гипотиреоз

Врожденный гипотиреоз в 80% случаев развивается первично на фоне нарушения развития ЩЖ, т.е. дисгенезии ЩЖ (атиреоз; гипоплазия; агенезия; эктопированная ЩЖ). Частота первичного врожденного гипотиреоза: от 1:2500 до 1:4000-5000 новорожденных и достигает максимума в регионах с тяжелым йодным дефицитом. Эндемические формы гипотиреоза, развивающиеся вследствие тяжелого йодного дефицита, обозначаются как кретинизм.

Некоторые дети с врожденным гипотиреозом рождаются от матерей, получавших во время беременности антигипотиреоидные препараты по поводу диффузного токсического зоба или большие дозы йода по поводу других заболеваний.

Клиника врожденного гипотиреоза

В основе клинических симптомов гипотиреоза лежит замедление процессов обмена веществ из-за недостаточного поступления тиреоидных гормонов.

Врожденный гипотиреоз чаще встречается у девочек.

Больной гипотиреозом после рождения обычно имеет макросомию (большую массу тела).

Характерные признаки: переносимость, открытый задний родничок, короткая шея, длительная желтуха, большой живот, утолщение языка, плохой аппетит, пупочная грыжа, позднее отпадание пуповинного остатка, сонливость, повышенная чувствительность к холоду, охриплость, задержка умственного и физического развития, утомляемость, миотония, сухая кожа, зоб, брадикардия.

К *ранним симптомам* следует отнести трудности при вскармливании (сниженный аппетит, затруднения глотания), недостаточную прибавку массы тела, склонность к запорам.

Имеется также комплекс респираторных симптомов: затрудненное носовое дыхание; шумное дыхание, напоминающее стридор; нередкие приступы цианоза, склонность к респираторным заболеваниям.

Если гипотиреоз остается нераспознанным, то к 5-6 месяцу жизни выявляется классическая картина с тремя группами симптомов: задержка психофизического развития, функциональные изменения почти всех внутренних органов, трофические нарушения кожи и ее придатков.

Лабораторные тесты

Наиболее информативны тесты, предусматривающие определение в сыворотке крови ТТГ, Т4, Т3, холестерина.

С целью ранней диагностики врожденного гипотиреоза (ВГ) проводится неонатальный скрининг, основанный на определении концентрации ТТГ в капиллярной крови. Определение содержания ТТГ у новорожденных с целью раннего выявления ВГ должно проводиться на 4-5-е сутки после рождения у доношенных новорожденных и на 7-14-е сутки – у недоношенных.

Трактовка полученных результатов следующая:

Абсолютной нормой является уровень ТТГ < 5 мкЕд/мл.

ТТГ < 20 мкЕд/мл – норма

ТТГ=20-50 мкЕд/мл – сомнительный диагноз

ТТГ=50-100 мкЕд/мл – вероятный диагноз

ТТГ > 100 мкЕд/мл – начинать лечение!!!

При повторном обследовании ТТГ > 20 мкЕд/мл - начинать лечение!

При гипотиреозе **уровень тиреоидных гормонов всегда снижен**. Высокие показатели ТТГ при сниженных уровнях Т4 и Т3 указывают на первичный гипотиреоз. При вторичном и третичном гипотиреозе ТТГ может быть в норме или незначительно снижен.

Ультразвуковое исследование ЩЖ может быть использовано для определения размеров и локализации ЩЖ.

Гиперхолестеринемия (вследствие снижения метаболизма выделения холестерина с желчью) может предшествовать манифестной клинике гипотиреоза. Однако у детей первых месяцев жизни уровень холестерина может оставаться нормальным.

Важным дополнительным тестом гипотиреоза является удлинение времени ахиллова рефлекса.

В диагностике гипотиреоза помогает определение «костного возраста» (рентгенография кисти с лучезапястным суставом), выявляющее характерный эпифизарный дисгенез.

При гипотиреозе на ЭКГ снижен вольтаж зубцов, замедлена проводимость, синусовая брадикардия.

В крови нередко отмечают анемию (нормо- или гипохромная), часто повышена СОЭ.

Дифференциальную диагностику врожденного гипотиреоза в раннем детском возрасте следует проводить с рахитом, болезнью Дауна, родовой травмой, желтухой различного генеза, анемиями.

У более старших детей необходимо исключить заболевания, сопровождающиеся задержкой роста (хондродистрофия, гипофизарный нанизм и т.д.).

Необходимо помнить и о фенилкетонурии, при которой возможны явления выраженного гипотиреоза.

Лечение

Основа - заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов – левотироксином (эутирокс, L-тироксин). Сразу назначается полная доза препарата. Лечение проводится пожизненно под контролем уровня ТТГ и сво-

бодный Т4 (при вторичном гипотиреозе). Дозирование левотироксина представлено в таблице №1.

Таблица 1.

Дозы левотироксина для лечения детей с врожденным гипотиреозом

| Возраст | Суточная доза, мкг/кг |
|---------------|-----------------------|
| Недоношенные | 8-10 |
| 0-3 мес. | 10-15 |
| 3-6 мес. | 8-10 |
| 6-12 мес. | 6-8 |
| 1-3 года | 4-6 |
| 3-10 лет | 3-4 |
| 10-15 лет | 2-4 |
| Старше 15 лет | 2-3 |

Терапия, начатая не позднее 10-14-го дня от рождения, обеспечивает умственное развитие ребенка.

При развитии у пациента с врожденным гипотиреозом анемии, перинатального поражения ЦНС, полиневропатии и других состояний проводится соответствующая терапия.

Прогноз врожденного гипотиреоза

Своевременно назначенная заместительная терапия адекватными дозами левотироксина обеспечивает нормальное или близкое к таковому физическое, интеллектуальное, нервно-психическое развитие ребенка с врожденным гипотиреозом. Поздний старт терапии или неадекватный подбор дозы тиреоидных гормонов приводит к выраженным неврологическим и ментальным нарушениям.

Приобретенный гипотиреоз

К причинам *приобретенного гипотиреоза относятся*: йодный дефицит; аутоиммунный тиреоидит (часто встречается при синдромах Дауна и Тернера); хирургическое полное или частичное удаление щитовидной железы; радиация; тиреоидит; прием медикаментозных препаратов (амиодарон, литий, интерферон α , интерлейкин 2); поражение гипофиза.

Клиника приобретенного гипотиреоза

Клинические признаки гипотиреоза зависят от возраста, в котором возникает недостаточность функции щитовидной железы. В отличие от патологии у взрослых на первый план выступает задержка в физическом, умственном и половом развитии ребенка; она тем ярче, чем раньше возникает заболевание.

Наиболее типичным проявлением является замедление линейного роста. Причем отставание в росте сопровождается относительным набором веса и появлением округлости форм. Способность к обучению существенно не стра-

дает, но замедляется темп мыслительных процессов и скорость выполняемой работы. Могут наблюдаться летаргия, сонливость, отечность, сухость кожи, жесткие волосы, очаговая алопеция, анемия без других видимых причин. Типичный «гипотиреоидный вид» пациент имеет редко, исключительно в случаях тяжелого гипотиреоза. Часто у девочек старшего возраста наблюдаются меноррагии.

Объективно: пальпация ЩЖ выявляет зоб, если этиология гипотиреоза связана с йодным дефицитом или аутоиммунным тиреоидитом. В редких случаях наблюдается преждевременное половое развитие. Данные изменения полностью обратимы при адекватной терапии.

Диагностика гипотиреоза

Определение уровня ТТГ является наиболее важным тестом первичной диагностики гипотиреоза. Большинство лабораторий определяют уровень ТТГ 0,4-4,0 мкЕД/л как нормальный.

Повышенный уровень ТТГ (4,0-10,0 мкЕД/л) при нормальных значениях свободного Т4 указывает на наличие субклинического гипотиреоза. Уже на этом этапе у пациента можно обнаружить первые симптомы гипотиреоза.

Определение костного возраста проводится в случаях длительного и тяжелого гипотиреоза. Изучение индивидуальных кривых роста также дает информацию о тяжести заболевания и предполагаемом возрасте его начала.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы позволяет оценить эхогенность и васкуляризацию тиреоидной ткани, наличие кист. При аутоиммунном тиреоидите зачастую имеет место увеличение ЩЖ и ее гетерогенность. При йодном дефиците ЩЖ также увеличена в размере, но ее структура и эхогенность страдают незначительно.

Радиоизотопное сканирование позволяет произвести дифференциальную диагностику приобретенного и врожденного гипотиреоза (пропущенного при скрининге или поздно манифестировавшего при эктопии ЩЖ или дисгормоногенезе).

С целью исключения аутоиммунного характера поражения ЩЖ проводят определение уровня антител к тиреопероксидазе и/или тиреоглобулину. Их высокие титры свидетельствуют в пользу болезни Хашимото (аутоиммунный тиреоидит).

Терапия приобретенного гипотиреоза

Основу терапевтических мероприятий при гипотиреозе составляет назначение левотироксина. Доза левотироксина подбирается индивидуально, под контролем клинических проявлений и биохимических показателей.

Прогноз приобретенного гипотиреоза

В большинстве случаев гипотиреоз нуждается в пожизненной заместительной терапии. Однако есть исключения. Так, коррекция йодного поступле-

ния у пациентов с йоддефицитным гипотиреозом может полностью восстановить тиреоидный синтез без введения тироксина. Гипотиреоз при некоторых формах вирусного тиреоидита при положительной динамике основного заболевания может быть полностью купирован. Контролируемый гипотиреоз не приводит к значимому сокращению длительности жизни и снижению ее качества.

ГИПЕРТИРЕОЗ

Гипертиреоз – состояние, обусловленное повышенным уровнем тиреоидных гормонов в крови. В основе изложения данного материала «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза у детей» (2013г). Причины развития гипертериоза представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Причины повышения уровня тироксина в сыворотке крови

| |
|---|
| Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса): гипертиреоз, обусловленный выработкой антител к рТТГ (↑↑Т4, ↓↓ТТГ, ↑↑↑ АТ рТТГ) |
| Эндогенный гипертиреоз: Болезнь Мак-Кьюна-Олбрайта Соматические активирующие мутации рТТГ Функциональная автономия щитовидной железы Многоузловой токсический зоб |
| ТТГ-зависимый гипертиреоз: ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза (↑ Т4, ↑↑↑ТТГ) Резистентность к тиреоидным гормонам (↑ Т4, ТТГ↑ или в пределах нормы) |
| Тиреотоксикоз без гипертиреоза (↑Т4, ↓ТТГ) Хронический аутоиммунный тиреоидит Подострый тиреоидит (безболевого тиреоидит) Передозировка препаратов тиреоидных гормонов |
| Повышение уровня бета- хорионического гонадотропина человека: Беременность Внематочная беременность Пузырный занос |
| Повышение тироксин-связывающего глобулина (↑Т4, ТТГ – в пределах нормы): Терапия оральными контрацептивами Беременность |

Наиболее частой причиной (в 95% случаев) гипертиреоза (тиреотоксикоза) как у детей, так и у взрослых является болезнь Грейвса (БГ).

Болезнь Грейвса (болезнь Базедова, диффузный токсический зоб) – системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ).

Болезнь Грейвса впервые была описана в 1786 году К. Парри.

Первое эффективное лечение – тиреоидэктомия была разработана и в дальнейшем усовершенствована Т.Кохером, за что он был удостоен Нобелевской премии в области медицины и физиологии в 1904 г. В 1941 г. Хертц и Робертс (Массачусетский госпиталь) и Гамильтон с Лоуренсом (Университет в Беркли, Калифорния) впервые использовали ^{131}I для лечения гипертиреоза. В 1951 г. Т.Аствуд впервые показал эффективность тионамидов при гипертиреозе.

В США и Великобритании частота новых случаев БГ варьирует от 30 до 200 случаев на 100 тысяч населения в год. Лица женского пола заболевают БГ в 10-20 раз чаще.

Этиология

Болезнь Грейвса относят к мультифакторным заболеваниям, при которых генетические особенности иммунного реагирования реализуются на фоне действия факторов окружающей среды (в том числе психические стрессы, курение). Обсуждается значение инфекционных и стрессорных факторов.

Патогенез

В патогенезе основное значение придают образованию стимулирующих антител к рецепторам ТТГ (АТ-рТТГ). Эти антитела связываются с рецептором ТТГ, приводя его в активное состояние и запуская внутриклеточные системы (каскады цАМФ и фосфоинозитолов), которые стимулируют захват клетками ЩЖ йода, синтез и высвобождение тиреоидных гормонов, а также пролиферацию тироцитов. В результате развивается синдром тиреотоксикоза, доминирующий в клинической картине болезни Грейвса.

Клиника

Клинически БГ проявляется поражением щитовидной железы с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (офтальмопатия, поражение сердечно-сосудистой системы, сопровождающееся тахикардией и др.).

Характерны:

Катаболический синдром: похудание, субфебрилитет, потливость, повышенный аппетит, мышечная слабость, тремор тела.

Сердечно-сосудистая система: постоянная синусовая (пароксизмальная) тахикардия, экстрасистолия, преимущественно повышение систолического АД, миокардиодистрофия.

ЦНС: повышенная возбудимость, плаксивость, суетливость, тремор пальцев рук.

Эктодермальные нарушения: ломкость ногтей, волосы тонкие и ломкие, выпадают.

Поражение желез внутренней секреции: ЩЖ увеличена, дисфункция яичников вплоть до аменореи; гинекомастия.

Заболевания, сопутствующие БГ: эндокринная офтальмопатия, претибиальная микседема, акропатия.

Тиреотоксический криз: urgentный клинический синдром, представляющий собой сочетание тяжелого тиреотоксикоза с тиреогенной надпочечниковой недостаточностью.

Глазные симптомы тиреотоксикоза (связаны с нарушением вегетативной иннервации глаза):

- Грефе – отставание верхнего века от края роговицы при движении глазного яблока вниз.
- Кохера – отставание движения глазного яблока от такового верхнего века при взгляде вверх, в связи с чем обнаруживается участок склеры между верхним веком и радужкой.
- Краузе – усиленный блеск глаз.
- Дальримпля – широкое раскрытие глазных щелей — «удивленный взгляд».
- Розенбаха – мелкое и быстрое дрожание опущенных или слегка сомкнутых век.
- Штельвага – редкие и неполные мигательные движения в сочетании с ретракцией верхнего века.
- Мебиуса – нарушение конвергенции и др.

Типичный симптом БГ – *эндокринная офтальмопатия* (ЭОП) – выраженный экзофтальм, нередко имеющий несимметричный характер, диплопия при взгляде в одну из сторон или вверх, слезотечение, ощущение песка в глазах, отечность век. Наиболее тяжелыми осложнениями ЭОП являются: нейропатия зрительного нерва, кератопатия с формированием бельма, перфорация роговицы, офтальмоплегия, диплопия.

Классическая триада: зоб, тахикардия и экзофтальм, описанная еще К. Базедовым, встречается примерно у 50% пациентов.

Лабораторная диагностика

При наличии характерной клинической картины и подозрении на БГ показано:
- определение уровня ТТГ высокочувствительным методом, а затем в случае пониженного уровня ТТГ:

- определение уровня свободных Т4 и Т3: и если хотя бы один из них повышен следует диагностировать манифестный тиреотоксикоз.

Кроме того, характерной чертой БГ, является увеличение соотношения общего Т3 к свободному Т3, вследствие повышенного синтеза Т3 щитовидной железой и стимуляции периферической конверсии Т4 в Т3.

Патогномоничным методом, позволяющим подтвердить БГ, является: определение повышенного уровня АТ к рецепторам ТТГ.

Этот метод позволяет дифференцировать БГ от заболеваний, протекающих с деструктивным тиреотоксикозом (тиреотоксическая фаза аутоиммунно-

го тиреоидита, безболевого тиреоидит), не требующих тиреостатической терапии, и от редких неаутоиммунных причин тиреотоксикоза. Доступные тест-системы для определения АТ-рТТГ различаются по своей чувствительности и специфичности, поэтому врач должен быть знаком с методом, используемым в его больнице (лаборатории). Используется радиорецепторный или биологический метод.

Инструментальные методы диагностики

Проведение УЗИ щитовидной железы при БГ примерно в 80% случаев обнаруживает: диффузное увеличение ЩЖ; снижение эхогенности щитовидной железы; усиление кровотока в ЩЖ.

Дифференциальная диагностика гипертиреоза

Следует проводить с другими заболеваниями, сопровождающимися синдромом тиреотоксикоза.

Подострый тиреоидит. Имеет острое начало, боли в области шеи, отдающие в затылок и уши, выраженная болезненность ЩЖ, субфебрилитет, повышение СОЭ, лимфоцитоз, снижение захвата изотопа при скинтиграфии, быстрый эффект от терапии глюкокортикоидами.

Безболевого («молчащий») тиреоидит. Клинические симптомы тиреотоксикоза наблюдаются редко, при гормональном исследовании диагностируют субклинический тиреотоксикоз. По данным скинтиграфии, снижен захват изотопа.

Функциональная автономия ЩЖ (многоузловой (узловой) токсический зоб). Обнаружение узлового образования в ЩЖ у пациента с тиреотоксикозом не исключает БГ. В ряде случаев имеет место диффузная функциональная автономия ЩЖ без образования узлов. Ведущую роль в дифференциальной диагностике имеет скинтиграфия - обнаружение «горячих» узлов и/или неравномерное усиление захвата изотопа. Данная патология встречается у взрослых.

Лечение болезни Грейвса

Оптимального способа лечения БГ у детей и подростков (как и у взрослых) пока не существует. Применяются: 1) тиреостатики с целью блокирования синтеза тиреоидных гормонов (тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил), 2) тиреоидэктомия, 3) разрушение ЩЖ радиоактивным йодом.

В подавляющем большинстве случаев лечение начинают с терапии тиреостатиками. У детей препаратом выбора служит – тиамазол (мерказолил, метизол, тирозол, тимидазол и др.).

Целью лечения тиамазолом является достижение ремиссии заболевания, стойкая нормализация уровней тиреоидных гормонов.

Доза тиамазола, как правило, составляет 0,2-0,5 мг/кг ежедневно, возможно от 0,1 до 1,0 мг/кг в день. Тиамазол выпускается в таблетках по 5 или 10 мг и может приниматься 1 раз в день, даже при тяжелом гипертиреозе.

Если тиамазол выбран в качестве терапии «первой линии» при БГ у детей, длительность его приема должна составлять от 1 до 2 лет, после чего его прием прекращается или доза препарата значительно снижается, чтобы оценить, наступила ли ремиссия заболевания.

После нормализации уровней гормонов щитовидной железы существуют два стратегических подхода к последующей терапии:

1. монотерапия - последовательное снижение дозы тиреостатика на 30-50% для поддержания эутиреоза (режим «блокируй» или «титрационный» режим).

2. дождавшись нормализации ТТГ, добавить небольшую дозу левотироксина (режим «блокируй-замещай»).

Перед началом тиреостатической терапии рекомендуется определение у детей исходной развернутой гемограммы с подсчетом лейкоцитарной формулы, а также печеночного профиля, включая билирубин, трансаминазы и щелочную фосфатазу.

Симптоматическая терапия назначается в зависимости от выраженности симптомов тиреотоксикоза (тахикардия, мышечная слабость, тремор, или нейропсихологические изменения). При тахикардии применяются β -адреноблокаторы (атенолол, пропранолол или метопролол).

Вопрос о том, как максимально долго могут применяться антитиреоидные средства у детей, прежде чем будет рассмотрена терапия радиоактивным йодом или операция, **окончательно не решен.**

Хирургическое лечение

Безусловным преимуществом этого способа лечения является быстрая ликвидация тиреотоксикоза.

Показания к оперативному лечению

(тотальной или субтотальной тиреоидэктомии):

- неэффективность медикаментозной терапии у детей любого возраста;
- единственный метод лечения у маленьких детей (дети младше 5 лет) – при неэффективности медикаментозной терапии;
- зоб большого размера (щитовидная железа > 80 гр.), т.к. в этих случаях реакция на ^{131}I может быть недостаточно выраженной;
- выраженная эндокринная офтальмопатия, при которой терапия ^{131}I противопоказана;
- отказ от терапии радиоактивным йодом.

Наиболее частым осложнением хирургического лечения (10% случаев) является транзиторная гипокальциемия. К более редким осложнениям отно-

сится образование келоидного рубца (2,8%), паралич возвратного гортанного нерва (2%), гипопаратиреоз (2%), летальный исход (0,08%).

Высокая частота рецидивов после тиреостатической терапии явилась основанием для **терапии радиоактивным йодом**.

Терапию радиоiodом с осторожностью следует применять у детей младше 10 лет в связи отсутствием данных об отдаленной безопасности.

Целью терапии радиоактивным йодом является развитие гипотиреоза с последующей терапией левотироксином, поскольку заместительная терапия гипотиреоза не представляет особой сложности. Терапия радиоактивным йодом тоже имеет свою «нишу» в лечении БГ, например, у некомплаентных подростков, у детей, кто планирует учиться вдали от родителей. Пациентам, нуждающимся в абляционной терапии и предпочитающим избегать хирургического вмешательства в связи с определенным стрессом, дискомфортом и последующими рубцами и риском развития послеоперационных осложнений следует применять радиоактивный йод.

Тактика при тиреотоксическом кризе

Проводится в условиях отделения интенсивной терапии. Используется комбинированный подход, включающий блокаду β -адренорецепторов, терапию антитиреоидными препаратами, неорганическим йодом, глюкокортикоидами, снижение температуры тела с помощью ацетаминофена (парацетамол), регидратацию, искусственную вентиляцию легких.

Возможно, что в скором будущем разработка специфичных антагонистов рецептора ТТГ позволит целенаправленно, эффективно и безопасно проводить лечение БГ.

Синдром тиреомегалии

По оценкам экспертов ВОЗ, зобом страдают более миллиарда жителей Земли. Термин *зоб* обозначает любое увеличение щитовидной железы. Зоб не всегда свидетельствует о нарушенной функциональной активности данного эндокринного органа. Увеличенной может быть щитовидная железа, синтезирующая избыток тиреоидных гормонов (гипертиреоз) или их недостаточное количество (гипотиреоз). Однако в детском возрасте чаще всего именно за счет увеличения ЩЖ обеспечивается адекватный тиреоидный гормоногенез (эутиреоз). В любом случае увеличение щитовидной железы происходит под воздействием неблагоприятного фактора, а значит зоб – всегда явление патологическое, требующее проведения лечебных и профилактических мероприятий.

По данным эпидемиологических обследований 1991-2006 гг., частота различных форм зоба в РФ составляет от 4-10 до 40%, а в некоторых регионах страны эндемичных по дефициту йода заболеваемость зобом достигает 98%. Практически вся территория России относится к регионам с недостаточным уровнем обеспечения населения йодом.

Зоб у новорожденных встречается редко, но может быть достаточно большим, чтобы мешать дыханию.

Этиология и патогенез зоба

Какие же причины приводят к развитию зоба? Наиболее распространенным во всем мире этиологическим фактором, приводящим к увеличению ЩЖ, является **йодный дефицит (ЙД)**. Первые упоминания о зобе, кретинизме, способах их профилактики и лечения встречаются уже в древних трактатах. Для Европы вид человека с зобом был достаточно привычным. Были периоды, когда наличие припухлости на передней поверхности шеи у женщин являлось признаком красоты, что отражено на полотнах великих художников. Однако сочетание зоба и кретинизма были также давно замечены, например, Наполеоном при наборе солдат в его армию. В древней энциклопедии было описан термин кретин, как ненормальный глухой человек с зобом до талии.

Известен целый ряд клинических проявлений, обусловленных влиянием йодной недостаточности в различные периоды жизни:

| | |
|--------------------------|---|
| В любом возрасте | зоб, клинический или субклинический гипотиреоз |
| У плода и новорожденного | высокая перинатальная смертность, врожденные пороки развития, врожденный гипотиреоз, кретинизм |
| У детей и подростков | задержка умственного и физического развития, снижение работоспособности, плохая успеваемость высокая заболеваемость и склонность к хроническим заболеваниям нарушение полового развития |

В настоящее время ВОЗ и Международным комитетом по контролю за йоддефицитными заболеваниями рассчитаны и утверждены рекомендованные уровни ежедневного потребления йода, которые обеспечивают адекватный тиреоидный гормоногенез (табл.2).

Таблица 2.

Рекомендованные нормы йодного потребления в зависимости от возраста

| Возраст | Йодное потребление, мкг/сут |
|---------------|-----------------------------|
| Дети 0-5 лет | 90 |
| Дети 6-12 лет | 120 |
| Старше 12 лет | 150 |

В отношении диффузного нетоксического зоба часто традиционно используются термины *эндемический* и *спорадический*. В обоих случаях подразумевается нехватка йода в питании населения в целом или отдельного индивидуума в частности.

Сейчас доказано существование йодного дефицита как проблемы в 130 странах мира. Поэтому термин «эндемический» реже используется, поскольку проблема распространенности зоба является скорее глобальной, чем локальной. Тем более что этиология, патогенез, диагностика и терапия данного заболевания едины для его «эндемической» и «спорадической» форм.

Механизм развития йоддефицитного зоба

Основа функциональной активности ЩЗ состоит в захвате йода из крови человека для вовлечения его в тиреоидный синтез. Йод составляет 59 и 65% молекулярной массы Т3 и Т4 соответственно.

В условиях недостаточного йодного поступления возникают условия для снижения уровня синтеза гормонов ЩЗ – гипотироксинемии. В ответ на снижение концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови гипофиз увеличивает секрецию ТТГ. Таким образом, именно гипотироксинемия является основным пусковым механизмом развития диффузного нетоксического зоба.

Благодаря увеличению в объеме ЩЗ и активизации интратиреоидного захвата йода на определенное время удается достичь нормализации тиреоидного гормонагенеза. Поэтому функциональное состояние ЩЗ на начальных этапах развития диффузного нетоксического зоба чаще оценивается как эутиреоидное. Однако в условиях сохраняющегося йодного дефицита эпизоды гипотироксинемии повторяются, приводя к дальнейшему увеличению ЩЗ. С точки зрения патоморфологии увеличение щитовидной железы происходит одновременно путем гипертрофии имеющихся структурных элементов, а также за счет увеличения их абсолютного количества.

Безусловно, *к развитию зоба могут приводить и другие причины.* Так, в странах с избыточным поступлением йода в организм человека, например в Японии, а также на территориях, где йодный дефицит ликвидирован путем принятия законов о массовой йодной профилактике, общая распространенность зоба в детской популяции значительно ниже, а в его структуре доминируют болезнь Хашимото и болезнь Грейвса.

К значительному увеличению тиреоидных объемов может привести *образование множественных узлов (многоузловой зоб), травмы и инфекции ЩЖ, генетические дефекты, опухоли (доброкачественные и злокачественные).* Однако в педиатрической практике эти заболевания щитовидной железы встречаются крайне редко.

Имеется еще ряд зобогенных факторов. Что же такое зобогены?

На морфофункциональное состояние щитовидной железы, кроме природного йодного дефицита, влияет целый ряд факторов окружающей среды, получивших название зобогенов: вещества, которые содержатся в некоторых растениях (тиоцианаты, цианогликозиды, фитоэстрогены и др.); геохимические особенности местности (высокое содержание в грунте марганца, низкое содержание цинка, кобальта и селена); воду высокой степени общей минерализации и жесткости; высокое содержание фтора в питьевой воде; пестициды

(гербициды, фунгициды, инсектициды); химические вещества промышленного происхождения (бифенолы пластиковых упаковок, УФ-фильтры косметических средств, компоненты детских красок, игрушек и др.); радиационное загрязнение территории; хлорирование питьевой воды; медицинские препараты; экологические факторы (предприятия металлургической, угольной, химической, строительной и атомной индустрии) и др.

Имеет значение сбалансированность рациона человека, в первую очередь по таким нутриентам, как белок, железо, витамин А, цинк и селен.

Клиническая картина и диагностика зоба

Как клинически проявляется зоб? Если функциональная активность щитовидной железы сохранена (эутиреоз), то жалоб у пациента может не быть. Только при значительном объеме зоба ребенка могут беспокоить неприятные ощущения в области шеи, ощущение кома при глотании, чувство нехватки воздуха. Иногда родители обращают внимание на изменившуюся форму шеи ребенка.

При снижении функциональной активности ЩЖ (гипотиреоз, чаще субклинический, реже – манифестный) ребенок может отставать в физическом и нервно-психическом развитии. Следует еще раз напомнить, что периоды гипотироксинемии сопровождают развитие и эутиреоидного зоба.

Диагностика зоба у детей

Наиболее простым и доступным методом оценки состояния щитовидной железы является *пальпация*. Объем одной доли ЩЗ в норме не превышает размер дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого. С 1994 года в мире по рекомендации ВОЗ используется классификация размеров ЩЗ, международный характер которой позволяет сравнивать данные из различных стран.

Классификация зоба по данным пальпации (рекомендации ВОЗ/Международного совета по контролю за йододефицитными заболеваниями):

Степень 0. Зоб нет (каждая из долей ЩЖ не превышает размер дистальной фаланги большого пальца руки пациента)

Степень I. Зоб пальпируется, но не заметен при обычном положении шеи. Узловые образования в ЩЖ при сохранении ее размеров

Степень II. Зоб заметен при обычном положении шеи

Пальпация щитовидной железы при диффузном нетоксическом зобе безболезненна. Орган мягко-эластической консистенции, подвижный, поверхность его ровная.

Ультразвуковое исследование является более точным и чувствительным методом оценки изменений объема и структуры щитовидной железы.

Нормальный объем ЩЖ зависит от площади поверхности тела (ППТ, м²), которая определяется по номограмме или рассчитывается по формуле. Результаты измерений соотносятся с нормативными данными ВОЗ 2001 г.

При диффузном нетоксическом зобе щитовидная железа обычно увеличена равномерно, экзогенность ее нормальная или умеренно сниженная/повышенная. Эхоструктура чаще однородная, однако, при длительной болезни возможно образование участков фиброза, зернистости, узловых образований.

Гормональные исследования. Для оценки функциональной активности ЩЖ на этапе первичной диагностики достаточно провести определение ТТГ и свободного Т4.

Если значения ТТГ и свободного Т4 соответствуют норме по референтным данным лаборатории, констатируется наличие *эутиреоза*.

Незначительное повышение уровня ТТГ (не более 10 мкЕд/л) при сохраняющемся нормальном уровне ТГ соответствует *субклиническому гипотиреозу*.

С целью исключения аутоиммунного характера зоба определяют титр антител к тиреопероксидазе или к микросомальной фракции тиреоцитов. При диффузном нетоксическом зобе этот показатель обычно в пределах нормы или незначительно повышен (не более чем в 2-3 раза).

Таким образом, диагноз **диффузный нетоксический зоб** устанавливается при наличии равномерного увеличения в объеме ЩЖ; сохраненной или сниженной ее функциональной активности; отсутствии признаков аутоиммунного характера заболевания.

Лечение диффузного нетоксического зоба

Лечение зоба начинают с **нормализации поступления йода в организм ребенка** за счет назначения препаратов калия йодида. Лечебные и профилактические дозы препаратов калия йодида практически совпадают.

Противопоказаниями к применению препаратов калия йодида в детском возрасте являются только гипертиреоз и индивидуальная непереносимость.

Препараты калия йодида принимают непрерывно в течение 6 месяцев. Доза зависит от возраста:

- детям до 6 лет следует принимать 100 мкг калия йодида каждый день;
- детям в возрасте 6-12 лет – 150 мкг 1 раз в день;
- детям старше 12 лет – 150-200 мкг 1 раз в день.

Если эффект не достигнут путем непрерывного приема препаратов калия йодида в течение полугода (зоб не уменьшился или уменьшился менее чем на 50%), рекомендуется перейти на комбинированную терапию: калия йодид 100 мкг/сут + левотироксин, индивидуальную дозу которого подбирает эндокринолог под контролем показателей ТТГ.

Критериями эффективности терапии является нормализация объемов щитовидной железы и поддержание стойкого эутиреоза. При этом оптимальным уровнем ТТГ считается диапазон 0,4-2,0 мкЕд/л.

Профилактика. Пациенту с зобом, также как и всем представителям населения йоддефицитного региона, следует рекомендовать постоянно употреблять в пищу морепродукты и пользоваться для приготовления пищи исключительно йодированной солью.

Аутоиммунный тиреоидит

Это хроническое аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит органоспецифическое воспаление щитовидной железы, характеризующееся продукцией антител к тиреопероксидазе, тиреоглобулину и клинически проявляющееся зобом, нарушением продукции периферических тиреоидных гормонов. Впервые аутоиммунный тиреоидит АИТ как отдельную нозологическую единицу в 1912 г. выделил Х.Хашимото.

Дети болеют АИТ реже, чем взрослые.

В качестве причин: провокация генетической предрасположенности к АИТ (в виде врождённого дефекта аутоиммунитета) различными экзогенными факторами и условиями. Для реализации наследственности необходим достаточно длительный период жизни.

Патогенез. Антитела, вырабатываемые иммунной системой, начинают принимать клетки щитовидной железы за чужеродные. Воздействуя на гормонально активные клетки щитовидной железы, антитела вызывают деструктивные изменения в тиреоцитах. Как следствие - снижается функция щитовидной железы и уменьшается выработка тиреоидных гормонов, что приводит к повышению синтеза ТТГ и развитию гипотиреоза. На фоне аутоиммунного тиреоидита также возможно и временное повышение продукции гормонов - гипертиреоз (тиреотоксикоз).

Клиника

АИТ чаще у девочек. Характерно развитие в подростковом возрасте, но заболевание может дебютировать и ранее.

При пальпации ЩЖ размеры зоба, как правило, небольшие, консистенция железы редко бывает плотной, поверхность долей не всегда неоднородная. Иными словами, диффузное увеличение ЩЖ при АИТ в детстве по физикальным признакам отличить от диффузного эндемического зоба практически не реально.

Согласно Клиническим рекомендациям Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у детей (2002) критерии диагностики АИТ следующие:

1. увеличение объёма ЩЖ более 97 перцентили нормативных значений для данного пола (по нормативам ВОЗ-2001 – из расчёта на площадь поверхности тела);
2. наличие антител к тиреоидной пероксидазе – ТПО (или к микросомальной фракции тиреоцитов – МФ) в высоких титрах;
3. наличие характерных ультразвуковых изменений структуры ЩЖ (диффузная гетерогенность и сниженная эхогенность).

Снижение функции ЩЖ не является облигатным симптомом заболевания и не может служить его основным диагностическим критерием. Однако наличие приобретённого первичного гипотиреоза в детском и подростковом возрасте следует расценивать как результат АИТ.

В сложных случаях для верификации диагноза возможно проведение тонкоигольной пункционной биопсии зоба.

Лечение

В настоящее время отсутствуют доказательства эффективности каких-либо методов воздействия на собственно аутоиммунный процесс в ЩЖ.

Терапия левотироксином показана:

1. при снижении тиреоидной функции (повышение уровня ТТГ и понижение уровня свободного Т4);
2. при субклиническом гипотиреозе (нормальные уровни свободного Т4 и повышенные уровни ТТГ, подтверждённые двукратным исследованием);
3. при значительном увеличении объёма ЩЖ (более чем на 30% от верхней границы нормы) при нормальных показателях свободного Т4 и уровне ТТГ выше 2 мкЕд/л – для профилактики узлообразования и компрессии.
4. Пациентам этой группы лечение следует проводить до нормализации размеров ЩЖ. Критерием адекватности терапии следует считать достижение нормального уровня ТТГ и стойкое сохранение его на уровне (0,5-2,0 мкЕд/л).

Пациенты с АИТ, проживающие в районах йодного дефицита, могут получать физиологические дозы йода (100-200 мкг).

Все дети с установленным диагнозом АИТ и вероятностным диагнозом АИТ нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении.

Рекомендуемая литература

1. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями /под ред. И.И.Дедова, В.А.Петерковой. Практика Москва, 2014. 442 с.
2. Справочник детского эндокринолога / И.И. Дедов, В.А. Петеркова. - 2-е изд., испр. и доп. М.: Литтерра, 2014. 496 с.
3. Детская эндокринология. Атлас / под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 240 с.

**Мельникова Ирина Михайловна
Мизерницкий Юрий Леонидович**

ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ПО ГОСПИТАЛЬНОЙ ПЕДИАТРИИ

(Учебное пособие)

Технический редактор – Н.Л. Доровская

Отпечатано в типографии "Аверс Плюс"
г. Ярославль, ул. Победы, 37.
Тел. (4852) 97-69-22
Подписано в печать 15.06.2018.
Усл. п.л. 19,75. Тираж 2500 экз. Заказ 224.