



Н. П. Шабалов

# Детские болезни

6-е издание,  
переработанное и дополненное,  
в двух томах

Том 2

Рекомендовано Учебно-методическим объединением  
по медицинскому и фармацевтическому образованию  
вузов России в качестве учебника для студентов,  
обучающихся по специальности 040200 «Педиатрия»



Москва · Санкт-Петербург · Нижний Новгород · Воронеж  
Ростов-на-Дону · Екатеринбург · Самара · Новосибирск  
Киев · Харьков · Минск  
2009

Н. П. Шабалов

# ДЕТСКИЕ БОЛЕЗНИ

Учебник для вузов

6-е издание, переработанное и дополненное

В двух томах

Том 2

Серия «Учебник для вузов»

Заведующий редакцией  
Редактор  
Художественный редактор  
Корректор  
Дизайн и верстка

П. Алесов  
Ю. Староверов  
К. Радзевич  
Т. Дубраво  
В. Кучукбаев

ББК 57.33я7 УДК 616-053.2(075)

Рецензенты:

Л. С. Балева, профессор, доктор медицинских наук, Институт педиатрии и детской хирургии МЗ РФ;  
В. А. Таболин, академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии  
Российского государственного медицинского университета.

**Шабалов Н. П.**

Ш12 Детские болезни: Учебник для вузов. 6-е изд. В двух томах. Т. 2. — СПб.: Питер, 2009. — 928 с.: ил. — (Серия «Учебник для вузов»).

ISBN 978-5-469-01750-9

ISBN 978-5-469-01748-6

Перед вами второй том шестого, переработанного и дополненного, двухтомного издания учебника (предыдущие выпущены в 1979, 1985, 1993, 1999, 2002 гг.). Издание содержит новые разделы, посвященные истории отечественной педиатрии, дефициту микроэлементов, иммуномодулирующим средствам. Сведения по основным разделам педиатрии приведены в логической последовательности: определение заболевания, этиология, патогенез, клиника, диагноз, дифференциальный диагноз, лечение, прогноз, профилактика и диспансерное наблюдение. Учебник отражает современный уровень знаний о заболеваниях, изучение которых предусмотрено Программой по детским болезням, утвержденной Министерством здравоохранения Российской Федерации на 4–6-х курсах педиатрических факультетов медицинских вузов.

Автор:

Шабалов Николай Павлович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Военно-медицинской академии, вице-президент Союза педиатров Санкт-Петербурга, заведующий кафедрой детских болезней Военно-медицинской академии и кафедрой педиатрии с курсом перинатологии и эндокринологии ФПК и ПП Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, заслуженный деятель науки РФ.

© Н. П. Шабалов, 2007

© ООО «Питер Пресс», 2009

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

ISBN 978-5-469-01750-9

ISBN 978-5-469-01748-6

Подписано в печать 29.12.08. Формат 70 × 100/16. Усл. п. л. 74,82. Тираж 3000. Заказ 13370.

ООО «Питер Пресс», 198206, Санкт-Петербург, Петергофское шоссе, д. 73, лит. А29.

Налоговая льгота — общероссийский классификатор продукции ОК 005-93, том 2;  
95 3005 — литература учебная.

Отпечатано по технологии СТР

в ОАО «Печатный двор» им. А. М. Горького.

197110, Санкт-Петербург, Чкаловский пр., 15.

# Оглавление

<b>Глава 12. Врожденные пороки сердца (Ю. В. Середа)</b> . . . . .	11
Врожденные пороки сердца с обогащением малого круга кровообращения и артериовенозным сбросом крови . . . . .	16
Открытый артериальный проток (ОАП) . . . . .	17
Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) . . . . .	20
Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) . . . . .	23
Открытый атриовентрикулярный канал (АВК) . . . . .	26
Врожденные пороки сердца с обогащением малого круга кровообращения и венозно-артериальным сбросом крови . . . . .	29
Транспозиция магистральных сосудов (ТМС) . . . . .	29
Общий артериальный ствол (ОАС) . . . . .	31
Врожденные пороки сердца с обеднением малого круга кровообращения . . . . .	33
Изолированный стеноз легочной артерии (ИСЛА) . . . . .	33
Тетрада Фалло (ТФ) . . . . .	36
Аномалия Эбштейна (АЭ) . . . . .	39
Врожденные пороки сердца с препятствием кровотоку в большом круге кровообращения . . . . .	41
Стеноз устья аорты (СА) . . . . .	41
Коарктация аорты (КА) . . . . .	44
Врожденные пороки сердца без нарушения гемодинамики . . . . .	47
Аномалии расположения сердца (АРС) . . . . .	47
<b>Глава 13. Приобретенные заболевания сердечно-сосудистой системы (В. В. Юрьев)</b> . . . . .	49
Поражения миокарда . . . . .	49
Миокардиты . . . . .	49
Инфекционный эндокардит . . . . .	58
Перикардиты . . . . .	63
Аритмии у детей . . . . .	68
Функциональные шумы сердца . . . . .	76
Сердечная недостаточность . . . . .	77
Дистонии . . . . .	84
Гипертонические состояния . . . . .	84
Гипотонические состояния . . . . .	87
<b>Глава 14. Ревматические болезни (В. В. Юрьев)</b> . . . . .	89
Острая ревматическая лихорадка . . . . .	89
Ювенильный хронический артрит и диффузные заболевания соединительной ткани . . . . .	103

Ювенильный хронический артрит (ЮХА) . . . . .	104
Склеродермия . . . . .	126
Системная красная волчанка . . . . .	129
Дерматомиозит . . . . .	132
Смешанная болезнь соединительной ткани (СБСТ) . . . . .	135
Системные васкулиты . . . . .	136

### **Глава 15.** Болезни почек и мочевыводящих путей

(Н. П. Шабалов, В. В. Архипов) . . . . .	140
Острый постстрептококковый гломерулонефрит (ОСГН) . . . . .	143
IgA-нефропатия (болезнь Берже, идиопатическая возвратная макрогематурия, мезангиопролиферативный гломерулит) . . . . .	159
Быстро прогрессирующие гломерулонефриты (БПГН) . . . . .	162
Нефротический синдром (НС) . . . . .	165
Хронические гломерулонефриты . . . . .	184
Интерстициальный нефрит (ИН) . . . . .	194
Дисметаболические нефропатии . . . . .	200
Оксалатная нефропатия . . . . .	200
Уратная нефропатия . . . . .	202
Мочекаменная болезнь (МКБ) . . . . .	205
Пиелонефрит (ПЕН) . . . . .	213
Инфекции мочевыводящих путей . . . . .	238
Цистит . . . . .	240
Врожденные и наследственные заболевания почек . . . . .	245
Наследственный нефрит. Синдром Альпорта . . . . .	251
Тубулопатии (ТП) . . . . .	252
Острая почечная недостаточность (ОПН) . . . . .	261
Хроническая почечная недостаточность . . . . .	278
Общие вопросы консервативного лечения и подготовки к заместительной терапии . . . . .	284

### **Глава 16.** Болезни системы крови . . . . . 289

Анемии . . . . .	289
Острая постгеморрагическая анемия (ОПА) . . . . .	295
Хроническая постгеморрагическая анемия (ХПА) . . . . .	300
Наследственные апластические анемии . . . . .	301
Врожденный дискератоз (синдром Цинссера—Коула—Энгмана) . . . . .	305
Приобретенные гипо- и апластические анемии (ПАА) . . . . .	305
Врожденные дизэритропоэтические анемии (ВДА) . . . . .	310
Сидеробластные анемии (СА) . . . . .	312
Мегалобластные анемии (МА) . . . . .	315
Фолиеводефицитная анемия (ФДА) . . . . .	317
Витамин-В <sub>12</sub> -дефицитная анемия (В <sub>12</sub> -ДА) . . . . .	319

Физиологическая анемия младенцев . . . . .	323
Анемия недоношенных детей . . . . .	324
Гемолитические анемии (ГА) . . . . .	327
Наследственный микросфероцитоз (НС) (гемолитическая анемия Минковского—Шоффара) . . . . .	328
Наследственные гемоглобинопатии . . . . .	340
Серповидно-клеточные гемоглобинопатии . . . . .	340
Талассемии . . . . .	343
Лейкозы . . . . .	346
Хронический миелолейкоз (ХМЛ) . . . . .	369
Гистиоцитозы из клеток Лангерганса (ГКЛ) . . . . .	372
Лимфогранулематоз (ЛГМ) . . . . .	379
Геморрагические диатезы и геморрагические заболевания . . . . .	388
Наследственные коагулопатии . . . . .	393
Гемофилия . . . . .	393
Болезнь Виллебранда . . . . .	404
Тромбоцитопеническая пурпура . . . . .	409
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) . . . . .	410
Тромбоцитопатии . . . . .	419
Вазопатии . . . . .	428
Геморрагический васкулит (ГВ) . . . . .	429
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови . . . . .	439
<b>Глава 17. Эндокринные заболевания (В. Л. Лисс) . . . . .</b>	<b>449</b>
Сахарный диабет . . . . .	449
Осложнения инсулинотерапии . . . . .	469
Ожирение . . . . .	472
Болезни гипоталамо-гипофизарной системы . . . . .	479
Гипопитуитаризм (гипофизарный нанизм, гипоталамический нанизм) . . . . .	479
Несахарный диабет . . . . .	487
Болезни щитовидной железы . . . . .	490
Гипотиреоз . . . . .	490
Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) . . . . .	497
Простой зоб (эутиреоидная гиперплазия щитовидной железы, ювенильная струма) . . . . .	502
Эндемический зоб . . . . .	504
Аутоиммунный тиреоидит (хронический лимфоцитарный тиреоидит, тиреоидит Хашимото) . . . . .	507
Болезни околощитовидных желез . . . . .	509
Гипопаратиреоз . . . . .	509
Псевдогипопаратиреоз . . . . .	513
Заболевания надпочечников . . . . .	515

Хроническая недостаточность надпочечников . . . . .	515
Острая недостаточность надпочечников (ОНН) . . . . .	520
Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН, адреногенитальный синдром) . . . . .	522
Недостаточность 21-гидроксилазы . . . . .	522
Недостаточность 11-гидроксилазы . . . . .	523
Заболевания половых желез . . . . .	526
Преждевременное половое развитие . . . . .	526
Гипогонадизм . . . . .	530
Задержка полового развития . . . . .	536
Крипторхизм . . . . .	539
Нарушение половой дифференцировки (интерсексуализм) . . . . .	541
Синдром Шерешевского—Тернера . . . . .	544
Чистая дисгенезия гонад у лиц с кариотипом 46,XY . . . . .	548
Синдром Клайнфельтера . . . . .	549
Гермафродитизм . . . . .	552
<b>Глава 18. Наследственные болезни (хромосомные болезни, генные болезни)</b> (Л. В. Эрман) . . . . .	557
Хромосомные болезни . . . . .	560
Синдромы трисомий . . . . .	561
Хромосомы 21 трисомии синдром . . . . .	562
Хромосомы 13 трисомии синдром . . . . .	564
Хромосомы 18 трисомии синдром . . . . .	565
Аномалии половых хромосом . . . . .	567
Хромосомы XXУ синдром . . . . .	567
Хромосомы X моносомии синдром . . . . .	567
Синдром трисомии X . . . . .	568
Синдром 47,XYУ . . . . .	568
Хромосомы фрагильной (ломкой) X синдром . . . . .	569
Генные болезни . . . . .	571
Нарушения в метаболизме аминокислот . . . . .	572
Фенилкетонурия (ФКУ, фенилпировиноградная олигофрения) . . . . .	573
Гистидинемия . . . . .	580
Нарушения обмена триптофана . . . . .	582
Болезнь Хартнапа . . . . .	582
Синдром Кнаппа—Комровера . . . . .	583
Цистатионинурия . . . . .	583
Гомоцистинурия . . . . .	584
Цистинурия . . . . .	584
Лейциноз . . . . .	585
Алкаптонурия . . . . .	586
Цистиноз . . . . .	586

Наследственные болезни соединительной ткани (А. В. Эрман, В. Г. Арсентьев, Н. П. Шабалов) . . . . .	587
Синдром Марфана . . . . .	588
Синдром Элерса—Данлоса . . . . .	591
Несовершенный остеогенез . . . . .	594
Недифференцированная дисплазия соединительной ткани . . . . .	597
Наследственные болезни обмена углеводов . . . . .	603
Галактоземия . . . . .	603
Гликогенозы . . . . .	606
Фруктоземия . . . . .	609
Наследственные болезни обмена липидов . . . . .	611
Гликолипидозы . . . . .	611
Болезнь Гоше (глюкозилцерамидлипидоз) . . . . .	611
Инфантильный $\text{Gm}_2$ -ганглиозидоз (болезнь Тея—Сакса) . . . . .	615
Сфинголипидоз (болезнь Ниманна—Пика) . . . . .	616
Наследственные пигментные гепатозы . . . . .	617
Синдром Криглера—Найяра . . . . .	617
Синдром Жильбера—Мейленграхта . . . . .	618
Наследственные болезни накопления . . . . .	619
Мукополисахаридозы . . . . .	620
Муковисцидоз . . . . .	623
Медико-генетическое консультирование . . . . .	633
Методы массовой (просеивающей) диагностики наследственных заболеваний . . . . .	641
Генная терапия и медицина XXI века . . . . .	642
<b>Глава 19.</b> Нейроциркуляторная дисфункция (Ю. В. Середа, Н. П. Шабалов) . . . . .	645
<b>Глава 20.</b> Нарушения сна у детей (А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов) . . . . .	675
<b>Глава 21.</b> Боль и болевой синдром у детей (А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов) . . . . .	697
<b>Глава 22.</b> Острые отравления у детей (Э. К. Цыбулькин) . . . . .	717
Лечение острых отравлений . . . . .	728
<b>Глава 23.</b> Иммунодефицитные состояния . . . . .	749
Клеточные и молекулярные основы иммунного ответа . . . . .	754
Иммунитет и антенатальный онтогенез . . . . .	765
Функции HLA-системы . . . . .	768
Первичные иммунодефициты . . . . .	771
Комбинированные иммунодефициты (CID) . . . . .	777
Комбинированные иммунодефициты, связанные с другими крупными дефектами . . . . .	781
Преимущественно Т-клеточные дефекты . . . . .	783

Иммунодефициты с преимущественным дефектом синтеза антител . . . . .	784
Количественные и качественные дефекты фагоцитов . . . . .	789
Дефекты комплемента. . . . .	794
Лечение иммунодефицитов . . . . .	797
Вторичные иммунодефициты. . . . .	802
<b>Глава 24.</b> Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), ВИЧ-инфекции у детей . . . . .	820
<b>Приложение 1.</b> Противовирусные препараты . . . . .	853
<b>Приложение 2.</b> Антибиотики . . . . .	860
<b>Приложение 3.</b> Состав адаптированных смесей . . . . .	872
<b>Приложение 4.</b> Иммуностропные препараты . . . . .	875
Показания для назначения внутривенных иммуноглобулинов . . . . .	884
Показания для применения внутривенных иммуноглобулинов в России . . . . .	885
Алгоритм выбора иммуноглобулинов для внутривенного введения . . . . .	887
<b>Приложение 5.</b> Бактериофаги . . . . .	888
<b>Приложение 6.</b> Антифунгальные препараты . . . . .	890
<b>Предметный указатель.</b> . . . . .	893



## ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

---

**Врожденные пороки сердца (ВПС)** — это аномалии строения сердца и крупных сосудов, формирующиеся в период эмбрионального развития (эмбриопатии), в результате которых возникают нарушения гемодинамики, что может привести к сердечной недостаточности и дистрофическим изменениям в тканях организма. Частота ВПС в России среди новорожденных колеблется в пределах 0,7–1%. По частоте встречаемости ВПС занимают третье место после врожденных аномалий опорно-двигательного аппарата, центральной нервной системы и составляют около 10% всех врожденных аномалий.

Среди всех ВПС наиболее часто встречаются: дефект межжелудочковой перегородки (15–33%), открытый артериальный проток (6–18%), дефект межпредсердной перегородки (2,5–16%), коарктацию аорты (6–15%), тетраду Фалло (8–14%), стеноз легочной артерии (6,8–9%), транспозицию магистральных сосудов (5–7%), стеноз устья аорты (2–7%), открытый атриоventрикулярный канал (2–6%), общий артериальный ствол (1–4%).

У многих детей с ВПС имеют место сочетания различных пороков сердца. Примерно у  $\frac{1}{3}$  детей ВПС сочетаются с экстракардиальными врожденными аномалиями (опорно-двигательного аппарата, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и др.) и многочисленными стигмами дизэмбриогенеза.

### Этиология

В этиологии ВПС имеют значение три группы факторов.

1. **Первичные генетические факторы.** Наследование порока может быть обусловлено количественными и структурными *хромосомными аномалиями* (5%) или *мутациями единичного гена* (2–3,5%). Среди хромосомных аномалий, часто сочетающихся с ВПС, следует отметить трисомию 13 (синдром Патау), трисомию 18 (синдром Эдвардса), трисомию 21 (синдром Дауна), моносомию X (синдром Шерешевского—Тернера).
2. **Тератогенные факторы внешней среды** (3–5%). Формированию ВПС могут способствовать: *внутриутробные инфекции* (вирусы краснухи, цитомегаловирусы, вирусы Коксаки, вирусы гриппа и др.); использование беременной женщиной *лекарственных препаратов* (ак-

рихин, аминазин, антагонисты фолиевой кислоты, амфетамины, прогестагены, препараты лития, оральные контрацептивы и др.), употребление *алкоголя*, контакты с *токсическими веществами* (кислоты, спирты, соли, циклические соединения, тяжелые металлы и др.). Существенное значение в формировании ВПС имеют следующие факторы: *неблагоприятные экологические факторы* (ионизирующая радиация; загрязнение воздуха, воды и почвы мутагенными веществами и др.), *дефицит питания матери на ранних сроках беременности, возраст родителей* (мать младше 15 лет или старше 35 лет, отец старше 45 лет), *заболевания и состояния самой матери* (заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, метаболические нарушения, тяжелый токсикоз первой половины беременности, малые сроки гестации и др.). Тератогенные влияния факторов среды особенно опасны в период от 2–3 до 8–12 нед гестации, когда происходит первичная закладка и формирование структур сердца.

3. **Взаимодействие генетических факторов и неблагоприятных факторов внешней среды.** В подавляющем большинстве случаев (около 90%) ВПС относят к *полигенно-мультифакториально обусловленным* болезням. Риск возникновения ВПС зависит от сочетания, степени выраженности и срока воздействия всех перечисленных выше факторов.

При *генетическом консультировании* считают, что вероятность возникновения ВПС у ребенка (пробанда) при наличии ВПС у родственников 1-й степени родства составляет 50%; при наличии ВПС у родственников 2-й степени родства — 25%, при наличии ВПС у родственников 3-й степени родства — 13%. Если в семье уже есть ребенок с ВПС, то риск рождения второго ребенка с ВПС составляет 1–5%. Если в семье имеются двое детей с ВПС, то этот риск возрастает до 13–15%.

## Патогенез

Патологические изменения при ВПС многообразны и обусловлены тремя основными составляющими: 1) характером имеющихся анатомических дефектов; 2) степенью нарушения гемодинамики; 3) выраженностью и темпом дистрофических процессов в организме.

Выделяют три **фазы течения ВПС** (по К. Ф. Ширяевой).

1. **Фаза первичной адаптации** — приспособление организма ребенка к имеющимся нарушениям гемодинамики. Выраженность клинических проявлений при этом напрямую зависит от степени гемодинамических расстройств. Этот период характеризуется «аварийной»

стадий компенсаторной гиперфункции сердца, проявляющейся увеличением интенсивности функционирования структур миокарда и формированием гипертрофии миокарда. При выраженных гемодинамических нарушениях, в этой стадии процесса часто наблюдают признаки острой сердечной недостаточности. По статистике 40–70% детей с ВПС без хирургической коррекции порока погибают в первые месяцы или первый год жизни.

2. *Фаза относительной компенсации* — временное улучшение состояния ребенка, обусловленное относительно устойчивой гиперфункцией сердца и сформированной гипертрофией миокарда. Данная фаза обычно наступает после 2–3 лет жизни ребенка с ВПС, если он не погиб в первую фазу болезни, и продолжается до 12–15 лет. Однако, несмотря на временное благополучие, связанное с относительной стабильностью гемодинамики, в гипертрофированном миокарде исподволь развиваются обменные и структурные нарушения, что постепенно приводит к застойной сердечной недостаточности.
3. *Фаза декомпенсации (терминальная)* — резкое снижение компенсаторных возможностей, развитие дистрофических и дегенеративных изменений в сердце и тканях организма. Для этой фазы характерны прогрессирующая хроническая (застойная) сердечная недостаточность, кардиосклеротические изменения, расстройство микроциркуляции, склеротические изменения в органах и тканях. При естественном течении болезни данный процесс неизбежно заканчивается смертью больного.

**Легочная гипертензия** играет важную роль в патогенезе нарушений гемодинамики у детей, поскольку группа пороков сердца с *обогащением малого круга кровообращения* по частоте встречаемости (более 50–60%) значительно опережает другие ВПС. В процессе формирования легочной гипертензии также выделяют три фазы.

1. *Гиперволемическая фаза* — при выраженном артериовенозном сбросе крови (лево-правый шунт) происходит гиперволемия сосудов легких, в ответ на которую возникает незначительный защитный спазм сосудов без существенного увеличения общелегочного сопротивления и давления в легочной артерии.
2. *Смешанная фаза* — происходит защитное повышение давления в системе легочной артерии, вызванное функциональным спазмом сосудов легких. Повышенное общелегочное сопротивление кровотоку приводит к уменьшению артериовенозного сброса крови. Данное состояние еще является обратимым.

3. *Склеротическая фаза* — возникают необратимые деструктивные изменения стенок сосудов легких и стойкая легочная гипертензия, резко осложняющая течение ВПС (вторичный комплекс *Эйзенменгера*) и сопровождающаяся цианозом.

**Цианоз** чаще возникает при венозно-артериальном сбросе крови (право-левый шунт) или смешивании системного и легочного кровотока, когда венозная кровь попадает в артериальное русло и количество восстановленного гемоглобина эритроцитов увеличивается до 50 г/л. «Синие» ВПС сопровождаются гипоксемией и гипоксией. При этом часто наблюдают компенсаторную полицитемию (количество эритроцитов до  $6 \times 10^{12}/л$ ), повышение уровня гематокрита, увеличение объема циркулирующей крови и вязкости крови, метаболический ацидоз. Данные изменения создают условия для тромбообразования и нарушения микроциркуляции, что может способствовать развитию локальных расстройств гемодинамики.

### Классификация

Педиатры обычно используют классификацию ВПС, построенную по патофизиологическому принципу с разделением ВПС по характеру нарушений гемодинамики и по наличию или отсутствию цианоза (табл. 147).

Таблица 147

### Классификация врожденных пороков сердца (по S. N. Marder)

Гемодинамика	Без цианоза	С цианозом
Обогащение малого круга кровообращения	Дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток, открытый атриовентрикулярный канал, аномальный дренаж легочных вен	Транспозиция магистральных сосудов, общий артериальный ствол, главный легочный ствол, единственный желудочек сердца. Комплекс Эйзенменгера
Обеднение малого круга кровообращения	Стеноз легочной артерии	Тетрада Фалло, атрезия трехстворчатого клапана, транспозиция магистральных сосудов со стенозом легочной артерии, ложный общий артериальный ствол, болезнь Эбштейна
Препятствие кровотоку в большом круге кровообращения	Стеноз устья аорты, коарктация аорты	—
Без нарушений гемодинамики	Декстрокardia, аномалии положения дуги аорты и ее ветвей, небольшой дефект межжелудочковой перегородки в мышечной части (болезнь Толочинова—Роже)	—

В развернутом клиническом диагнозе, кроме нозологической формы ВПС, целесообразно отметить фазу течения порока, степень недостаточности кровообращения, наличие легочной гипертензии и других осложнений.

### **Клиническая картина**

Клиническая картина ВПС весьма разнообразна и индивидуальна. Она зависит как от характера морфологических и гемодинамических нарушений, так и от компенсаторных возможностей и реактивности конкретного организма. Поэтому даже точный диагноз ВПС далеко не всегда определяет прогноз заболевания.

### **Диагноз**

Педиатр обязан:

- 1) заподозрить у ребенка наличие ВПС;
- 2) оценить характер и степень гемодинамических нарушений;
- 3) предположить анатомический вариант порока;
- 4) уточнить фазу течения порока;
- 5) выявить имеющиеся осложнения;
- 6) своевременно направить больного в кардиохирургический стационар для углубленного обследования, включающего магнитно-резонансную томографию и катетеризацию сердца и сосудов.

*Предполагать наличие ВПС у ребенка следует:*

- при резком ухудшении его состояния;
- при внезапном появлении признаков сердечной или дыхательной недостаточности;
- при появлении цианоза;
- при выявлении шума сердца, особенно — органического характера;
- при обнаружении признаков гипертрофии камер сердца на ЭКГ.

При подозрении на ВПС необходимо провести ультразвуковое исследование сердца и крупных сосудов (эхокардиографию), рентгенографию органов грудной клетки и консультацию детского кардиолога.

При наличии осложнений комплекс обследования может быть расширен. Для дифференциального диагноза кардиогенного цианоза и цианоза при других, чаще легочных, заболеваниях используют гипероксический тест (табл. 148).

**Гипероксический тест при выраженном цианозе кожи  
(по Мазурину А. В., Воронцову И. М., 1999)**

Параметры	Сердечные заболевания		Легочные заболевания	
	Дыхание воздухом	Дыхание 100% O <sub>2</sub>	Дыхание воздухом	Дыхание 100% O <sub>2</sub>
Цианоз кожи	Есть	Есть	Есть	Исчезает
SAT, %	60	62	60	99
PO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	35	38	35	120

*Примечание:* SAT — насыщение гемоглобина кислородом.

**Лечение.** Общие принципы лечения ВПС включают три направления.

1. *Оказание неотложной помощи при ухудшении состояния больного* — лечение острой и хронической сердечной недостаточности, гипоксемических приступов и др.
2. *Лечение осложнений и сопутствующих заболеваний* — гипоксических поражений различных органов, коагулопатий, склеротических изменений, нарушений ритма и проводимости сердца, инфекционного эндокардита, очагов инфекции и др.
3. *Своевременное хирургическое лечение.* Показания к оперативному лечению ВПС, объем и способ хирургического вмешательства определяет кардиохирург.

**ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА С ОБОГАЩЕНИЕМ  
МАЛОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ  
И АРТЕРИОВЕНОЗНЫМ СБРОСОМ КРОВИ**

Для этой группы ВПС характерны сходные нарушения, заключающиеся в следующем:

- 1) возникают гиперволемиа и гипертензия малого круга кровообращения;
- 2) происходит умеренное обеднение большого круга кровообращения;
- 3) быстро формируется гипертрофия правых отделов сердца и относительно рано развивается сердечная недостаточность;
- 4) дети, имеющие эти пороки, часто болеют затяжными бронхитами и пневмониями;
- 5) в фазе декомпенсации может возникать вторичный цианоз, вызванный изменением направления сброса крови — право-левым шунтом (*комплекс Эйзенменгера*).

## Открытый артериальный проток (ОАП)

**Открытый артериальный проток** (ductus arteriosus, боталлов проток, рис. 60) — сосуд, соединяющий начальную часть нисходящей аорты (приблизительно на уровне левой подключичной артерии) с легочной артерией в области ее бифуркации.

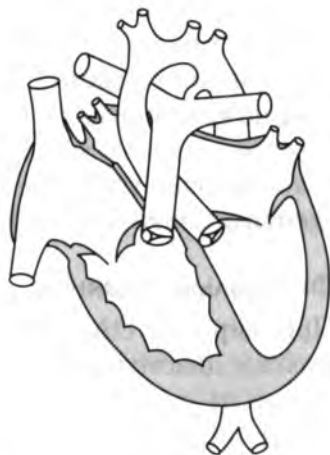
У здорового ребенка спазм артериального протока возникает в первые часы жизни из-за повышения концентрации кислорода в крови, изменения градиента давления в самом протоке, снижения синтеза простагландинов  $E_2$  и  $I_2$ , обладающих свойствами дуктодилататоров. Облитерация протока (вследствие деструкции эндотелия и пролиферации слоев под интимой) у 95% детей происходит к 5–8 нед жизни. У недоношенных детей можно наблюдать более позднее закрытие протока.

Наличие у ребенка персистирующего артериального протока после завершения периода новорожденности (более 1 мес жизни) следует рассматривать как ВПС.

ОАП в 2 раза чаще встречаются у девочек. У 5–10% детей ОАП сочетается с другими ВПС (дефект межжелудочковой перегородки, коарктация аорты, стеноз легочной артерии, стеноз устья аорты, тетрада Фалло и др.) и нередко выполняет функцию компенсирующего сообщения.

### Гемодинамика

Сброс крови слева направо (артериовенозный) как в систолу, так и в диастолу обусловлен разницей давления в аорте и легочной артерии и происходит до тех пор, пока легочное сосудистое сопротивление ниже системного. Шунтирование крови приводит к переполнению малого круга кровообращения и перегрузке левых камер сердца. Степень увеличения левого предсердия и левого желудочка находится в прямой зависимости от диаметра ОАП, объема сброса крови через проток и величины легочного и системного сосудистого сопротивления. По мере развития легочной гипертензии происходит увеличение правых камер сердца. Если легочное сосудистое сопротивление превышает системное, то возникает право-левый сброс крови (*комплекс Эйзенменгера*).



**Рис. 60.** Схема сердца с открытым артериальным протоком.

(Все рисунки, представленные в данной главе, из монографии: Мутафьян О. А. «Врожденные пороки сердца у детей», СПб., 2002).

## Клиническая картина и диагностика

У детей с малыми размерами ОАП клинические проявления могут отсутствовать. При широком ОАП и значительном сбросе крови слева направо происходит отставание ребенка в физическом развитии, часто возникают затяжные инфекции дыхательных путей (бронхиты и пневмонии), отмечаются бледность, слабость, повышенная утомляемость, может развиться застойная сердечная недостаточность. Клинические проявления могут возникнуть уже в первые дни и месяцы жизни (фаза первичной адаптации), но чаще признаки ОАП выявляют во второй половине первого года или на втором-третьем году жизни ребенка. У детей старшего возраста при высокой легочной гипертензии и изменении направления сброса крови появляются одышка в покое и цианоз (фаза декомпенсации).

## Физикальные данные

При широком ОАП отмечают высокий частый пульс, возникающий в результате диастолического оттока крови из аорты, и высокое пульсовое давление за счет снижения диастолического артериального давления. Можно определить систолическое дрожание на основании сердца. Верхушечный толчок ярко выражен, разлитой, смещен книзу. Границы сердца на ранних этапах расширяются влево и вверх, а затем — и вправо. Характерны расщепление II тона и акцент его легочного компонента на легочной артерии, усиливающийся при увеличении легочной гипертензии.

Наиболее типичным симптомом ОАП является грубый систолодиастолический («машинный») шум во втором межреберье слева от грудины, проводящийся на верхушку сердца, сосуды шеи, аорту и межлопаточное пространство. При нарастании легочной гипертензии шум ослабевает (сначала за счет диастолического, а потом — и систолического компонента) и может полностью исчезнуть. В этом случае повторное появление шума, сопровождающееся одышкой и цианозом, свидетельствует об изменении направления сброса крови (*комплекс Эйзенменгера*).

Кроме основного шума, при расширении левых полостей сердца может появиться систолический шум относительной недостаточности митрального клапана и, реже, диастолический шум стеноза митрального клапана. При расширении ствола легочной артерии (вследствие высокой легочной гипертензии) выслушивают диастолический шум относительной недостаточности клапана легочной артерии.

## Электрокардиография

При широком ОАП на ранних этапах отмечают отклонение электрической оси сердца влево, умеренно выраженные признаки гипертрофии левого предсердия и левого желудочка. В дальнейшем, по мере нарастания



легочной гипертензии, электрическая ось сердца постепенно отклоняется вправо. В поздних стадиях выявляют признаки комбинированной гипертрофии обоих желудочков и предсердий, метаболических нарушений в миокарде, различные нарушения сердечного ритма и проводимости.

### **Эхокардиография**

При доплер-эхокардиографическом исследовании можно визуализировать патологический поток крови в области бифуркации легочного ствола. В редких случаях выявляют сам ОАП в виде эхосвободного пространства между нисходящей аортой и легочной артерией. Кроме этого, могут быть выявлены признаки объемной перегрузки левого желудочка, в поздних стадиях — правых отделов сердца, а также признаки легочной гипертензии.

### **Рентгенография**

В ранних стадиях выявляют усиление легочного сосудистого рисунка, увеличение поперечника сердца за счет левого желудочка и сглаженность талии за счет увеличения размеров левого предсердия. В поздних стадиях (при легочной гипертензии) определяют обеднение периферического рисунка, выбухание ствола легочной артерии и кардиомегалию из-за увеличения левых и правых отделов сердца.

### **Дифференциальный диагноз**

ОАП дифференцируют с дефектом межжелудочковой перегородки, неполной атриовентрикулярной коммуникацией, дефектом аортолегочной перегородки.

### **Течение, осложнения, прогноз**

Широкие ОАП практически никогда не закрываются. При естественном течении ОАП средняя продолжительность жизни больных составляет 20–25 лет и зависит от величины дефекта и возникающих осложнений. Основными причинами смерти являются сердечная недостаточность, легочная гипертензия или осложнения ОАП инфекционным эндокардитом (эндартериит артериального протока), аневризмой аорты, реже — легочной артерии.

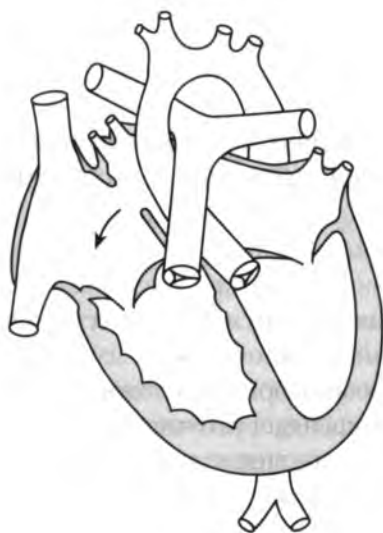
### **Лечение**

У новорожденных первых двух недель жизни, при отсутствии сопутствующих ВПС, в патогенезе которых ОАП выполняет функцию компенсирующего сообщения, рекомендуют метод *медикаментозной облитерации протока*. Используют индометацин (ингибитор простагландинов  $E_2$  и  $I_2$ ) внутривенно, 0,1–0,2 мг/кг массы тела, 1–2 раза в сутки через 12 ч, в течение 1–3 дней. Данный метод применяют с осторожностью, так как он имеет

многочисленные противопоказания и осложнения. В последние годы вместо индометацина рекомендуют использовать ибупрофен. Показанием для *хирургической операции* является факт установления наличия ОАП у ребенка после 8–12 нед жизни, так как возможность спонтанного закрытия протока уже минимальна, а существование даже небольшого дефекта может вызвать вторичные осложнения. При небольшом ОАП оптимальный для операции возраст составляет 2–5 лет. При большом ОАП, протекающем с недостаточностью кровообращения, осуществляют срочное оперативное вмешательство. При наличии высокой, склеротической легочной гипертензии хирургическая коррекция порока противопоказана.

### Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)

**Дефект межпредсердной перегородки** (рис. 61) — постоянное сообщение между двумя предсердиями, явившееся результатом патологического развития вторичной межпредсердной перегородки (*ostium secundum*) или первичной межпредсердной перегородки и эндокардиальных валиков (*ostium primum*).



**Рис. 61.** Схема сердца с вторичным дефектом межпредсердной перегородки (стрелкой указано направление шунта).

Дефект может локализоваться в различных областях межпредсердной перегородки (МПП). Значительно чаще встречаются *вторичный ДМПП* (*ostium secundum*), который обычно расположен в средней трети МПП (в области овального отверстия, центральный вторичный ДМПП), реже — в области впадения верхней полой вены (высокий вторичный ДМПП), в области впадения нижней полой вены (низкий вторичный ДМПП). *Первичный ДМПП* (*ostium primum*) локализуется в нижней трети МПП и часто сочетается с аномалиями атриовентрикулярных клапанов и канала (см. Открытый атриовентрикулярный канал). Без хирургической коррекции дети с первичным ДМПП погибают в младенческом возрасте.

ДМПП могут быть комбинированными (первичный и вторичный), единичными и множественными, мелкими и крупными (вплоть до полного отсутствия МПП) и сочетаться с другими ВПС (пентада и триада Фалло, аномалия Эбштейна, транспозиция магистральных сосудов и др.). Вторич-

ный ДМПП необходимо отличать от *незаращения овального отверстия*, которое не является ВПС и при котором не возникает гемодинамических нарушений. Незаращение овального отверстия обнаруживают почти у 50% здоровых детей в возрасте 5 лет и у 10–25% здоровых взрослых.

### **Гемодинамика**

При вторичном ДМПП сброс крови слева направо происходит на уровне предсердий. Увеличивается кровоток через трехстворчатый клапан и клапан легочной артерии, что приводит к гиперволемии в малом круге кровообращения, перегрузке и дилатации правого предсердия, а затем и правого желудочка.

У детей гемодинамические нарушения прогрессируют медленно за счет высоких резервных возможностей правого желудочка и повышенного легочного сосудистого сопротивления, обуславливающих относительно небольшой сброс крови. С возрастом темп прогрессирования гемодинамических нарушений возрастает. При вторичном ДМПП легочная гипертензия развивается значительно реже, чем при других пороках из данной группы. Быстрое нарастание гемодинамических расстройств можно наблюдать при сочетании вторичного ДМПП с частичным аномальным дренажем легочных вен.

### **Клиническая картина и диагностика**

Первичный ДМПП обычно выявляют в периоде новорожденности. Порок протекает тяжело, с выраженной сердечной недостаточностью и, нередко, с цианозом (см. Открытый атриовентрикулярный канал).

Вторичный ДМПП в детском возрасте часто клинически не проявляется. Дети многократно переносят острые респираторные заболевания, жалуются на повышенную утомляемость, одышку при физической нагрузке. Отставание в физическом развитии и деформацию грудной клетки встречаются редко. Клинические проявления возникают по мере взросления ребенка. Поэтому порок нередко диагностируют у детей старшего возраста.

### **Физикальные данные**

При вторичном ДМПП можно выявить пульсацию правого желудочка, расширение границ сердца вправо за счет увеличения правого предсердия, реже — влево за счет правого желудочка. На легочной артерии II тон, как правило, усилен и расщеплен.

Во втором–третьем межреберье слева от грудины характерно наличие негрубого систолического шума, обусловленного относительным стенозом клапана легочной артерии. В дальнейшем, при расширении ствола легочной артерии, здесь же можно выслушать короткий мезодиастолический

шум недостаточности клапана легочной артерии. Мезодиастолический «скребущий» шум справа у рукоятки грудины является следствием увеличенного кровотока через трехстворчатый клапан.

### **Электрокардиография**

Характерны отклонение электрической оси сердца вправо (более  $+90^\circ$ ), признаки гипертрофии правого предсердия и метаболических нарушений в миокарде, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Реже встречаются признаки гипертрофии правого желудочка, стойкую атриовентрикулярную блокаду I степени.

### **Эхокардиография**

Прямым признаком вторичного ДМПП следует считать перерыв эхо-сигнала и наличие свободных краев дефекта в дистальной от атриовентрикулярных клапанов части МПП. Косвенные признаки — артериовенозный сброс крови на уровне предсердий, увеличение правых отделов сердца и признаки их перегрузки, увеличение скоростных показателей потока крови, проходящего через клапан легочной артерии.

### **Рентгенография**

У большинства больных легочный рисунок усилен и обогащен за счет артериального компонента. При выраженном сбросе крови можно выявить увеличение правых отделов сердца и расширение ствола легочной артерии.

### **Дифференциальный диагноз**

Вторичный ДМПП дифференцируют с дефектом межжелудочковой перегородки, открытым артериальным протоком, аномальным дренажом легочных вен, атриовентрикулярной коммуникацией, изолированным стенозом легочной артерии.

### **Течение, осложнения, прогноз**

Возможно спонтанное закрытие дефекта в течение первых 5 лет жизни. Больные с вторичными ДМПП и умеренным сбросом крови ощущают себя относительно здоровыми до 20–30 лет. В дальнейшем без хирургической коррекции заболевание быстро прогрессирует и большинство больных погибает в возрасте до 40–50 лет от сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма и проводимости, реже — легочной гипертензии.

### **Лечение**

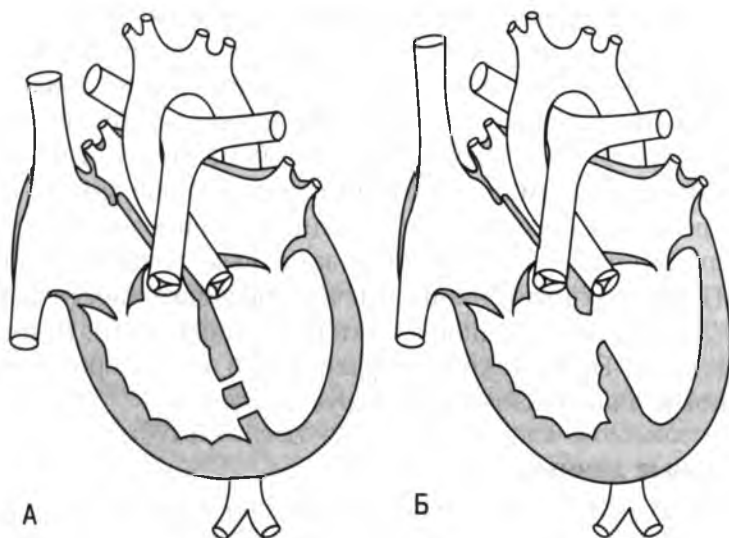
При вторичном ДМПП оперативное лечение не проводят больным в «бессимптомной» стадии болезни, когда признаками порока являются лишь аускультативная и эхокардиографическая симптоматика. Больным с выраженной клинической картиной оперативную коррекцию порока осу-

шествуют в возрасте 5–10 лет, если консервативная терапия оказывает положительный эффект и позволяет поддерживать фазу компенсации ВПС. Больным в терминальной стадии заболевания, с выраженной легочной гипертензией и венозно-артериальным сбросом крови хирургическое лечение противопоказано.

### Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)

*Дефект межжелудочковой перегородки* (рис. 62) — постоянное сообщение левого и правого желудочков через аномальное отверстие в недоразвившейся межжелудочковой перегородке.

Дефекты могут располагаться в различных отделах межжелудочковой перегородки (МЖП), иметь разную форму и размеры, быть единичными



**Рис. 62.** Схема сердца с дефектом межжелудочковой перегородки.  
А — ДМЖП в мышечной части; Б — ДМЖП в мембранозной части.

и множественными. Принципиально выделять две формы ДМЖП: 1) *высокий дефект в мембранозной части МЖП* или *крупный дефект в мышечной части МЖП*, приводящие к выраженным гемодинамическим нарушениям; 2) *мелкий дефект в мышечной части МЖП* (рестриктивный, *болезнь Толочилова—Роже*), как правило, не влияющий на гемодинамику, спонтанно закрывающийся в процессе роста и развития сердца. ДМЖП могут сочетаться с другими ВПС — дефектом межпредсердной перегородки, открытым артериальным протоком, коарктацией аорты, стенозом устья аорты, аномалиями атриовентрикулярных клапанов и др.

## Гемодинамика

Гемодинамические нарушения при высоком и крупном ДМЖП развиваются быстро из-за выраженного сброса крови слева направо. Этот сброс сохраняется до тех пор, пока на фоне гиперволемии в малом круге кровообращения легочное сосудистое сопротивление остается ниже системного. Размеры левых отделов сердца прямо пропорциональны величине лево-правого сброса. Увеличение правого желудочка происходит при возрастании легочного сосудистого сопротивления. Если формируется легочная гипертензия с необратимыми изменениями легочных сосудов и легочное сосудистое сопротивление превосходит системное, то возникает право-лево́й сброс крови (*комплекс Эйзенменгера*).

## Клиническая картина и диагностика

Клиническая симптоматика при ДМЖП зависит от величины и направления сброса крови через дефект. При небольшом ДМЖП, обычно расположенном в мышечной части МЖП, клинические проявления могут отсутствовать, либо проявляться лишь грубым систолическим шумом, вызывающим тревогу у врачей («много шума из ничего»). При крупных ДМЖП со значительным лево-правым сбросом крови можно наблюдать отставание ребенка в физическом развитии (особенно в раннем возрасте), частые респираторные заболевания с затяжным течением (бронхиты и пневмонии), признаки застойной сердечной недостаточности, раннее формирование деформации грудной клетки (сердечный горб). При возникновении комплекса Эйзенменгера (право-лево́й сброс крови) выявляют одышку в покое и при физической нагрузке, цианоз.

## Физикальные данные

При крупных ДМЖП определяют разлитой сердечный толчок и систолическое дрожание у рукоятки грудины, расширение границ сердца вправо, вверх и влево, умеренное снижение систолического артериального давления, усиление и расщепление II тона на легочной артерии. Характерным признаком является грубый интенсивный пансистолический шум «опоясывающего» характера, который максимально выражен в третьем–четвертом межреберьях слева от грудины.

Иногда можно выслушать и мезодиастолический шум, вызванный относительным митральным стенозом. По мере увеличения легочного сосудистого сопротивления мезодиастолический шум исчезает, систолический шум становится короче (вплоть до полного исчезновения), а легочный компонент II тона — интенсивнее.

При развитии *комплекса Эйзенменгера* появляются короткий систолический шум (право-лево́й сброс), диастолический шум относительной не-

достаточности клапана легочной артерии (расширение ствола легочной артерии). В легких нередко можно выявить незвучные мелкопузырчатые хрипы (больше слева) застойного характера.

### **Электрокардиография**

Изменения при крупных ДМЖП переменны. На ранних этапах электрическая ось сердца умеренно отклоняется влево, а затем — вправо. Можно выявить признаки гипертрофии левых и правых отделов сердца, метаболических нарушений в миокарде, нарушений ритма и проводимости. В поздних стадиях доминируют признаки гипертрофии правого желудочка.

### **Эхокардиография**

Прямым признаком является визуализация ДМЖП (перерыв эхосигнала). Допплер-эхокардиография позволяет определить объем и направление сброса крови; наличие и градиент давления регургитации потоков крови на трехстворчатом клапане и клапане легочной артерии, что отражает наличие и уровень легочной гипертензии. Косвенные признаки (изменение размеров полостей сердца и их стенок, признаки объемной перегрузки) свидетельствуют о выраженности гемодинамических нарушений.

### **Рентгенография**

Отмечают значительное усиление сосудистого рисунка легких за счет артериального компонента, умеренное расширение легочной артерии, увеличение размеров сердца в поперечнике за счет правых и левых отделов. В склеротической стадии легочной гипертензии — обеднение сосудистого рисунка, резкое выбухание легочной артерии, значительное расширение корней легких.

### **Дифференциальный диагноз**

ДМЖП дифференцируют с первичным дефектом межпредсердной перегородки, атриовентрикулярной коммуникацией, иногда с открытым артериальным протоком и дефектом аортолегочной перегородки.

### **Течение, осложнения, прогноз**

Дефекты малых и средних размеров, особенно расположенные в мышечной части МЖП, могут спонтанно закрываться за счет роста мышечной ткани либо прикрытия тканями трехстворчатого или аортального клапанов. Крупные ДМЖП с большим сбросом крови слева направо неизбежно осложняются *комплексом Эйзенменгера*. При естественном течении порока 50–80% больных погибают в возрасте до одного года (большинство из них — до 6-го месяца жизни), а средняя продолжительность остальных

больных составляет 25 лет. У 7% больных с ДМЖП возможна трансформация порока во «вторичную тетраду Фалло». При локализации дефекта в задней части МЖП под перегородочной створкой трехстворчатого клапана высокоскоростной поток крови оказывает травмирующее действие и формирует подклапанный стеноз легочной артерии. В результате этого происходит разгрузка малого круга кровообращения, но резко повышается давление в правом желудочке и возникает право-левый сброс крови, обеспечивающий переход порока в категорию «синих» ВПС.

Другими осложнениями ДМЖП являются: сердечная недостаточность, застойно-бактериальные бронхолегочные заболевания, дистрофия, инфекционный эндокардит, тромбоэмболия, нарушения ритма и проводимости сердца.

### Лечение

При малых (рестриктивных) ДМЖП без гемодинамических нарушений оперативного лечения не проводят, но постоянно наблюдают за больным с целью раннего выявления возможных вторичных осложнений. При крупных ДМЖП (с выраженным сбросом крови слева направо) оперативное лечение назначают в зависимости от выраженности расстройств гемодинамики и эффективности консервативной терапии.

Оптимальным для операции является возраст больного от 3 лет и старше. Однако в большинстве случаев больных детей приходится оперировать в грудном возрасте, чтобы избежать вторичных осложнений. Оперативное лечение противопоказано при склеротической стадии легочной гипертензии.

### Открытый атриовентрикулярный канал (АВК)

**Открытый атриовентрикулярный канал (атриовентрикулярная коммуникация, рис. 63)** — ВПС, при котором существует аномальное сообщение между желудочками и предсердиями через общий атриовентрикулярный канал, возникающий вследствие дефекта развития эндокардиальных валиков.

Выделяют: 1) *полностью открытый атриовентрикулярный канал* (ПАВК) — крупный первичный ДМПП, высокий (мембранозный) ДМЖП, расщепление створок митрального и трехстворчатого клапанов, общее центральное атриовентрикулярное отверстие, прикрывающееся клапаном, состоящим из оставшихся нерасщепленных створок; 2) *частично открытый (неполный) атриовентрикулярный канал* (НАВК) — крупный первичный ДМПП, расщепление створки митрального клапана (значительно



реже — трехстворчатого клапана или обоих клапанов). ПАВК составляет до 30% всех случаев АВК и часто сочетается с синдромом Дауна. НАВК — 70% всех типов АВК — чаще (3:1) выявляют у девочек.

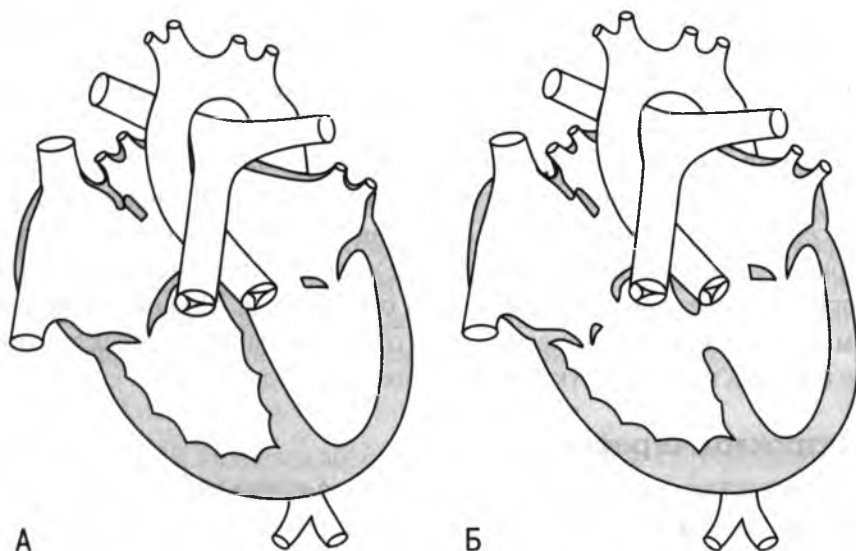


Рис. 63. Схема сердца с открытым атриовентрикулярным каналом.  
А — неполная форма АВК; Б — полная форма АВК.

### Гемодинамика

При ПАВК артериовенозный сброс крови происходит на уровне предсердий и желудочков, а также — через дефектный атриовентрикулярный клапан в левое предсердие. Возникает объемная перегрузка и дилатация обоих предсердий и правого желудочка. Давление между правыми и левыми камерами сердца быстро выравнивается. Также быстро развивается легочная гипертензия, переходящая в *комплекс Эйзенменгера*. При НАВК артериовенозный сброс крови в правое предсердие и в диастолу (из левого предсердия), и в систолу (из перегруженного митральной регургитацией крови левого предсердия) быстро приводит к его дилатации. Легочная гипертензия развивается медленно и, как правило, не достигает таких высоких степеней, как при ПАВК.

### Клиническая картина и диагностика

Клиническая картина АВК идентична клинике высокого ДМЖП с относительно быстрым темпом нарастания клинической симптоматики. Для больных характерна выраженная бледность кожи, обусловленная синдромом «обкрадывания» большого круга кровообращения.

### **Физикальные данные**

При ПАВК характерным признаком является грубый интенсивный пансистолический шум «опоясывающего» характера, который максимально выражен в третьем–четвертом межреберьях слева от грудины (ДМЖП). Иногда можно выявить систолический шум изгнания во втором–третьем межреберьях слева от грудины, обусловленный относительным стенозом клапана легочной артерии.

Для НАВК характерны два различных по локализации систолических шума: 1) шум митральной недостаточности средней интенсивности у верхушки сердца, иррадиирующий в левую аксиллярную область и вдоль левого края грудины к основанию сердца; 2) менее интенсивный шум ДМПП во втором–третьем межреберьях слева от грудины. Можно также выслушать мягкий мезодиастолический шум относительного стеноза трехстворчатого клапана в точке Боткина и у рукоятки грудины.

### **Электрокардиография**

Электрическая ось сердца резко отклонена влево (при ПАВК до  $-160^\circ$ , при НАВК до  $-60^\circ$ ) за счет блокады передневерхней ветви левой ножки пучка Гиса. Выявляют признаки гипертрофии правых и левых отделов сердца. В поздних стадиях ВПС доминирует гипертрофия правого желудочка. Часто обнаруживают атриовентрикулярные блокады 1–2-й степени, нарушения сердечного ритма.

### **Эхокардиография**

При ПАВК в апикальной четырехкамерной проекции определяют наличие дефекта в нижней части межпредсердной перегородки и в верхней части межжелудочковой перегородки, щели между митральным и трехстворчатым клапанами, дилатации правого желудочка и предсердий.

Допплер-эхокардиография позволяет выявить смешивание потоков крови в предсердиях и желудочках, регургитацию на уровне атриовентрикулярных клапанов. При НАВК визуализируют дефект в нижней части межпредсердной перегородки, расщепление переднемедиальной створки митрального клапана с регургитацией потока крови, дилатацию правых камер сердца.

### **Рентгенография**

Отмечают усиление легочного рисунка (по артериальному и по венозному руслу), кардиомегалию за счет увеличения всех отделов сердца, сглаженность талии сердца, расширение и выбухание ствола легочной артерии. На поздних стадиях — обеднение сосудистого рисунка легких.

### **Дифференциальный диагноз**

АВК дифференцируют с дефектом межжелудочковой перегородки, открытым артериальным протоком, дилатационной кардиомиопатией, врожденной митральной недостаточностью.

### **Течение, осложнения, прогноз**

ПАВК протекает злокачественно с развитием тяжелой, рефрактерной к терапии тотальной сердечной недостаточности и ранним необратимым поражением сосудов легких. Большинство больных погибает в течение первых 4–12 мес жизни, а к пятому году — практически все. При НАВК с умеренной выраженностью аномалий средняя продолжительность жизни больных составляет 20–25 лет; при выраженных изменениях — значительно меньше. Для данного ВПС не характерно раннее развитие высокой легочной гипертензии, но часто порок осложняется инфекционным эндокардитом.

### **Лечение**

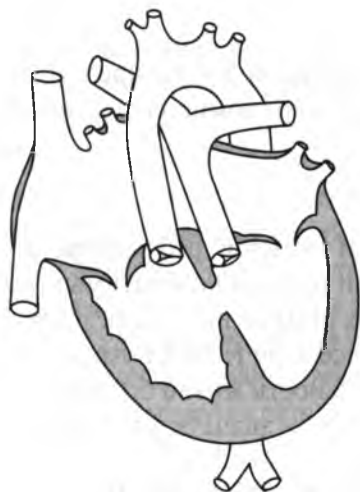
Наличие ПАВК является абсолютным показанием к проведению хирургического лечения. Летальность даже при ранней хирургической коррекции данного порока высока и составляет 20–40%. При НАВК показаниями для оперативного лечения являются нарастающая тяжелая дистрофия и не купирующаяся медикаментозно недостаточность кровообращения. Даже при относительно благополучном течении порока, операцию проводят детям дошкольного или раннего школьного возраста из-за опасности наложения инфекционного эндокардита.

## **ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА С ОБОГАЩЕНИЕМ МАЛОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ И ВЕНОЗНО-АРТЕРИАЛЬНЫМ СБРОСОМ КРОВИ**

Для этой группы ВПС характерны сходные нарушения, заключающиеся в следующем: 1) возникают гиперволемиа и гипертензия малого круга кровообращения; 2) рано возникает цианоз различной степени выраженности; 3) быстро формируется гипертрофия правых и левых отделов сердца и рано развивается сердечная недостаточность; 4) выраженная гипоксемия приводит к ускоренному развитию дистрофических изменений в тканях.

### **Транспозиция магистральных сосудов (ТМС)**

*Транспозиция магистральных сосудов* (рис. 64) — ВПС, при котором аорта отходит от правого желудочка, а легочная артерия — от левого; при этом атриовентрикулярные клапаны и желудочки сердца сформированы правильно. Без компенсирующих коммуникаций (дефект межжелудочко-



**Рис. 64.** Схематическое изображение сердца и транспозиции основных артериальных стволов с ДМЖП.

вой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток) в постнатальном периоде порок несовместим с жизнью. ТМС чаще встречаются у мальчиков.

### Гемодинамика

При ТМС большой и малый круги кровообращения полностью разделены и функционируют параллельно. Минимально адекватное кровообращение зависит лишь от наличия существующих сообщений между обоими кругами кровообращения.

После рождения увеличение давления в аорте и снижение его в легочной артерии приводит к аорто-легочному сбросу крови через функционирующий артериальный проток и возрастанию легочного кровотока.

При открытом овальном отверстии в зависимости от фаз работы сердца поочередно происходит венозно-артериальное и артериовенозное шунтирование, что способствует поддержанию минимального газообмена.

### Клиническая картина и диагностика

У детей с ТМС с рождения наблюдают выраженный разлитой цианоз, не купирующийся при оксигенотерапии, одышку, частые респираторные заболевания, отставание в физическом развитии, полицитемию и гипергемоглобинемию. Выраженная недостаточность кровообращения формируется уже с первых месяцев жизни и протекает по бивентрикулярному типу. Быстро развивается легочная гипертензия. Иногда возникают тяжелые гипоксемические кризы.

### Физикальные данные

Границы сердца расширены в поперечнике (главным образом за счет дилатации правого желудочка) и реже — вверх. Определяют акцент и расщепление II тона на легочной артерии. Гамма шумов разнообразна и зависит от характера существующих компенсирующих коммуникаций и сопутствующих ВПС.

### Электрокардиография

Электрическая ось сердца отклонена вправо. С первого месяца жизни выявляют признаки гипертрофии правых отделов сердца. В дальнейшем могут появиться и признаки гипертрофии левого желудочка.

## **Эхокардиография**

Позволяет установить пространственное расположение аорты и легочной артерии, их отношение к желудочкам и сопутствующие дефекты. В продольном сечении визуализируется параллельная ориентация выводных трактов обоих желудочков и обоих магистральных сосудов, при этом легочная артерия не огибает аорту и отходит от левого желудочка. В поперечном сечении аорта располагается спереди и справа (D-транспозиция) или спереди и слева (L-транспозиция), а легочная артерия — сзади.

## **Рентгенография**

Характерными признаками являются: усиление легочного сосудистого рисунка по артериальному типу; форма тени сердца напоминает яйцо, лежащее на боку (на поздних этапах тень сердца шаровидная); узкий сосудистый пучок в прямой проекции и расширенный — в боковой.

## **Дифференциальный диагноз**

ТМС дифференцируют с тетрадой Фалло, общим артериальным стволом, единственным желудочком сердца, синдромом гипоплазии левых отделов сердца, аномалией Эбштейна.

## **Течение, осложнения, прогноз**

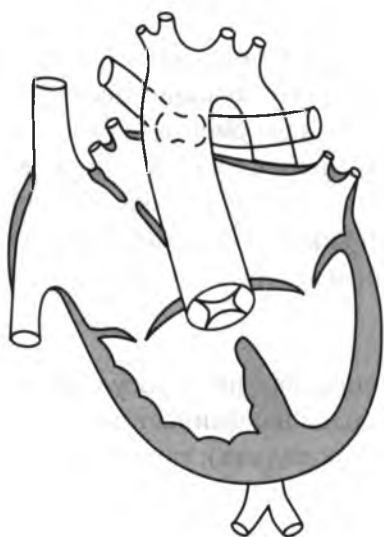
При естественном течении ТМС большинство больных погибают в первые 3–6 мес жизни. Максимальная длительность жизни больных составляет 4–5 лет. Основными причинами смерти являются сердечная недостаточность, тяжелые гипоксия и ацидоз, застойно-бактериальные бронхолегочные заболевания.

## **Лечение**

Ранняя хирургическая коррекция порока является единственным способом спасения больного.

## **Общий артериальный ствол (ОАС)**

*Общий артериальный ствол* (рис. 65) — ВПС, при котором от двух желудочков отходит единый (не разделившийся) крупный сосуд (трункус), обеспечивающий системное, легочное и коронарное кровообращение, имеется крупный высокий дефект межжелудочковой перегородки, а легочные артерии отходят от восходящей части этого сосуда. ОАС часто сочетается с другими ВПС — коарктацией аорты, полным аномальным дренажем легочных вен, правосторонней дугой аорты, отсутствием артериаль-



**Рис. 65.** Схема сердца с общим артериальным стволом с ДМЖП и ДМПП.

ного протока, единым желудочком сердца, открытым атриовентрикулярным каналом и др.

### **Гемодинамика**

Притекающие к сердцу потоки артериальной и венозной крови смешиваются и выбрасываются в общий артериальный ствол. Сразу же после рождения ребенка давление в аорте и легочных артериях становится одинаковым, развивается гиперволемиа сосудов малого круга кровообращения и формируется быстро прогрессирующая легочная гипертензия.

### **Клиническая картина и диагностика**

С первых дней жизни у больных быстро нарастает одышка. Рано развивается сердечная недостаточность. Цианоз выражен умеренно и, как правило, усиливается при кормлении или крике. Дети отстают в физическом развитии, малоподвижны, раздражительны. Можно выявить признаки хронической гипоксемии (деформации дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек»).

### **Физикальные данные**

Характерно наличие резко выраженного акцента II тона во втором–третьем межреберьях без его расщепления. В третьем–четвертом межреберьях слева от грудины выслушивают грубый систолический шум, вероятно связанный с наличием дефекта межжелудочковой перегородки. Там же и на верхушке сердца можно выслушать короткий мезодиастолический шум относительного митрального стеноза и нежный протодиастолический шум недостаточности клапана трункуса (ближе к грудины).

### **Электрокардиография**

Электрическая ось сердца расположена нормально или отклонена вправо. Чаще выявляют признаки гипертрофии правого желудочка, реже — правого и левого желудочков одновременно.

### **Эхокардиография**

В продольном сечении по длинной оси левого желудочка визуализируют высокий дефект межжелудочковой перегородки и отходящий от сердца широкий единый магистральный сосуд, «сидящий верхом» на перегородке.

ке. В проекции по короткой оси на уровне магистральных сосудов виден один большой магистральный сосуд. В супрастернальной позиции определяют место отхождения легочных артерий от трункуса.

### **Рентгенография**

Легочный рисунок обогащен, усилен, а в поздних стадиях — обедняется на периферии. Тень сердца имеет шаровидную форму. Сосудистый пучок резко расширен. Имеется западение контура легочной артерии. Аорта часто выбухает вправо.

### **Дифференциальный диагноз**

ОАС дифференцируют с большим дефектом аортолегочной перегородки, крупным дефектом межжелудочковой перегородки, тетрадой Фалло, транспозицией магистральных сосудов.

### **Течение, осложнения, прогноз**

Течение ОАС с первых дней жизни ребенка тяжелое или критическое. 60–70% больных погибают в течение первых 6 мес жизни, 80–90% — первого года жизни. Основной причиной смерти является тяжелая сердечная недостаточность, рефрактерная к терапии.

### **Лечение**

Больным с ОАС назначают оперативное лечение в раннем возрасте.

## **ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА С ОБЕДНЕНИЕМ МАЛОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ**

Для этой группы ВПС характерны сходные нарушения, заключающиеся в следующем: 1) гиповолемия в сосудах малого круга кровообращения; 2) прогрессирующая кислородная недостаточность, усугубляющаяся при венозно-артериальном сбросе крови; 3) в большинстве случаев наличие цианоза (за исключением изолированного стеноза легочной артерии) и гипоксемических нарушений.

### **Изолированный стеноз легочной артерии (ИСЛА)**

*Изолированный стеноз легочной артерии* (рис. 66) — врожденная аномалия, характеризующаяся стенозированием путей оттока крови из правого желудочка в малый круг кровообращения.



**Рис. 66.** Схема сердца с изолированным стенозом легочной артерии.

Выделяют несколько вариантов ИСЛА: *стеноз створок* клапана легочной артерии, *инфундибулярный* (подклапанный) стеноз выводного тракта правого желудочка, *надклапанный* стеноз ствола легочной артерии.

У 10% детей порок сочетается с дефектом межпредсердной перегородки или незаращенным овальным отверстием и протекает по типу *триады Фалло* (стеноз легочной артерии, дефект межпредсердной перегородки, гипертрофия правого желудочка).

Кроме этого, стеноз легочной артерии может сочетаться с открытым артериальным протоком, стенозом аорты, коарктацией аорты.

### Гемодинамика

Наличие препятствия для свободного оттока крови из правого желудочка и формирование высокого градиента давления между ним и легочной артерией приводят к повышению конечнодиастолического давления в правом желудочке, а затем — и в правом предсердии.

Происходит гипертрофия и дилатация правых отделов сердца. Кровоток в малом круге кровообращения уменьшается. При дефекте межпредсердной перегородки или открытом овальном отверстии возникает венозно-артериальный сброс крови.

### Клиническая картина и диагностика

При умеренном ИСЛА клиническая симптоматика может отсутствовать. При выраженном стенозе возникают бледность кожи, одышка при физической нагрузке, повышенная утомляемость, боль в груди из-за относительного дефицита коронарного кровотока.

В школьном возрасте дети могут умеренно отставать в физическом развитии. Иногда формируется центрально расположенный сердечный горб. Застойная сердечная недостаточность для этого порока не характерна и развивается лишь у детей при критическом стенозе. При сочетании стеноза легочной артерии с дефектом межпредсердной перегородки или открытым овальным отверстием может появиться цианоз, оттенок которого (от малинового до темно-синего) обусловлен величиной шунта и выраженностью стеноза.



### **Физикальные данные**

При выраженном ИСЛА определяют систолическое дрожание во втором–третьем межреберьях слева от грудины и эпигастральную пульсацию сердца. Границы сердца умеренно увеличены в поперечнике за счет правого желудочка. Легочный компонент II тона ослаблен. Характерным симптомом является грубый систолический шум изгнания в проекции клапана легочной артерии, иррадиирующий к левой ключице, на сосуды шеи и в межлопаточное пространство. Иногда можно выслушать щелчок открытия пульмонального клапана.

### **Электрокардиография**

Выявляют отклонение электрической оси сердца вправо, признаки гипертрофии правых отделов сердца (высокоамплитудный зубец R в отведении  $V_1$ ) и метаболические нарушения различной степени выраженности.

### **Эхокардиография**

Визуализируют сужение легочной артерии на подклапанном или клапанном уровнях. Определяют наличие высокоскоростного турбулентного потока крови через клапан легочной артерии и признаков перегрузки правых отделов сердца.

### **Рентгенография**

Отмечают, что легочный рисунок обеднен, сердце увеличено за счет правых отделов, а легочная артерия выбухает за счет постстенотического расширения.

### **Дифференциальный диагноз**

ИСЛА дифференцируют с дефектом межпредсердной перегородки, частичным аномальным дренажем легочных вен, тетрадой Фалло.

### **Течение, осложнения, прогноз**

С возрастом степень стеноза может увеличиться в связи с постоянной травматизацией стенозированного участка высокоскоростным потоком крови. При выраженном ИСЛА средняя продолжительность жизни больных составляет 25 лет. Основными осложнениями являются рефрактерная правожелудочковая сердечная недостаточность, хроническая гипоксия, инфекционный эндокардит.

### **Лечение**

Показаниями к хирургической коррекции порока являются: 1) появление одышки и признаков сердечной недостаточности при физической нагрузке; 2) нарастание признаков гипертрофии и перегрузки правых отделов

сердца; 3) увеличение давления в правом желудочке до 70–80 мм рт. ст. и градиента давления между правым желудочком и легочной артерией до 40–50 мм рт. ст. Оперативное лечение оптимально проводить у детей в раннем школьном возрасте, а по экстренным показаниям — в любом возрасте.

### Тетрада Фалло (ТФ)

**Тетрада Фалло** (рис. 67) — четырехкомпонентный ВПС, включающий в себя: 1) стеноз выводного отдела правого желудочка на различных уровнях; 2) высокий дефект межжелудочковой перегородки; 3) декстропозицию аорты, расширенный корень которой нависает над дефектом межжелудочковой перегородки, и 4) гипертрофию миокарда правого желудочка.



**Рис. 67.** Схема сердца с тетрадой Фалло.

ТФ является самым распространенным ВПС цианотического («синего») типа, ее частота среди этих пороков составляет 50–75%. ТФ часто сочетается с другими ВПС — дефектом межпредсердной перегородки (*пентада Фалло*), правосторонней дугой аорты, открытым артериальным протоком, частичным аномальным дренажом легочных вен и др.

### Гемодинамика

Выраженность гемодинамических нарушений при ТФ зависит от степени стеноза легочной артерии. При значительном стенозе легочной артерии происходит сброс крови справа налево через дефект межжелудочковой перегородки и смещенную вправо аорту. В большой круг кровообращения поступает большое количество венозной крови и развивается артериальная гипоксемия, а в малый круг — недостаточное количество крови, что приводит к морфологическим изменениям легочных сосудов и тромбообразованию в них. В желудочках сердца устанавливается приблизительно равное давление, а поэтому декомпенсации правого желудочка, как правило, не наступает.

Левые отделы сердца гипоплазируются. При умеренно выраженном стенозе легочной артерии и градиенте давления, направленном слева направо, может возникать лево-правый сброс крови («бледная», *ацианотическая форма ТФ*).

Однако в процессе роста и развития сердца степень стеноза увеличивается по отношению к более быстро увеличивающимся камерам сердца. При этом направление сброса крови меняется и возникает право-левый сброс.

Гемодинамические нарушения могут резко усугубляться (*гипоксемические приступы*) вследствие: 1) проходящей обструкции инфундибулярного отдела выводного тракта правого желудочка; 2) низкого венозного возврата из-за снижения общего периферического сопротивления сосудов; 3) анемии. При этом состоянии возникают уменьшение легочного кровотока, увеличение право-левого сброса крови и нарастание гипоксемии в большом круге кровообращения.

### **Клиническая картина и диагностика**

Клиническая симптоматика во многом зависит от выраженности стеноза выводных путей правого желудочка. В большинстве случаев у детей с ТФ в течение первых 4–8 нед жизни единственным признаком порока может быть лишь систолический шум стеноза легочной артерии (ацианотическая форма ТФ).

В дальнейшем появляется одышка при физической нагрузке, а к 3–6 мес — цианоз (цианотическая форма ТФ). Дети отстают в физическом и психомоторном развитии, у них постепенно формируются деформации пальцев рук и ног в виде «барабанных палочек», уплощенная грудная клетка, сколиоз позвоночника, плоскостопие. К 6–12 мес жизни цианоз и выраженная одышка в покое по типу диспноэ становятся наиболее частыми признаками ВПС. Характерным признаком ТФ являются *гипоксемические (цианотические) приступы*, которые часто возникают у детей в раннем возрасте. В момент приступа резко увеличивается частота и глубина дыхания (гипервентиляция), усиливается цианоз; появляются повышенная возбудимость, слабость. Могут возникнуть потеря сознания, судороги, нарушение мозгового кровообращения. Дети часто принимают вынужденное положение — приседают на корточки. Большинство приступов длятся не более 30 мин и проходят без лечения. Затянувшийся приступ может привести к инсульту и смерти.

### **Физикальные данные**

При ТФ систолическое артериальное давление умеренно снижено при малом пульсовом давлении. Иногда можно определить наличие эпигастральной пульсации и систолическое дрожание во втором–третьем межреберьях слева от грудины. Границы сердца обычно не изменены. II тон сердца значительно ослаблен на легочной артерии. Во втором–третьем межреберьях слева от грудины выслушивают грубый («скребущий», «сухой») систолический шум изгнания, обусловленный стенозом легочной артерии. При гипоксемическом приступе данный шум может уменьшаться вплоть до полного исчезновения. Шум дефекта межжелудочковой перегородки (в третьем–четвертом межреберьях слева от грудины) может быть умеренным или не прослушиваться.

## **Электрокардиография**

Выявляют существенное отклонение электрической оси сердца вправо (до  $+120-180^\circ$ ), признаки гипертрофии правых отделов сердца, метаболические нарушения, нарушения ритма и проводимости сердца.

## **Эхокардиография**

В парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка визуализируют прямые признаки ТФ — высокий дефект межжелудочковой перегородки и дилатированную аорту, «сидящую верхом» над дефектом. При доплер-эхокардиографии определяют наличие аномального кровотока через дефект межжелудочковой перегородки и высокоскоростной турбулентный поток крови через клапан легочной артерии.

## **Рентгенография**

Сосудистый рисунок легких обеднен. Тень сердца не увеличена и имеет форму «сапожка» с выраженной галией и приподнятой верхушкой. Сосудистый пучок в верхних отделах умеренно расширен по правому контуру за счет восходящей аорты, смещенной вправо.

## **Дифференциальный диагноз**

ТФ дифференцируют со стенозом легочной артерии, транспозицией магистральных сосудов со стенозом легочной артерии, двойным отхождением магистральных сосудов от правого желудочка, общим артериальным стволом, болезнью Эбштейна, трехкамерным сердцем со стенозом легочной артерии.

## **Течение, осложнения, прогноз**

При естественном течении порока средняя продолжительность жизни составляет 12–15 лет. При этом большинство детей погибают в раннем возрасте. Основными причинами смерти больных являются гипоксия, нарушения гемо- и ликвородинамики, тромбозы и абсцедирование сосудов головного мозга, инсульты, инфекционный эндокардит, сердечная недостаточность.

## **Лечение**

Оперативное лечение (паллиативное и радикальное) проводят всем больным с ТФ.

Показаниями для неотложной (паллиативной) операции являются: 1) «крайние» формы ТФ с частыми гипоксемическими приступами; 2) наличие стойкой одышки и тахикардии в покое, не купирующихся консервативной терапией; 3) нарастание тяжелой дистрофии и анемизации. Ради-

кальную операцию проводят через 2–3 года после паллиативной, либо — в возрасте до 6–7 лет, если консервативная терапия оказывает положительный эффект. Неотложная терапия при *гипоксемическом приступе* включает ряд мероприятий.

- Ребенка усаживают на корточки или помогают принять ему коленно-локтевое положение для увеличения системного сосудистого сопротивления.
- Дают кислород с помощью кислородной маски со скоростью 5–8 л/мин.
- Вводят морфин 0,1–0,2 мг/кг массы тела, внутримышечно или через капельницу.
- При тяжелом приступе вводят натрия бикарбонат 1 мэкв/кг массы тела, внутривенно.
- Если цианоз сохраняется, вводят пропранолол (анаприлин) 0,1–0,2 мг/кг массы тела в 10 мл 20% раствора глюкозы, внутривенно (медленно — 1 мл/мин).
- При длительном приступе проводят инфузионную терапию с целью увеличения объема циркулирующей крови.
- При судорогах вводят натрия оксибутират 100–150 мг/кг массы тела, внутривенно (медленно — 20 мг/кг/ч).
- Для увеличения легочного кровотока может потребоваться экстренное хирургическое вмешательство.

### Аномалия Эбштейна (АЭ)

**Аномалия Эбштейна** (рис. 68) — ВПС, характеризующийся дисплазией створок трехстворчатого клапана и смещением части его дистально в полость правого желудочка, что приводит к образованию аномально большого правого предсердия и редуцированного правого желудочка.

АЭ — относительно редкое заболевание, его частота среди всех ВПС составляет приблизительно 0,8%. Порок очень часто сочетается с незарощенным овальным отверстием, вторичным дефектом межпредсердной перегородки, реже — со стенозом клапана легочной артерии, дефектом межжелудочковой перегородки, аномалиями митрального клапана.



**Рис. 68.** Схема сердца с аномалией Эбштейна.

## **Гемодинамика**

Малый сердечный выброс редуцированного правого желудочка способствует гиповолемии в малом круге кровообращения. Работа правого предсердия по наполнению правого желудочка кровью неэффективна вследствие малых размеров желудочка и неадекватной функции его «атриализированной» части, что приводит к повышению давления в правом предсердии, поддержанию функции овального отверстия и венозно-артериальному сбросу крови на уровне предсердий.

## **Клиническая картина и диагностика**

Клинические проявления АЭ зависят от степени дисплазии створок трехстворчатого клапана и его смещения в сторону правого желудочка. При умеренных изменениях клинические признаки порока могут быть минимальными. При выраженных изменениях уже в первые месяцы жизни у больных выявляют повышенную утомляемость, одышку, тахикардию и цианоз при физической нагрузке. С возрастом клиническая симптоматика нарастает — цианоз становится постоянным, усиливается одышка, возникают клинические проявления хронической гипоксии (деформации пальцев и др.). Часто формируется правосторонний сердечный горб.

## **Физикальные данные**

Верхушечный толчок смещен влево и вниз за счет правых отделов сердца. Границы сердца значительно расширены в поперечнике, правая граница может резко смещаться вправо. I и II тоны сердца чаще ослаблены и приглушены. Слева от грудины можно выслушать IV (пресистолический) тон, вызванный мощным сокращением дилатированного правого предсердия («ритм галопа»).

В этой же области иногда выслушивают систолический шум недостаточности трехстворчатого клапана или короткий диастолический шум трикуспидального стеноза.

## **Электрокардиография**

Выявляют резко выраженные признаки гипертрофии правого предсердия при отсутствии явных признаков гипертрофии правого желудочка. Электрическая ось сердца может быть отклонена вправо. Характерны нарушения ритма и проводимости в виде атриовентрикулярной блокады I степени, неполной или полной блокады правой ножки пучка Гиса, синдрома WPW.

## **Эхокардиография**

В апикальной проекции четырех камер сердца визуализируют смещение септальной створки трехстворчатого клапана в полость правого желу-

дочка более чем на 15 мм, наличие «атриализированной» порции правого желудочка, дилатацию правого атриовентрикулярного отверстия. При доплер-эхокардиографии можно выявить недостаточность трехстворчатого клапана и сброс крови на уровне предсердий.

### **Рентгенография**

Легочный рисунок обеднен. Тень сердца имеет шаровидную конфигурацию (за счет резкого увеличения правого предсердия) с узким сосудистым пучком.

### **Дифференциальный диагноз**

АЭ дифференцируют со стенозом легочной артерии, триадой Фалло, атрезией трехстворчатого клапана, кардиомиопатией.

### **Течение, осложнения, прогноз**

Средняя продолжительность жизни больных составляет 20 лет. Основными причинами смерти являются сердечная недостаточность и тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца.

### **Лечение**

Показаниями к оперативному лечению считают наличие прогрессирующей сердечной недостаточности, формирование кардиомегалии, выраженную артериальную гипоксемию. Оптимальным для оперативной коррекции АЭ является возраст 13–17 лет.

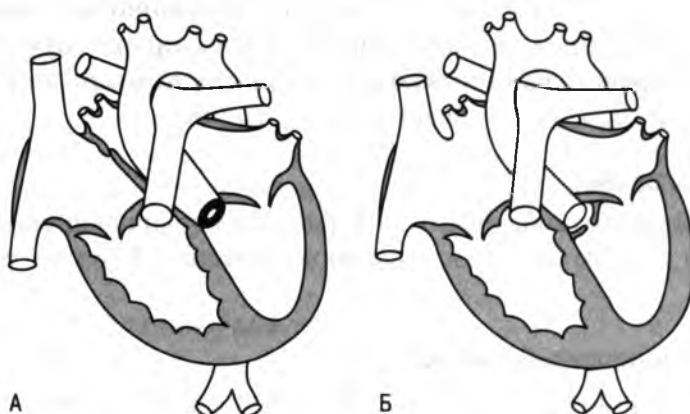
## **ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА С ПРЕПЯТВИЕМ КРОВОТОКУ В БОЛЬШОМ КРУГЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ**

Для этой группы ВПС характерны сходные нарушения, заключающиеся в следующем: 1) относительно раннее развитие хронической левожелудочковой недостаточности; 2) расстройства мозгового и коронарного кровообращения; 3) нарушения ритма сердца.

### **Стеноз устья аорты (СА)**

*Стеноз устья аорты* (рис. 69) — ВПС, при котором имеется деформация створок аортального клапана и (или) сужение клапанного, надклапанного или подклапанного отверстий.

Наиболее часто встречаются *клапанный стеноз* (60–70% всех форм СА), реже — *подклапанный (инфундибулярный) стеноз* (20–25%) и редко — *надклапанный стеноз* (5–10%). У детей СА часто сочетается с другими



**Рис. 69.** Схема сердца со стенозом аорты.  
А — клапанный СА; Б — подклапанный мембранозный СА.

аномалиями сердца — двустворчатым аортальным клапаном, коарктацией аорты, открытым артериальным протоком, дефектом межжелудочковой перегородки, недостаточностью митрального клапана, фиброэластозом левого желудочка, синдромом WPW. Данный порок в 2–4 раза чаще выявляют у мальчиков.

Надклапанный СА нередко сочетается с наследственными заболеваниями соединительной ткани.

### **Гемодинамика**

Гемодинамические нарушения при СА возникают вследствие наличия препятствия для выброса крови в аорту, уменьшения самого выброса и зависят от степени стенозирования. Левый желудочек гипертрофируется, в его полости повышается конечно-диастолическое давление, снижается коронарный кровоток, повышается давление в левом предсердии и легочных венах. По мере взросления ребенка степень стеноза возрастает в связи с увеличением камер сердца и сердечного выброса (относительный стеноз), а также — нарастанием фиброзно-склеротических изменений в области аномалии (абсолютный стеноз). Нередко развивается постстенотическое расширение аорты и формируется недостаточность аортального клапана.

### **Клиническая картина и диагностика**

При умеренных степенях СА клиническая картина может быть мало выраженной. При прогрессировании процесса или при выраженном стенозе («критический» СА у детей старшего возраста  $0,75\text{--}1\text{ см}^2$  на  $1\text{ м}^2$  поверхности тела, у детей младшего возраста —  $0,5\text{--}0,6\text{ см}^2$ ) клиническая манифестация порока проявляется с первых месяцев жизни.



Для больных характерны: бледность кожи, одышка, тахикардия, признаки сердечной недостаточности, ангинозные боли, аритмии, синкопальные состояния, особенно при физической нагрузке.

### **Физикальные данные**

При СА верхушечный толчок резко усилен, смещен влево и вниз, но сочетается со слабым наполнением пульса на конечностях. Артериальное давление умеренно снижено. Границы сердца умеренно расширены влево и вверх. На основании сердца можно определить систолическое дрожание. I тон сердца, как правило, усилен. Во втором межреберье справа от грудины выслушивают грубый «скребущий» систолический шум изгнания, иррадирующий влево от грудины и на сосуды шеи справа и иногда сопровождающийся систолическим щелчком. При подклапанном стенозе шум менее интенсивный и часто локализуется в области третьего межреберья. Иногда можно выслушать нежный короткий протодиастолический шум во втором–третьем межреберьях слева от грудины, свидетельствующий о сопутствующей недостаточности аортального клапана.

### **Электрокардиография**

Электрическая ось сердца нормальная или отклонена влево. При выраженном стенозе имеются признаки гипертрофии левых отделов сердца, различные варианты нарушений ритма сердца. При наличии значимого градиента давления можно выявить смещение сегмента S–T ниже изолинии и отрицательный зубец T в левых грудных отведениях.

### **Эхокардиография**

В левой парастеральной продольной позиции визуализируют сужение аорты и уточняют его локализацию. При клапанном стенозе выявляют уменьшение раскрытия аортальных створок, их деформацию и сращение по комиссурам; при надклапанном стенозе — симптом «песочных часов» на уровне синусов Вальсальвы; при подклапанном стенозе — мембрану в области выводного тракта левого желудочка. Допплерография в супрастеральной позиции позволяет обнаружить высокоскоростной турбулентный поток крови в восходящем отделе аорты (более 1,8–2 м/с).

### **Рентгенография**

Легочный рисунок, как правило, не изменен. При наличии левожелудочковой сердечной недостаточности выявляют усиление легочного рисунка по венозному типу. Размеры сердца умеренно увеличены влево. Тень сердца с резко выраженной талией, приподнятой над диафрагмой верхушкой и выбухающей по правому контуру расширенной восходящей аортой.

## Дифференциальный диагноз

СА дифференцируют с приобретенным стенозом аортального клапана, идиопатической субаортальной гипертрофической кардиомиопатией, коарктацией аорты, стенозом легочной артерии, дефектом межжелудочковой перегородки.

## Течение, осложнения, прогноз

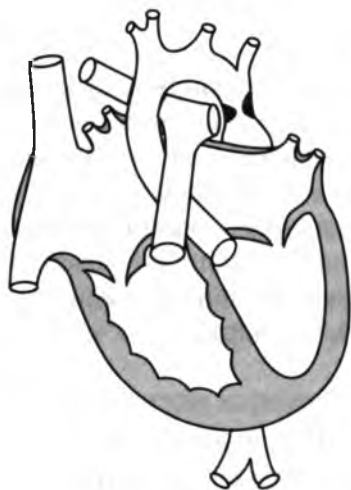
При умеренно выраженном СА средняя продолжительность жизни составляет 30 лет, а при выраженных степенях стеноза — значительно меньше. Основными причинами смерти являются инфекционный эндокардит, сердечная недостаточность, неожиданная смерть, обусловленная приступом тяжелой сердечной аритмии.

## Лечение

При «критических» СА проводят срочное оперативное лечение. В остальных случаях, как правило, вопрос о хирургическом вмешательстве встает при наличии градиента давления между левым желудочком и аортой более 50 мм рт. ст.

## Коарктация аорты (КА)

**Коарктация аорты** (рис. 70) — врожденное сужение или полный перерыв аорты в области ее дуги, перешейка, нижнего грудного или брюшного отделов.



**Рис. 70.** Схематическое изображение сердца и коарктации аорты в «типичном» месте.

В подавляющем большинстве случаев (более 90%) КА локализуется в «типичном» месте — в области перешейка аорты. Порок часто сочетается с двустворчатым аортальным клапаном, стенозом аорты, открытым артериальным протоком, дефектом межжелудочковой перегородки, реже — синдромом гипоплазии левых отделов сердца, стенозом или недостаточностью митрального клапана, транспозицией магистральных сосудов, эндокардиальным фиброэластозом.

При сочетании КА в «типичном» месте с открытым артериальным протоком сужение может располагаться проксимальнее ОАП (*преддуктальный тип*), на уровне ОАП (*юкстдуктальный тип*), дистальнее ОАП (*постдуктальный тип*).

## Гемодинамика

При выраженной изолированной КА избыточная гемодинамическая нагрузка приходится на левый желудочек сердца, что приводит к его гипертрофии, иногда — с нарушением коронарного кровотока. Проксимальнее места сужения (восходящая аорта, дуга аорты, сонные артерии и сосуды головы, подключичные артерии и сосуды плечевого пояса) возникает артериальная гипертензия; дистальнее места сужения (нисходящая аорта и сосуды нижней половины тела) — артериальная гипотензия и снижение кровотока.

Компенсирующим механизмом является развитие коллатерального кровообращения. При сочетании постдуктального типа КА с ОАП быстро формируется тяжелая легочная гипертензия вследствие значительного сброса крови из аорты в легочную артерию. При преддуктальном типе КА и ОАП направление сброса крови может быть различным и зависит от разницы давления в аорте и легочной артерии.

## Клиническая картина и диагностика

При *«инфантильном» типе* КА (чаще преддуктальная КА с сопутствующим ОАП или другими ВПС и слабым развитие коллатерального кровообращения) с первых недель жизни у детей отмечают признаки сердечной недостаточности — повышенную утомляемость, беспокойство, бледность кожи, иногда периоральный или акроцианоз, одышку, кашель, хрипы в легких. Развивается тяжелая недостаточность кровообращения, рефрактерная к терапии и часто приводящая к ранним летальным исходам.

При *«взрослом» типе* КА (чаще изолированная постдуктальная КА с хорошим развитием коллатерального кровообращения) период адаптации протекает легче, а сам диагноз часто устанавливают только в школьном возрасте в связи с наличием артериальной гипертензии и комплексом соответствующих жалоб (головные боли, головокружения, носовые кровотечения и др.). При этом можно выявить диспропорцию развития ребенка — слабое, по сравнению с верхней половиной тела, развитие мышц нижних конечностей (боли и слабость в ногах при ходьбе и др.). На фоне физической нагрузки могут возникать нарушения сердечного ритма и ангинозные боли из-за относительной коронарной недостаточности.

## Физикальные данные

При КА характерным признаком является артериальная гипертензия на конечностях, кровоснабжение которых обеспечивают сосуды, отходящие от аорты перед местом ее сужения, и артериальная гипотензия на конечностях, кровоснабжающихся из постстенотических отделов аорты. В большинстве случаев артериальное давление на верхних конечностях бывает выше (или

равно) артериальному давлению на нижних конечностях. Верхушечный толчок обычно усилен и смещен влево. Границы сердца умеренно расширены влево. Аускультативная картина разнообразна. Выявляют акцент II тона на аорте. Во втором–пятом межреберьях по левому краю грудины можно определить негрубый систолический шум, иррадиирующий на верхушку и основание сердца, а также на сосуды шеи. Чаще шум выслушивают на спине между левой лопаткой и позвоночником. У  $1/3$  больных имеется диастолический шум недостаточности аортального клапана.

### **Электрокардиография**

Электрическая ось сердца умеренно отклонена влево. Характерны признаки изолированной гипертрофии левого желудочка и высокие зубцы Т в левых грудных отведениях.

### **Эхокардиография**

Из супрастернального доступа визуализируют сужение аорты. Допплер-кардиография позволяет выявить постстенотический ускоренный турбулентный поток крови и рассчитать градиент давления на уровне стеноза.

### **Рентгенография**

Фиксируют увеличение левых отделов сердца, «узуры» по нижнему краю 3–8-й пар ребер, сзади с обеих сторон. Сосудистый пучок выбухает по правому контуру за счет расширения восходящей аорты.

### **Дифференциальный диагноз**

КА дифференцируют с артериальной гипертензией иной этиологии, НЦД, открытым артериальным протоком, дефектом межжелудочковой перегородки, аортальными пороками, эндокардиальным фиброэластозом.

### **Течение, осложнения, прогноз**

«Инфантильный» тип КА протекает крайне тяжело и ранняя летальность достигает показателя 60% (средняя продолжительность жизни не превышает двух лет). При «взрослом» типе КА средняя продолжительность жизни больных составляет 35 лет. Основными осложнениями являются рефрактерная сердечная недостаточность, аневризма и разрыв аорты, нарушения мозгового кровообращения и инсульт, инфекционный эндокардит.

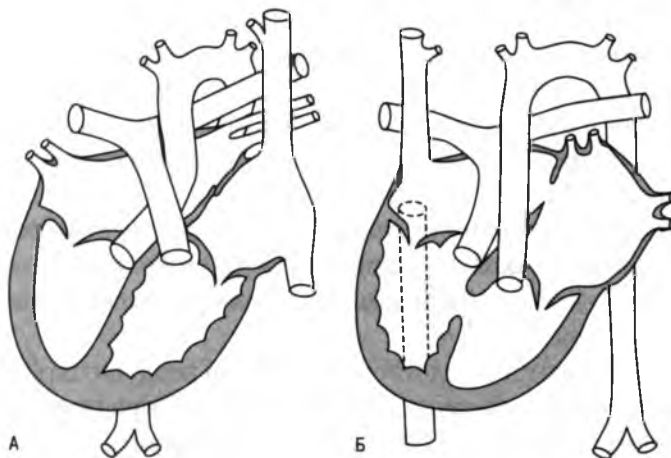
### **Лечение**

При «инфантильном» типе КА проводят экстренное хирургическое лечение. При неосложненном течении порока оптимальным сроком операции является возраст больного 3–5 лет, реже — до 10 лет.

## ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА БЕЗ НАРУШЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ

### Аномалии расположения сердца (АРС)

**Аномалии расположения сердца (мальпозиции, рис. 71)** — патологические отклонения в расположении сердца (в целом или его отдельных частей) в грудной клетке и (или) по отношению к другим внутренним органам.



**Рис. 71.** Схематическое изображение аномалий расположения сердца.

А — левосформированное праворасположенное сердце; Б — правосформированное праворасположенное сердце с ДМЖП и ДМПП.

У здорового ребенка имеется *правосформированное леворасположенное сердце* с нормальным соотношением желудочков и предсердий и с нормальным расположением органов брюшной полости.

В основу классификации АРС взяты следующие признаки: *сторона формирования сердца* — сторона расположения венозного («правого») предсердия; *расположение сердца* — направление и локализация верхушки сердца (декстрокардия, синистрокардия); *расположение органов брюшной полости* — нормальное (*situs solitus*) или обратное (*situs inversus*); *наличие несоответствия расположения венозного предсердия и печени* (располагаются на разных сторонах) — абдоминальная гетеротаксия.

Выделяют различные варианты АРС.

1. *Правосформированное праворасположенное сердце* с нормальным расположением органов брюшной полости.
2. *Правосформированное срединнорасположенное сердце* с нормальным расположением органов брюшной полости.

3. *Правосформированное леворасположенное сердце* с обратным расположением органов брюшной полости или с абдоминальной гетеротаксией.
4. *Левосформированное праворасположенное сердце* с обратным расположением органов брюшной полости.
5. *Левосформированное леворасположенное сердце* с обратным расположением органов брюшной полости.
6. *Неопределенно сформированное лево-, право-, срединнорасположенное сердце* с абдоминальной гетеротаксией.

АРС часто сочетается с дефектом межжелудочковой перегородки, тетрадой Фалло, корригированной транспозицией магистральных сосудов, стенозом аорты, единственным желудочком сердца, атриовентрикулярным каналом, синдромом Картагенера, аномалиями позвоночника и мочеполовой системы. Изолированные АРС не вызывают существенных гемодинамических нарушений и могут клинически манифестировать лишь при наличии сопутствующих ВПС, нарушениях ритма и проводимости сердца или других заболеваниях. Нередко АРС выявляют случайно при профилактическом осмотре.

АРС устанавливают посредством пальпации верхушечного толчка, перкуссии границ сердечной тупости, электрокардиографии, эхокардиографии и рентгенографии. В каждом случае исключают наличие сопутствующих ВПС.

Хирургическое лечение, как правило, назначают лишь при выявлении сопутствующих ВПС.

## **ПРИОБРЕТЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

---

### **ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА**

В данном разделе обсуждаются патологические состояния, при которых поражения сердечной мышцы хотя и являются вторичными, но могут определять тяжесть состояния ребенка и его прогноз.

### **МИОКАРДИТЫ**

Миокардит — поражение сердца, возникающее на фоне или после инфекционного процесса, определяющее нередко тяжесть состояния ребенка и имеющее самостоятельное дальнейшее течение.

#### **Этиология**

Спектр возбудителей, которые могут вызывать миокардиты, в различных возрастах неодинаков. В первые годы жизни наиболее часто миокардиты встречаются при вирусных заболеваниях, особенно энтеровирусных. Почти в трети случаев они развиваются на фоне суперинфекции. После 5–6 лет основная причина миокардитов у детей — стрептококковая инфекция. Реже наблюдаются поражения миокарда при неинфекционных процессах — диффузных заболеваниях соединительной ткани, пищевой и лекарственной аллергии и др.

#### **Патогенез**

В настоящее время патогенез миокардитов не может рассматриваться как однотипный во всех случаях. Наибольшее значение имеют три группы механизмов:

- прямое воздействие возбудителя на кардиомиоциты (инфекционный, паренхиматозный миокардит), которое наблюдается преимущественно при вирусных инфекциях;
- сосудистые поражения миокарда, которые могут быть обусловлены как эндотелиотропностью некоторых возбудителей (грипп, аденовирус, микоплазма и др.), так и иммунокомплексными поражениями инфекционной и неинфекционной природы;

— поражения миокарда, связанные с повреждающим действием антител и активированных лимфоцитов, перекрестно реагирующих с тканями сердца (наиболее часто это постстрептококковые миокардиты, по своему патогенезу близкие ревматическому миокардиту, но без общих системных поражений).

Реже встречаются гнойные метастатические поражения миокарда при септикопиемических процессах.

### Классификация

При постановке диагноза можно пользоваться классификацией, предложенной Н. А. Белоконь, М. Б. Кубергер (1987) и представленной в табл. 149.

*Таблица 149*

### Классификация неревматических кардитов у детей

Период возникновения заболевания	Врожденный (антенатальный) — ранний и поздний. Приобретенный
Этиологический фактор	Вирусный, вирусно-бактериальный, бактериальный, паразитарный, грибковый, иерсиниозный, аллергический (лекарственный, сывороточный, поствакцинальный), идиопатический
Форма (по преимущественной локализации процесса)	Кардит Поражение проводящей системы сердца
Течение	Острое — до 3 мес Подострое — до 18 мес Хроническое — более 18 мес (рецидивирующее, первично хроническое): застойный, гипертрофический, рестриктивный варианты
Тяжесть кардита	Легкий, среднетяжелый, тяжелый
Форма и степень сердечной недостаточности	Левожелудочковая I, II <sub>а</sub> , III <sub>б</sub> степени Правожелудочковая I, II <sub>а</sub> , III <sub>б</sub> степени Тотальная
Исходы и осложнения	Кардиосклероз, гипертрофия миокарда, нарушение ритма и проводимости, легочная гипертензия, поражение клапанного аппарата, констриктивный миоперикардит, тромбозмболический синдром

### Клиническая картина

Изменения сердца у детей, независимо от их причины, достаточно однотипны: увеличение его размеров, чаще влево, уменьшение звучности тонов, особенно I тона, появление апикального систолического шума. Отмечают тахикардию, реже брадикардию, ригидность ритма.



В зависимости от механизма поражения миокарда в клинической картине и ее динамике можно отметить ряд особенностей. При **инфекционных паренхиматозных миокардитах**, которые характерны преимущественно для детей раннего возраста, обычно ярко выражен кардиальный синдром — значительная кардиомегалия, глухость сердечных тонов, ригидный ритм.

Нередко такие миокардиты возникают как миоперикардиты, причем перикардит может проявляться раньше поражения миокарда. При энтеровирусной этиологии поражение сердца может сочетаться с неврологической симптоматикой (энцефаломиокардиты) и кратковременным энтеральным синдромом. Практически во всех случаях развивается тотальная недостаточность кровообращения. Если удастся справиться с сердечной недостаточностью в начале заболевания, то к отличительным особенностям данного поражения миокарда следует отнести довольно быструю (2–3 нед) положительную динамику.

**Сосудистые поражения миокарда** редко приводят к значительному увеличению размеров сердца и выраженной недостаточности кровообращения. В то же время, именно для этих миокардитов могут считаться достаточно характерными болевой синдром, нарушение процессов возбуждения (экстрасистолии).

Наряду с поражением миокарда нередко обнаруживают и другие сосудистые поражения (преходящие изменения сосудистого рисунка кожи, сыпи, артралгии, микрогематурии и др.). Отличительной особенностью является торпидность течения, нередко его волнообразный характер, обострение при присоединении интеркуррентных инфекций.

**Постстрептококковые миокардиты** встречаются преимущественно у детей школьного возраста, протекают с умеренно выраженными признаками поражения миокарда (снижение звучности I тона на верхушке, апикальный систолический шум, на ЭКГ возможно замедление атриовентрикулярной проводимости, изменение конечной части желудочкового комплекса).

Снижение сократительной способности миокарда удается определить преимущественно с помощью специальных функциональных методов, клинические проявления недостаточности кровообращения наблюдаются исключительно редко. Течение обычно благоприятное. Диагноз подтверждают возрастание титров противострептококковых антител и нередкое наличие у этих детей очагов стрептококковой инфекции.

К особым формам миокардитов может быть отнесен **идиопатический миокардит** (myocarditis idiopatica) Абрамова—Фидлера. Его этиология и патогенез до настоящего времени неясны. Заболевание начинается чаще всего остро с ухудшения состояния, одышки, бледности, тахикардии, появ-

ления цианоза, резкого расширения границ сердца. У ребенка быстро нарастают явления сердечной недостаточности, возможно появление болей в области сердца.

Одним из характерных симптомов, иногда предшествующих клинической симптоматике идиопатического миокардита, являются разнообразные нарушения ритма, чаще по типу нарушения возбуждения (экстрасистолии, пароксизмальная тахикардия, мерцательная аритмия и т. д.).

На ЭКГ регистрируют диффузные мышечные изменения, нарушения ритма, блокады. При рентгенологическом исследовании отмечают резкое расширение границ сердца во все стороны, на рентгенокимограмме — значительное, неравномерное уменьшение амплитуды зубцов по всему контуру сердца. Резко снижена сократительная способность миокарда.

Признаки активности патологического процесса по лабораторным показателям обнаруживаются приблизительно у половины больных.

**Эндокардиальный фиброзластоз.** Этиология не установлена. Рассматривают возможную роль внутриутробного инфицирования, нарушения развития и недостаточности кровоснабжения миокарда.

Клинические признаки появляются в первые месяцы после рождения. Основными симптомами являются признаки застойной сердечной недостаточности — одышка, задержка нарастания массы тела, рецидивирующие инфекции легких с бронхообструктивным синдромом, а также увеличение размеров сердца, преимущественно левых отделов. Отмечают торпидность течения, отсутствие эффекта от препаратов наперстянки и диуретиков. Прогноз в большинстве случаев неблагоприятный.

К относительно редким, но тяжелым формам поражения миокарда, с невыясненной этиологией и патогенезом, относят также так называемые **кардиомиопатии**. В педиатрической практике могут встречаться все формы: застойная (дилатационная), гипертрофическая и рестриктивная.

При **гипертрофической кардиомиопатии** характерна выраженная гипертрофия левого желудочка и межжелудочковой перегородки. При обследовании ребенка выявляют кардиомегалию, систолический шум выброса (лучше регистрируемый вдоль левого края грудины) и признаки недостаточности кровообращения. Наиболее надежным методом диагностики является ультразвуковое исследование, позволяющее выявить гипертрофию межжелудочковой перегородки. В диагностике может помочь тот факт, что приблизительно у трети детей подобные изменения обнаруживают у родственников.

При **застойной (дилатационной) кардиомиопатии** ведущим является резкое расширение полости желудочков, особенно левого. Это проявляется признаками тотальной сердечной недостаточности и кардиомегалией.

Нередко выслушивают (при выраженной кардиомегалии) шумы относительной митральной и трикуспидальной недостаточности.

*Рестриктивная кардиомиопатия* связана с уменьшением растяжимости стенок желудочков, и отсюда проявляются признаки гиподиастолы и симптомы застоя в большом и малом кругах кровообращения. Клиническая картина напоминает клинику адгезивного перикардита (см. ниже).

Все формы кардиомиопатий отличаются прогрессированием, малой управляемостью при лекарственных воздействиях и неблагоприятным прогнозом. В настоящее время активно обсуждают вопрос о пересадке сердца у этих больных.

При рентгенологическом исследовании, в случаях выраженного миокардита, определяют увеличенные размеры сердца или его отделов, учащенную пульсацию, на кимограмме — уменьшение амплитуды сердечных сокращений.

На ЭКГ возможно снижение вольтажа зубцов, нарушение процессов проведения и возбуждения, изменение конечной части желудочкового комплекса. При ультразвуковом исследовании обнаруживают дилатацию полостей сердца, снижение сократительной способности миокарда, которое может быть выявлено и другими методами функционального исследования.

При значительном снижении сократительной способности миокарда появляются клинические признаки сердечной недостаточности (см. ниже).

***Дистрофии миокарда.*** Под этим термином понимают ситуацию, когда в результате или нарушения метаболизма, или превышения физиологических возможностей (перегрузка) сердца, оно не способно в полном объеме осуществлять свою функцию.

Несомненно, что дистрофии миокарда имеют определенную возрастную периодизацию. Наиболее часто они встречаются в первые три года жизни и в период пубертатного развития. Несмотря на то, что количество заболеваний и состояний, которые могут привести к дистрофии миокарда, достаточно велико, представляется рациональным, прежде всего, вследствие частоты их встречаемости, остановиться только на некоторых из них. В первые годы жизни — это «синдром легочного сердца» и поражение сердца при нарушениях питания, в пубертатный период — ожирение и дистрофии при спортивных перегрузках.

«Синдром легочного сердца» обусловлен гипоксией и закономерно возникающей при этом гипертензией малого круга кровообращения. Патология бронхолегочной системы может быть самой разнообразной — дистресс-синдром новорожденных, длительный и выраженный бронхообструктивный процесс, пневмосклероз, легочная эмболия и др. На фоне бронхолегочно-

го заболевания появляется тахикардия, признаки перегрузки правых отделов сердца, раньше всего на ЭКГ и при ультразвуковом исследовании. При прогрессировании процесса наблюдают набухание шейных вен и признаки правожелудочковой недостаточности — увеличение размеров печени, отеки.

Признаки поражения миокарда нередко появляются *при нарушениях питания*, связанных с алиментарной недостаточностью, и при синдромах нарушенного всасывания (мальабсорбция, муковисцидоз, целиакия и др.). Как правило, дистрофия миокарда клинически может быть документирована при гипотрофиях II–III степени, особенно в тех случаях, когда дефицит массы сопровождается и задержкой темпа роста ребенка. Тахикардия, ограничение подвижности, дилатация левого желудочка, изменения конечной части желудочкового комплекса с инверсией зубца Т в нескольких грудных отведениях, а также электролитные нарушения, чаще гипокалиемия (на ЭКГ), позволяют диагностировать данный синдром.

Дистрофия миокарда *при ожирении II–III степени* является в значительной степени закономерным процессом, особенно в тех случаях, когда ожирение сопровождается гиперлипидемией и гиперхолестеринемией.

Клиническая картина выражается в невозможности выполнять обычные физические нагрузки, неадекватной реакции на физические нагрузки, признаками гипертрофии левых отделов сердца на ЭКГ, уменьшения сердечного выброса при расчете на имеющуюся массу тела. Как правило, у этих детей имеются манифестные признаки вегетативной дисфункции.

Дистрофия миокарда или «*синдром перенапряжения миокарда*» нередко встречается у спортсменов. Чаще всего синдром обнаруживают у молодых спортсменов, достигших достаточно высоких спортивных результатов (кандидаты в мастера, мастера спорта).

Факторами риска являются ускоренное физическое развитие в пубертатный период, когда в физиологических условиях темпы роста сердца несколько отстают от соматического роста, а также наличие у спортсменов очагов хронической инфекции. В механизме развития поражения миокарда кроме неадекватной нагрузки существенную роль придают психоэмоциональным факторам.

Одним из первых признаков дистрофии миокарда является неспособность спортсмена выполнять высокие физические нагрузки, отсутствие повышения спортивных результатов. При специальных исследованиях на ЭКГ отмечают изменение конечной части желудочкового комплекса в виде инверсии зубца Т в нескольких грудных отведениях, неадекватная реакция на физическую нагрузку. Обычно при подобных состояниях ярко проявляются признаки вегетативной дисфункции.

## Диагноз и дифференциальный диагноз

При постановке может быть рекомендован [Воронцов И. М. и др., 1982] следующий модифицированный алгоритм диагностики поражений миокарда. Он состоит из трех этапов. На первом этапе должен быть дан ответ на вопрос о наличии или отсутствии поражения миокарда. При диагностике поражения миокарда решают вопрос о природе поражения (миокардит, миокардиодистрофия, миокардиосклероз).

Наконец, на третьем этапе делают попытку этиологической и патогенетической расшифровки внутри группы миокардитов, миокардиодистрофий и т. д.

*Первый этап* диагностики проводят по количественной оценке признаков поражения миокарда, разделенных по степени значимости на три группы.

Признаки большой значимости (4 балла):

- увеличение общих размеров сердца или его полостей (при отсутствии выпота в перикарде), подтвержденное объективными методами исследования;
- снижение сократительной способности миокарда, подтвержденное функциональными методами (эхокардиография, реография и др.) или сердечная недостаточность.

Признаки средней значимости (2 балла):

- признаки отсутствия влияния вегетативной нервной системы на деятельность сердца (исключение составляет период новорожденности), которые клинически проявляются ригидностью ритма, отсутствием дыхательной аритмии и могут быть подтверждены интервалографией;
- обнаружение в крови сердечного антигена или антикардиальных антител;
- повышение в крови кардиоспецифических фракций изоферментов лактатгидрогеназы, малатгидрогеназы, креатинфосфокиназы и др.;
- комплекс ЭКГ-признаков гипертрофии отделов сердца;
- ЭКГ-признаки ишемии миокарда.

Малые признаки (1 балл):

- боли в области сердца;
- ослабление звучности I тона;
- тахи- или брадикардия;
- ритм галопа;
- апикальный систолический шум;

- синоаурикулярная блокада;
- нарушение атриовентрикулярной проводимости;
- нарушение внутрижелудочковой проводимости;
- эктопический ритм;
- экстрасистолия;
- смещение интервала S–T;
- изменение зубца T.

Диагноз поражения миокарда считают достоверным при сумме полученных баллов 5 и более (при обязательном наличии хотя бы одного из признаков большой значимости), вероятным при сумме баллов 3, один из которых средней значимости.

При диагностике вероятного или достоверного поражения миокарда решают вопрос о его природе. О *воспалительном генезе* поражения (миокардит) свидетельствуют следующие признаки:

- связь клиники поражения с инфекцией (на фоне последней при отсутствии явлений инфекционного токсикоза или в течение 4–6 нед после нее);
- вариабельность сочетаний клинических и особенно ЭКГ-симптомов в динамике заболевания;
- присоединение поражения других оболочек сердца;
- одновременное развитие воспалительных изменений других органов и систем (васкулит, нефрит, полисерозит и др.);
- наличие параклинических признаков воспаления (увеличение СОЭ, диспротеинемия и др.);
- явное положительное влияние на клиническую картину, ЭКГ-изменения и сократительную функцию миокарда лечения противовоспалительными средствами в сроки от 2 до 6 нед.

В диагностике *дистрофического генеза* поражения пользуются следующими критериями:

#### 1. Развитие картины поражения миокарда:

- в непосредственной связи с острыми расстройствами жизненно важных функций — дыхания, питания, электролитного обеспечения, или
- в определенной связи с заболеваниями или состояниями, вызывающими метаболические нарушения в миокарде, его функциональную перегрузку.

## 2. Наличие положительной динамики:

- при лечении основного заболевания, восстановлении функции пораженных органов, коррекции обмена веществ;
- при уменьшении физической нагрузки;
- при проведении кардиотрофической терапии и функциональных проб с кардиотрофическими средствами.

Диагноз *миокардиосклероза*, который у детей встречается достаточно редко, должен устанавливаться в результате динамического наблюдения за ребенком (не менее года) и основываться на следующих признаках:

- стойком клиническом и инструментально-графическом симптомокомплексе поражения миокарда;
- отсутствии значимых изменений признаков поражения сердца (экстрасистолии, нарушения проведения и др.) под влиянием нагрузочных или лекарственных проб.

Последний этап диагностики, связанный с расшифровкой этиологии и механизмов возникновения поражения внутри групп миокардитов, миокардиодистрофий и других заболеваний, возможен обычно в специализированных учреждениях.

## Прогноз

В значительной степени прогноз миокардитов зависит от выраженности, а также наличия и степени недостаточности кровообращения. Однако при правильной тактике ведения прогноз этого заболевания, как правило, благоприятный, различаются лишь сроки репарации. После перенесенных миокардитов у детей, в отличие от взрослых, редко наблюдают дистрофии миокарда и миокардиосклероз. Исключением является обычно неблагоприятный прогноз при идиопатическом миокардите и кардиомиопатиях. При дистрофиях миокарда прогноз зависит от динамики основного заболевания.

## Лечение

Основное направление терапии при всех формах миокардитов — борьба с явлениями сердечной недостаточности (см. ниже). При наличии иммунологического механизма может быть рекомендована противовоспалительная терапия, преимущественно негормональными препаратами (ацетилсалициловая кислота, диклофенак, метиндол и др.). При сосудистом поражении используют гепарин и препараты, улучшающие микроциркуляцию (Трентал, Курантил, малые дозы ацетилсалициловой кислоты — 0,25 г в сутки).

В периоде восстановления могут быть рекомендованы кардиотрофические препараты (Карнитин, Неотон и др.).

Антибиотики (препараты пенициллинового ряда) применяют при бактериальной природе поражения, в частности, при постстрептококковых миокардитах. Параллельно проводят терапию основного заболевания.

При дистрофиях миокарда основная терапия направлена на лечение основного заболевания и уменьшение физических нагрузок. Для поддержания деятельности сердца может быть рекомендован комплекс витаминов, кардиотрофические препараты (Карнитин, Неотон, калия оротат, АТФ и др.). Наличие сердечной недостаточности может явиться показанием для назначения сердечных гликозидов по тактике медленного насыщения.

### **Профилактика**

Специфических методов пока нет.

## **ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ**

Под понятием инфекционные эндокардиты понимают воспалительные поражения эндокарда (клапанного или пристеночного), вызванные присутствующим в ткани эндокарда инфекционным агентом.

В связи с улучшением диагностики и увеличением числа операций на сердце, количество больных с бактериальным эндокардитом, например в Санкт-Петербурге, довольно велико, однако говорить об истинном увеличении частоты этой патологии, вероятно, преждевременно.

### **Этиология**

Возбудителями бактериального эндокардита могут быть различные бактерии, чаще всего заболевание вызывает зеленящий стрептококк и стафилококк.

### **Патогенез и патоморфология**

В патогенезе бактериального эндокардита большое значение имеет снижение иммунобиологических свойств макроорганизма, наличие очагов инфекции. Морфологически на эндокарде обнаруживают очаги изъязвления с образованием тромбов, при клапанном поражении в последующем развивается их деформация. Нередко, особенно при остром септическом эндокардите, в миокарде появляются очаги гнойного расплавления.

### **Классификация**

Можно использовать несколько упрощенную классификацию (табл. 150), предложенную А. А. Деминым и Ал. А. Деминым (1978).



## Клиническая картина

Клиническая картина бактериального эндокардита обуславливается фазой заболевания и степенью активности воспалительного процесса. Симптоматика складывается из трех основных синдромов: токсикоза, поражения эндокарда и тромбоэмболических осложнений.

Таблица 150

## Классификация бактериальных эндокардитов

Этиологическая характеристика	Патогенетическая фаза	Степень активности	Вариант течения	Клинико-морфологическая характеристика
Грамположительные бактерии: стрептококки, стафилококки	Инфекционно-токсическая	Высокая (3)	Острый	Первичная (на интактных клапанах)
Грамотрицательные бактерии: кишечная палочка, синегнойная палочка, клебсиелла и др.	Иммуновоспалительная	Умеренная (2)	Абортивный (выздоровление)	Вторичная (при клапанных повреждениях, врожденных пороках сердца, после операций на сердце)
Бактериальные ассоциации: L-формы, грибы, риккетсии	Дистрофическая	Минимальная (1)	Хронический (рецидивирующий)	—

В начальной, *инфекционно-токсической* фазе бактериального эндокардита (нередко при правильно проводимой терапии ею и заканчивается заболевание) преобладают явления общего инфекционного процесса: лихорадка, которая при высокой активности может быть гектической с ознобами, при минимальной — субфебрильной, общая интоксикация, потливость. Основной диагностики является поражение эндокарда, которое в начале заболевания бывает умеренным или клинически даже не проявляется. Постоянные изменения аускультативной картины при клапанных поражениях наблюдают на 3–4-й неделе заболевания.

У детей наиболее часто при первичном эндокардите поражаются клапаны аорты и митральный клапан в виде их недостаточности. В последние годы в связи с широким применением катетеризации подключичной вены встречаются случаи изолированного поражения трикуспидального клапана. При вторичном бактериальном эндокардите изменения наблюдаются в области уже пораженного эндокарда (место патологического сброса или препятствие сбросу крови, ревматический порок сердца и др.).

Уже в этот период отмечаются тромбоэмболические осложнения в виде геморрагических сыпей, гематурии, которая, как правило, носит импульс-

ный характер, инфарктов внутренних органов. Активность в этот период определяется преимущественно инфекционным токсикозом.

В *иммуновоспалительную* фазу происходит отложение патологических глобулинов и иммунных комплексов. Она характеризуется достаточно специфическими изменениями кожи, появлением узелков Ослера (кожные болезненные узелки на подушечках пальцев рук и ног), пятен Джейнвея (эритематозные болезненные пятна неправильной формы на ладонных и подошвенных поверхностях), подногтевых геморрагий (по типу заноз), пятен Либермана—Лунина (петехии с белым пятном в центре), кровоизлияниями на сетчатке (пятна Рота). Типичным является увеличение селезенки, а также абактериальных поражений внутренних органов — печени, поджелудочной железы, сердца в виде диффузного миокардита и даже перикардита, почек по типу гломерулонефрита, нередко наблюдаются артриты. Развивается анемия со своеобразным серо-желтым колоритом кожных покровов. Параллельно сохраняются изменения эндокарда и явления интоксикации, последние обычно выражены несколько меньше, чем в инфекционно-токсическую фазу.

В *дистрофической* фазе, вследствие тяжелого поражения внутренних органов, ведущим в клинической картине является сердечная, почечная, реже — печеночная недостаточность. Данная фаза является необратимой.

При лабораторном исследовании обнаруживают в первой фазе изменение крови, характерное для инфекционного процесса: лейкоцитоз с нейтрофилезом и сдвигом влево, увеличение  $\alpha_2$ -глобулинов в протеинограмме, увеличение СОЭ, высокий уровень С-реактивного белка. Из крови может быть высеян возбудитель заболевания.

Высев возбудителя имеет исключительно важное значение как для диагностики, так и для тактики ведения больного. Оптимальным считают забор крови во время повышения температуры тела (лихорадочных кризов). Для более успешного выделения инфекционного агента предлагают несколько методов. Во-первых, посев достаточно большого количества крови (15–20 мл), во-вторых, для исключения загрязнения во время забора, кровь забирают последовательно в 3 пробирки по 5 мл, в тех случаях, когда в двух из них обнаруживают однотипного возбудителя (особенно в последних двух), с большой степенью вероятности его можно считать причинно значимым.

Со стороны мочи — периодически гематурия от незначительной до макрогематурии. При переходе в следующую фазу, наряду с этими изменениями, появляется гипохромная анемия, лейкоцитоз может сменяться лейкопенией, увеличиваются  $\gamma$ -глобулины в протеинограмме. Необходимо отметить, что специфических лабораторных методов при диагностике бактериального эндокардита не существует.

У детей можно отметить общую закономерность в том, что первичный бактериальный эндокардит у них протекает с большей активностью, чем вторичный.

### Диагноз

В случаях первичного бактериального эндокардита с острым течением дифференциальный диагноз приходится проводить с *атакой ревматизма*. Для бактериального эндокардита более характерен стойкий и выраженный инфекционный токсикоз, в начале заболевания редкое вовлечение в патологический процесс суставного аппарата, типичны тромбоэмболические осложнения, которые практически не встречаются при ревматизме, отсутствие эффекта от противовоспалительной терапии. Иные затруднения возникают при диагностике *вторичного эндокардита*. Здесь приходится дифференцировать это заболевание от других инфекционных процессов у детей, уже имеющих поражение сердца.

Дополнительным методом диагностики бактериального эндокардита может служить эхокардиография, при помощи которой у значительной части больных удается обнаружить тромботические вегетации на клапанах (рис. 72), однако надо иметь в виду, что эти изменения появляются у больных достаточно поздно (3–4 нед от начала заболевания).

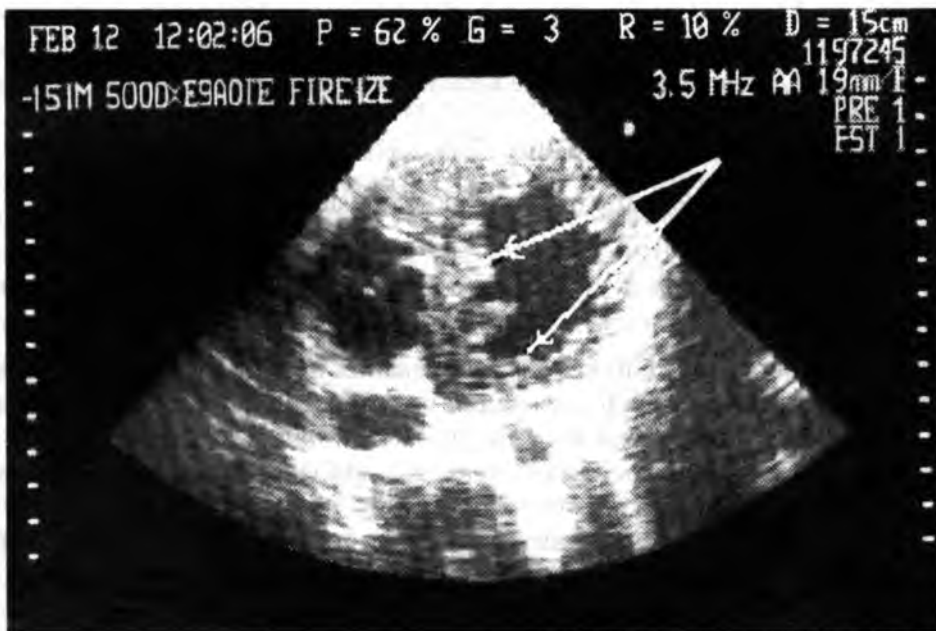


Рис. 72. Эхокардиография. Бактериальный эндокардит.

Стрелками указаны неоднородность, разрыхление и вегетации в полости левого желудочка.

## Лечение

В инфекционно-токсическую фазу заболевания основной является массивная и длительная антибактериальная терапия. Наиболее предпочтительным является использование больших доз пенициллина (300 000–500 000 ЕД на 1 кг массы тела в сутки парентерально). У тяжелых больных дозы могут быть и еще выше (до 1 000 000 ЕД на 1 кг массы тела). Курс такой терапии продолжают не менее 3–4 нед.

При высокой активности и неизвестной этиологии предпочтительно использовать сочетание пенициллина с гентамицином. В дальнейшем пенициллин заменяют другими антибиотиками, чаще всего цефалоспоринового и тетрациклинового ряда. Дозы этих препаратов также увеличивают в 1,5–2 раза по сравнению с общепринятыми. В последние годы успешно используют полусинтетические пенициллины также в повышенных дозах. При неэффективности могут быть назначены и антибиотики других групп. В частности, при метициллин-резистентой стафилококковой инфекции показан ванкомицин. При известной этиологии антибиотики назначают по чувствительности возбудителя. В среднем курс лечения антибиотиками продолжают от 2 до 6 мес. Во время применения антибактериальной терапии назначают постельный режим.

Обязательным является санирование очагов инфекции: хронического тонзиллита, кариеса, гайморита и т. д. В острой фазе заболевания показана консервативная терапия, в тех случаях, когда она неэффективна, могут быть рекомендованы радикальные методы лечения даже в острую фазу заболевания.

Показаниями к хирургическому лечению можно считать следующие:

- некупируемая недостаточность кровообращения;
- упорные эмболии;
- прогрессирующая деструкция клапанов (отрыв хорд, перфорация створок).

В иммуновоспалительную фазу заболевания наряду с антибактериальной терапией показано использование противовоспалительных препаратов (ацетилсалициловой кислоты, бруфена, метиндола, диклофенака и др.) в обычных дозах, могут быть назначены и глюкокортикостероиды (0,5 мг на 1 кг массы тела по преднизолону).

Наличие тромбоэмболических осложнений является показанием для назначения антикоагулянтов, лучшим из которых является гепарин.

## Прогноз

Всегда серьезен и мало зависит от активности бактериального эндокардита. Несмотря на то, что в настоящее время благодаря использованию

массивной антибактериальной терапии у большинства больных удается полностью справиться с заболеванием, тем не менее, как правило, у больных развивается порок сердца или ухудшается гемодинамика при наличии врожденного порока сердца.

### **Профилактика**

К первичной профилактике можно отнести тщательную санацию очагов хронической инфекции у больных с врожденными пороками сердца и ревматизмом. У таких детей при оперативных вмешательствах — экстирпация зубов, адено- и тонзиллэктомия — рекомендуют проводить антибактериальную терапию. Для предупреждения повторных обострений необходимо постоянное диспансерное наблюдение детей, перенесших бактериальный эндокардит, радикальная санация очагов хронической инфекции, интенсивная антибактериальная терапия любых заболеваний, сопровождающихся температурной реакцией.

## **ПЕРИКАРДИТЫ**

Перикардит у детей может рассматриваться как проявление или осложнение основного заболевания. Перикардиты у детей встречаются редко и еще реже диагностируются.

### **Этиология**

Наиболее частой причиной перикардитов у детей в настоящее время являются вирусные заболевания (энтеровирусы и др.). Как и в прошлые годы, сохраняют свое значение перикардиты, возникающие при ревматизме, диффузных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка и др.), уремические перикардиты. Преимущественно в младшем возрасте поражение перикарда может наблюдаться при тяжелых септических, чаще стафилококковых процессах. Перикардиты туберкулезной этиологии в настоящее время встречаются исключительно редко.

### **Патогенез**

Большинство перикардитов у детей имеют иммунопатологический генез — ревматические, вирусные, туберкулезные. Перикардиты при гнойных процессах можно рассматривать как метастатические, возникающие или в результате гематогенного заноса, или прорыва в полость перикарда гнойного очага из миокарда. При тяжелой почечной недостаточности так называемые уремические перикардиты носят токсический характер. При морфологическом исследовании обычно обнаруживают фибриноидные наложения, выпот. Характер выпота зависит от основного заболевания.

## Классификация

Традиционное разделение перикардитов на сухие (фиброзные) и экссудативные является весьма условным, поскольку механизмы их развития однотипны. Однако, учитывая некоторые различия в клинической картине, такое деление может быть оправдано. Среди экссудативных перикардитов различают серозные и гнойные. Как результат перенесенного перикардита, отдельно рассматривают адгезивный перикардит — симптомокомплекс, обусловленный сращением листков перикарда.

## Клиническая картина

Начало заболевания обычно острое. В клинической картине определяющим являются:

1. Признаки накопления экссудата или отложения фибрина, которые проявляются:
  - болевым синдромом;
  - наличием шума трения перикарда;
  - увеличением размеров сердца.
2. Признаки сдавления полостей сердца (гиподиастолия). Они в свою очередь приводят к застою в системе полых вен, отекам, гепато- и спленомегалии.

Одним из частых и достаточно типичных симптомов является болевой синдром. Он характеризуется постоянством, у маленьких детей он нередко локализуется в области живота, сопровождается метеоризмом, усиливается при пальпации живота, особенно в эпигастральной области. Достаточно типичным можно считать резкое усиление болей при перемене положения тела, глубоком дыхании. У детей старшего возраста локализация болевого синдрома более типична — боль в грудной клетке с иррадиацией в левое плечо, шею.

Приблизительно у половины детей удается, особенно в начале заболевания, выявить патогномичный признак — шум трения перикарда. Он очень разный по своему звучанию — от нежных экстратонов до грубого типичного систоло-диастолического шума, напоминающего хруст снега или хруст разгрызаемого сухаря.

Шум трения лучше всего слышен на основании сердца (вдоль левого края грудины) в положении ребенка сидя и при надавливании стетоскопом. Интенсивность шума не зависит от характера выпота и количества его. Для его образования необходимо только наличие фибриновых наложений на эпикарде, соприкосновение и подвижность листков околосердечной

сорочки. При шуме трения перикарда он записывается на ФКГ как неправильные, высокочастотные колебания, не связанные с фазами сердечного цикла.

Клиническая картина *экссудативного перикардита* в значительной степени зависит от величины и скорости накопления выпота. Обычно резко ухудшается общее состояние ребенка, появляется одышка, тупые боли в области сердца, больной нередко принимает полусидячее, вынужденное положение.

Основным признаком накопления выпота в перикарде является увеличение зоны сердечной тупости. В первую очередь увеличивается абсолютная сердечная тупость, при наличии большого выпота расширяется и относительная сердечная тупость. У некоторых детей при большом выпоте появляется осиплость голоса, икота. У маленьких детей вследствие ригидности грудной клетки можно обнаружить выбухание левой половины грудной клетки. Верхушечный толчок ослаблен или отсутствует, тоны сердца резко приглушены. Максимальное артериальное давление снижено, минимальное — нормальное или даже повышено, иногда наблюдается парадоксальный пульс (выпадение на вдохе).

Следующей группой симптомов при перикардитах являются признаки сдавления полостей сердца с нарушением их диастолического наполнения (синдром гиподиастолии).

У детей грудного возраста признаки сдавления сердца проявляются достаточно ярко, но симптомы не являются специфическими. Повышение венозного давления в системе верхней полой вены вызывает у детей грудного возраста повышение внутричерепного давления с появлением неврологической симптоматики, напоминающей менингит — рвота, ригидность затылочных мышц, выбухание родничка и т. д. Вены шеи, обычно плохо определяемые на короткой шее детей раннего возраста, становятся отчетливо видны и хорошо пальпируются.

Начинают хорошо определяться кубитальные вены и вены кисти, что у маленького ребенка наблюдается редко. Позже может появляться легкий цианоз ногтевых лож и ушных раковин. Почти одновременно появляется гепато- и спленомегалия, причем увеличение печени всегда преобладает, обычно печень болезненна. Отеки при сдавлении сердца появляются сначала на лице, позднее распространяются на шею.

ЭКГ-изменения не типичны именно для перикардита, хотя при больших выпотах констатируют снижение зубцов, часто отрицательные зубцы Т, смещение интервала S—T. Рентгенологически обнаруживают расширение тени сердца, которая принимает треугольную форму или форму



**Рис. 73.** Эхокардиограмма. Выпот в полость перикарда (указано стрелками).

трапеции, шара. Пульсация сердца уменьшена, что особенно хорошо выявляется при кимографическом исследовании.

Одним из наиболее надежных методов диагностики перикардита является эхокардиография, при помощи которой можно не только определить наличие выпота и его количество, но и обнаружить фибриновые наложения на листках перикарда (рис. 73).

О характере экссудата можно предположительно судить по течению основного заболевания, на фоне которого развился перикардит, точный диагноз становится после пункции.

*Адгезивный (слипчивый, констриктивный) перикардит* может возникать после туберкулезного, ревматического, септического, реже вирусного перикардита.

Иногда острая фаза перикардита остается незамеченной, и его выявляют только тогда, когда развившиеся сращения нарушают гемодинамику — возникает гиподиастолия. Больные больше жалуются на слабость, чувство давления в правом подреберье. У них может отмечаться усиливающийся в горизонтальном положении цианоз. Довольно характерен вид больных — одутловатое лицо, набухшие и пульсирующие вены шеи, асцит, но в то же время — отсутствие отеков на нижних конечностях. При обследовании сердца обнаруживают ослабленный сердечный толчок, иногда он отрицательный.



Границы сердца или нормальны, или незначительно увеличены. Аускультативно, кроме тахикардии и умеренного акцента II тона на легочной артерии, иногда можно обнаружить протодиастолический дополнительный тон (перикардиальный тон). Этот тон выслушивают сразу за II тоном, и он отличается большой громкостью.

На ЭКГ констатируют небольшое снижение зубцов, конкордантное смещение сегмента S–T. Зубец T снижен или отрицателен. На ФКГ иногда удается регистрировать перикардиальный протодиастолический тон. Большую диагностическую ценность имеет рентгенологическое исследование. При нормальных или умеренно расширенных границах сердца обнаруживают уменьшение или даже отсутствие пульсовых колебаний (часто неравномерное), пульсаторные зубцы деформированы.

### **Диагноз и дифференциальный диагноз**

Основные затруднения возникают при определении этиологии перикардита в том случае, если он является единственным проявлением основного заболевания.

### **Лечение**

Терапия перикардита должна быть направлена в первую очередь на основное заболевание. Лечебная тактика в отношении отдельных видов перикардитов неодинакова.

При сухих (фибринозных) перикардитах специальной терапии обычно не требуется. В случаях экссудативного перикардита направленность лечения зависит от характера выпота. При серозном и серозно-фибринозном перикардите, так как они имеют аллергический генез, показана десенсибилизирующая, в частности, кортикостероидная терапия. Можно рекомендовать диуретики (лазикс, гипотиазид и т. п.), симптоматическую терапию. Пункция перикарда показана только при большом выпоте с явлениями тампонады сердца.

Напротив, при гнойном перикардите пункция или даже дренаж полости перикарда являются обязательными в терапевтической тактике. Обычно гнойное содержимое полностью отсасывают, промывают полость физиологическим раствором с гепарином и тразилолом, вводят антибиотики. Длительность и кратность дренажа зависит от эффективности терапии.

Так как при экссудативных перикардитах обычно поражается миокард и имеются признаки недостаточности кровообращения, показанным является применение сердечных гликозидов, чаще всего по методу умеренно быстрого насыщения (см. ниже).

При адгезивных перикардитах единственным методом лечения является хирургический.

## Прогноз

Прогноз перикардита, прежде всего, зависит от того заболевания, при котором он развился. Наиболее серьезным можно считать прогноз при гнойных и адгезивных перикардитах.

## Профилактика

Специфических методов профилактики перикардитов не существует.

## АРИТМИИ У ДЕТЕЙ

Расстройства ритма у детей встречаются во всех возрастных периодах, чаще — у детей старшего возраста. Создается впечатление об увеличении частоты нарушений ритма в последние годы. Различают врожденные и приобретенные аритмии, существует деление на функциональные и органические. Расстройства ритма возникают вследствие нарушения основных функций сердечной мышцы — автоматизма, возбуждения, проведения и сократительной способности миокарда. Необходимо отметить, что в тех случаях, когда аритмии являются единственным признаком нарушения деятельности сердца, они практически патологического значения не имеют.

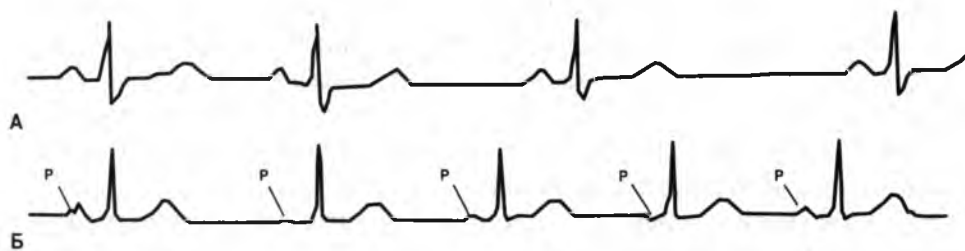
**К расстройствам автоматизма** относят: синусовую тахикардию и брадикардию, синусовую аритмию, миграцию источника ритма и ряд других более редких нарушений.

**Синусовая тахикардия и брадикардия:** о тахикардии и брадикардии можно говорить при учащении или замедлении правильного ритма сердца на 20–30 ударов в 1 мин по сравнению с нормальным ритмом для данного возраста. Причинами изменения частоты сердечных сокращений могут быть самые разнообразные заболевания, органические поражения сердечно-сосудистой системы. У детей большая группа изменений частоты сердечных сокращений связана с функциональными нарушениями. Чаще о патологии сердца свидетельствует синусовая брадикардия. Специального лечения эти формы аритмий обычно не требуют, терапия направлена на лечение основного заболевания.

**Синусовая аритмия.** Одним из наиболее частых вариантов синусовой аритмии является дыхательная аритмия. Дыхательная аритмия может встречаться у детей всех возрастов. В периоде новорожденности она выражена незначительно, у детей раннего возраста — встречается чаще, наиболее выражена дыхательная аритмия у здоровых детей дошкольного и школьного возраста. Во время физической нагрузки дыхательная аритмия уменьшается. В педиатрической практике исчезновение дыхательной аритмии (ригидный ритм, эмбриокардия) скорее свидетельствует в пользу патологии. На ЭКГ отмечают значительную вариабельность длительности

сердечных комплексов, главным образом, за счет диастолических интервалов (рис. 74).

Такое нарушение ритма, как *миграция источника ритма* (рис. 74), выявляют только при ЭКГ-исследовании и диагностируют по разной форме зубца Р в отдельных отведениях. Миграция источника ритма внутри синусового узла, как правило, не является признаком поражения сердца. В тех случаях, когда источник ритма перемещается за пределы синусового узла



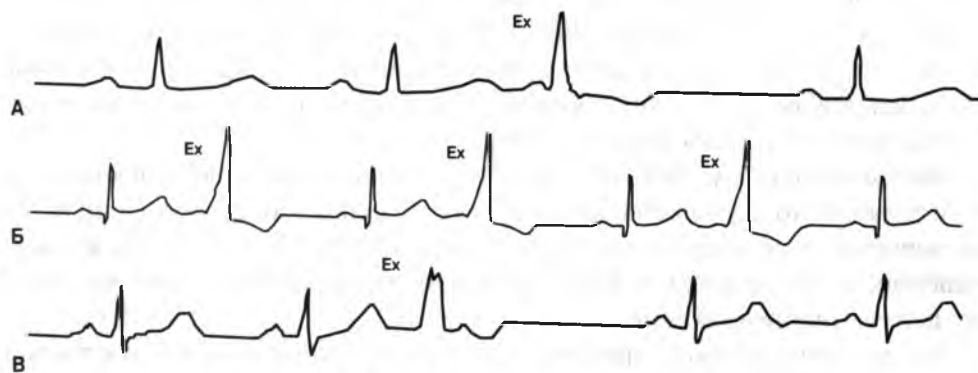
**Рис. 74.** ЭКГ при нарушениях ритма сердца.

А — синусовая (дыхательная) аритмия; Б — миграция наджелудочкового водителя ритма (изменение формы и амплитуды зубца Р в пределах одного отведения).

(изменяется не только форма, но и направление зубца Р), нередко находят патологию сердца. Специального лечения не проводят.

**Расстройства возбуждения** проявляются экстрасистолией, пароксизмальной тахикардией.

Под *экстрасистолией* подразумевают внеочередное сокращение сердца. По месту возникновения импульса возбуждения различают наджелудочковые (суправентрикулярные) и желудочковые экстрасистолы (рис. 75).



**Рис. 75.** ЭКГ при экстрасистолах.

А — предсердная экстрасистола — Ex (наличие зубца Р перед Ex, малая деформированность желудочкового комплекса); Б — предсердная парасистолия (два самостоятельных водителя ритма в предсердиях); В — желудочковая экстрасистола — Ex (отсутствие зубца Р перед Ex, деформация желудочкового комплекса, компенсаторная пауза).

При ЭКГ-исследовании место возникновения импульса может быть уточнено: синусовый узел или атриовентрикулярное соединение, правый или левый желудочек и т. д. Правильное чередование экстрасистол с нормальным ритмом носит название аллоритмии (бигеминия — появление экстрасистол после каждого нормального сокращения, тригеминия — после двух, и т. д.), чаще наблюдается беспорядочное сокращение с нормальным ритмом.

Экстрасистолия — наиболее частое нарушение ритма у детей и встречается во всех возрастных периодах. При появлении экстрасистолии некоторые дети не чувствуют ее и никаких жалоб не предъявляют, другие — жалуются на неприятные ощущения в области сердца: дополнительные пульсовые удары, дополнительные тоны или один тон сердца. Для постановки топического диагноза необходима регистрация ЭКГ.

При всей своей условности с клинических позиций уместно разделять экстрасистолы на функциональные и органические, подразумевая под этим в первом случае происхождение экстрасистол вследствие нарушения внесердечной, чаще вегетативной, регуляции, а в случае органического их генеза — возникновение в результате поражения миокарда или проводящей системы сердца.

*Функциональные экстрасистолии* наиболее часто встречаются в препубертатном и пубертатном периоде. Они довольно лабильны в течение суток, обычно значительно изменяются при перемене положения, в ответ на физическую нагрузку. Параллельно у детей обнаруживают признаки вегетососудистой дистонии, очаги хронической инфекции, эндокринные нарушения и т. д. При проведении специальных методов исследования не находят нарушения сократительной способности миокарда. Клиноортостатическая проба, пробы с дозированной физической нагрузкой, фармакологические пробы (атропин, обзидан) с регистрацией ЭКГ нередко позволяют уточнить преимущественный механизм происхождения функциональных экстрасистол (вагусное или симпатическое влияние).

*Экстрасистолы органического генеза* имеют более постоянный характер. У детей обычно нарушено общее состояние, можно обнаружить признаки функциональной недостаточности сердца. Органические экстрасистолы наиболее часто встречаются при миокардитах, врожденных пороках сердца, реже — при ревматизме.

Прежде всего, необходимо помнить, что большинство этих состояний имеет функциональный характер и специальной терапии не требует. При экстрасистолиях органического генеза лечение проводят на фоне терапии основного заболевания, вызвавшего нарушение ритма. Для снятия экстрасистолии можно рекомендовать вначале препараты калия в виде оротата калия, панангина, аспаркама в возрастных дозах. В случае неэффективно-

сти данной терапии наилучшие результаты получают при использовании  $\beta$ -адреноблокаторов. Эти препараты оказывают эффект благодаря блокаде адренергических  $\beta$ -рецепторов и антикатехоламиновому действию. Наилучшими являются Анаприлин (синонимы: Индерал, Обзидан). Суточная доза от 1 до 2 мг на 1 кг массы тела. Отрицательным свойством этих лечебных препаратов является невозможность их применения при недостаточности кровообращения. Кроме описанной выше терапии, неплохой, но обычно нестойкий эффект можно получить при использовании новокаинамида (0,03–0,05 на 1 кг массы тела в сутки через рот или внутримышечно 10% раствор — 0,2 мл на 1 кг массы тела — разовая доза), близок к новокаинамиду изоникамид (0,2–0,3 г 3–4 раза в сутки).

**Пароксизмальная тахикардия** — это приступы резкого учащения сердцебиений (свыше 160–180 в 1 мин). Различают суправентрикулярную и желудочковую пароксизмальную тахикардию (рис. 76). По генезу пароксизмальные тахикардии связаны, как правило, с явлениями повторного «возвратного возбуждения» в результате существования дополнительных путей проведения (пучок Кента, Махайма и др.).

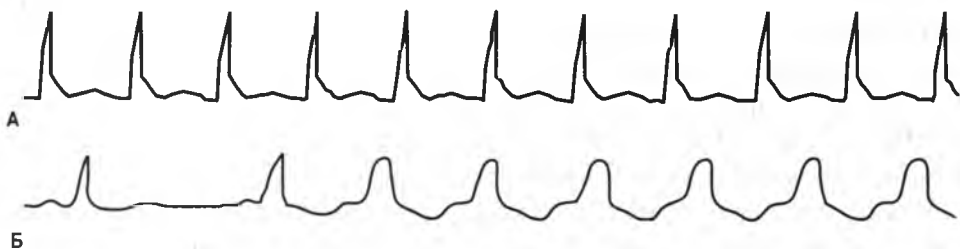


Рис. 76. ЭКГ при тахикардиях.

А — суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия (ЧСС — 200'); Б — желудочковая пароксизмальная тахикардия (ЧСС — 190').

Приступ пароксизмальной тахикардии начинается обычно внезапно. Дети жалуются на неприятные ощущения в области сердца, стеснение в груди, боли в подложечной области. Нередко приступ сопровождается головокружением, обмороком, рвотой. При осмотре обращает на себя внимание бледность, одышка, пульсация яремных вен, могут появиться признаки нарушения кровообращения. Границы сердца обычно не меняются, тоны чистые. На фоне выраженной тахикардии характерным можно считать маятникообразный ритм сердца — интервалы между тонами становятся одинаковыми (эмбриокардия). Пульс малого наполнения, артериальное давление снижено. Продолжительность приступа может колебаться от нескольких секунд до нескольких дней и даже месяцев.

Топический диагноз пароксизмальной тахикардии (суправентрикулярная или желудочковая) возможен только при электрокардиографическом исследовании. Нередко у таких больных обнаруживают синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта (обнаружение этого феномена у детей обычно не является признаком патологии сердца).

Довольно сложно бывает решить вопрос о генезе пароксизмальной тахикардии. При *функциональном* ее характере приступы обычно кратковременны, как правило, не наблюдают признаков нарушения кровообращения, часто отмечают тесную связь с эмоциональными факторами. По месту возникновения функциональная пароксизмальная тахикардия обычно суправентрикулярная. Диагноз становится достоверным при отсутствии других изменений сердца при динамическом наблюдении. Для снятия приступа пароксизмальной тахикардии первоначально применяют приемы механического воздействия для возбуждения блуждающего нерва: надавливание на каротидный синус (лучше справа) или на глазные яблоки. Иногда эффективной оказывается проба Вальсальвы: ребенок натуживается на высоте глубокого вдоха при закрытой голосовой щели и зажатым носом.

Из медикаментозных средств наилучший эффект оказывают  $\beta$ -адреноблокаторы: обзидан и др. (см. выше). Описывают хороший эффект в результате использования Изоптина, который блокирует вход кальция в клетки миокарда. Изоптин назначают внутривенно новорожденным в дозе 0,3–0,4 мл, в возрасте до 1 года — 0,4–0,8 мл, от 1 до 5 лет — 0,8–1,2 мл, от 5 до 10 лет — 1,2–1,6 мл и от 10 до 18 лет — 1,6–2,0 мл. Для снятия приступа можно использовать новокаинамид или изоникамид.

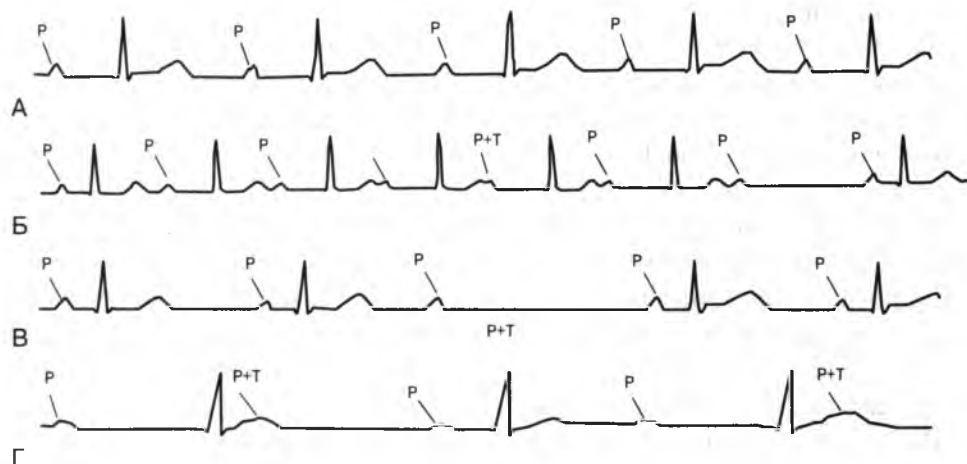
Как неотложная терапия, особенно при появлении признаков сердечной недостаточности, может быть рекомендовано разовое внутривенное капельное введение 1% раствора АТФ в 10% растворе глюкозы, из расчета 50 мкг/кг (максимальная доза 500 мкг/кг). Параллельно используют седативные средства (Седуксен и др.).

При наличии признаков недостаточности кровообращения всю терапию следует проводить на фоне сердечных гликозидов, нередко их назначения оказывается достаточным для снятия приступа. При рецидивирующих формах пароксизмальной тахикардии в качестве профилактики можно длительно применять седативную терапию, обзидан, изоптин и другие препараты перорально в индивидуально подобранных дозах.

**Нарушения функции проведения** — блокады (рис. 77), как правило, не приводят к аритмиям и являются ЭКГ-находкой (см. соответствующие руководства по ЭКГ).

Клинически может быть диагностирована только *полная атриовентрикулярная блокада* с приступами Морганьи—Эдемса—Стокса. В основе этого синдрома лежит острая ишемия мозга из-за внезапного уменьшения сер-

дечного выброса. У таких больных обращает на себя внимание резкая брадикардия. Клинически приступ Морганьи—Эдемса—Стокса проявляется внезапной бледностью, которая позднее может смениться цианозом, потерей сознания и судорогами. Иногда наблюдается непроизвольное отхождение кала и мочи. Пульс некоторое время не удастся прощупать. Приступ может продолжаться от нескольких секунд до 1–2 мин, при большей продолжительности возможен летальный исход.



**Рис. 77.** ЭКГ при блокадах проводящей системы сердца.

А — а-в блокада I степени (удлинение PQ более 0,18с);

Б — а-в блокада II степени I тип (нарастание интервала PQ с последующим выпадением желудочкового комплекса);

В — а-в блокада II степени II тип (периодическое выпадение желудочкового комплекса при относительно равном интервале PQ);

Г — полная а-в блокада — сокращения желудочков (50 в 1 мин) не зависят от сокращений предсердий (75 в 1 мин).

Нарушение функции проведения может наблюдаться как при патологии сердца, так и иметь функциональный характер. Терапия направлена на лечение основного заболевания. При полной атриовентрикулярной блокаде с частыми приступами Морганьи—Эдемса—Стокса показано хирургическое лечение с использованием электростимуляторов.

**Мерцательная аритмия** — это сложное нарушение ритма, связанное с изменением правильной деятельности предсердий. Мерцательная аритмия относительно редко встречается в детском возрасте и, как правило, при тяжелых поражениях миокарда — ревматизм, врожденные пороки сердца,

идиопатический миокардит. Различают тахи- и брадиаритмическую формы мерцания предсердий. В некоторых случаях мерцательная аритмия встречается в виде пароксизмов.

При мерцательной аритмии у детей всегда резко ухудшается состояние, иногда появляется чувство страха, тревоги. При выслушивании сердца определяется разная звучность тонов, беспорядочное чередование коротких и длинных пауз. Характерным может считаться наличие «дефицита» пульса, когда число сердечных сокращений превышает количество пульсовых ударов. Обычно имеются признаки нарушения кровообращения различных степеней.

На ЭКГ при этом виде нарушения ритма вместо зубца Р выявляется большое количество отдельных волн различной величины и формы.

Основная терапия направлена на лечение заболевания, вызвавшего мерцательную аритмию. При тахиаритмической форме необходимо назначение сердечных гликозидов.

В случаях брадиаритмической формы гликозиды могут быть использованы с большой осторожностью. Иногда эффект оказывает новокаиамид, хинидин, аймалин (они могут быть показаны в самом начале приступа мерцательной аритмии, при длительно существующей мерцательной аритмии они малоэффективны). В случае неэффективности медикаментозной терапии показана электрическая дефибрилляция.

Прогноз при мерцательной аритмии у детей очень серьезен, особенно неблагоприятной является тахиаритмическая форма.

**Синдром слабости синусового узла (СССУ).** Синдром связан с неспособностью синоатриального узла выполнять функцию водителя ритма и обеспечить проведение импульса к предсердиям. СССУ может проявляться выраженной синусовой брадикардией до 45–60 ударов в 1 мин, повторяющимися синоатриальными блокадами, сочетанием брадикардии с пароксизмами фибрилляций или с частым эктопическим ритмом (синдром брадикардии — тахикардии (рис. 78).



Рис. 78. ЭКГ. Синдром слабости синусового узла (ЧСС 135 сменяется ЧСС 75).

У детей СССУ, чаще всего, наблюдается при врожденных пороках сердца или после хирургической их коррекции, реже при кардиомиопатиях или миокардитах.



В ряде случаев он имеет врожденный характер (возможно в результате внутриутробного повреждения проводящей системы). Рассматривать СССУ как результат нарушения вегетативной регуляции или физического перенапряжения надо с большой осторожностью.

Клинические проявления могут отсутствовать. Наличие головокружений или обморочных состояний наблюдают при выраженной брадикардии. Смену брадикардии и тахикардии больные ощущают как перебои в области сердца, а также в виде сердцебиений и плохой переносимости физической нагрузки.

Диагноз устанавливают на основании ЭКГ-обследования и суточного холтеровского мониторирования.

При терапии СССУ могут быть использованы *рекомендации НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ*.

I. Стимулирующая терапия, включающая в себя:

- ноотропы (Пирацетам, Пиридитол) и ноотропоподобные препараты (Аминалон, Церебролизин, глутаминовая кислота, Фенибут);
- психомоторные стимуляторы (Сиднокарб, Дуплекс);
- центральные (Амизил) и периферические (беллатаминал) холинолитики;
- сосудистые препараты (Трентал) и ангиопротекторы (Пармидин), улучшающие микроциркуляцию;
- адаптогены (элеутерококк, женьшень, лимонник, заманиха — в виде настоек).

II. Рассасывающая терапия (плазмол, лидаза).

III. Мембранопротекторы и антиоксиданты (витамины А, С, Е, Цитохром С, Неотон).

IV. Метаболическая терапия: карнитина хлорид, рибофлавина мононуклеотид, пангамовая кислота.

Медикаментозные препараты следует назначать комплексно, но не более 3 препаратов основных групп. Лечение продолжается 6–12 мес, в виде курсов по 2–3 мес.

Наличие синкопальных состояний, ригидная брадикардия с отсутствием учащения сердечного ритма на нагрузочные и лекарственные пробы, наличие синдрома бинодальной слабости, а также наследственный вариант СССУ являются показаниями для хирургического лечения (имплантация кардиостимулятора).

Прогноз, при данном нарушении сердечного ритма, серьезный, вследствие возможности развития жизнеугрожающих ситуаций.

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ШУМЫ СЕРДЦА

Функциональными называют шумы, не связанные с нарушением анатомической структуры эндокарда. Функциональные шумы встречаются у детей во всех возрастах, особенно часто (до 70–80%) у подростков. В происхождении их может иметь значение большое количество причин. В возникновении так называемых пульмональных шумов, лучше всего выслушиваемых над легочной артерией, решающее значение имеют особенности строения и расположения легочной артерии у детей (некоторая разница в просвете легочного конуса правого желудочка и устья легочной артерии, более близкое расположение легочной артерии к передней поверхности грудной клетке и т. д.).

В происхождении митральных функциональных шумов, с максимумом выслушивания на верхушке, определенную роль играет нарушение вегетативной регуляции, дистрофические процессы в сердечной мышце и другие причины, приводящие к неполному закрытию атриовентрикулярного отверстия. Функциональный шум может возникнуть под влиянием экстракардиальных причин — анемии, сдавления крупных сосудов бронхопульмональными лимфоузлами или вилочковой железой и др.

Для разграничения функциональных и органических шумов можно пользоваться табл. 151.

Таблица 151

### Дифференциально-диагностическая таблица функциональных и органических систолических шумов

Свойства шума	Функциональный	Органический
Тембр	Мягкий, неопределенный, музыкальный	Жесткий, грубый, дующий
Продолжительность	Короткий, занимает меньшую часть систолы	Длинный, занимает большую часть систолы
Иррадиация	Распространяется мало, не распространяется за пределы сердца	Хорошо распространяется по области сердца и за ее пределами
Изменение при нагрузке	Значительно изменяется, чаще ослабевает	Изменяется мало, если изменяется, то чаще усиливается
Связь с тонами	Не связан	Обычно связан

Диастолические шумы в детском возрасте в абсолютном большинстве случаев имеют органический генез.

В правильной оценке шума, наряду с вышеперечисленными свойствами, помогает наблюдение в динамике, так как с возрастом функциональные шумы или ослабевают, или совсем исчезают.

В последние годы в связи с широким использованием ультразвукового исследования большое внимание привлекает *синдром пролапса митрального клапана*. Как правило, он связан с врожденной патологией створок митрального клапана или хорд и выражается в пролабировании створки (чаще задней) во время систолы и появлении регургитации той или иной степени.

Клинически данный синдром проявляется в появлении позднего систолического шума на верхушке, которому может предшествовать щелчок. В вертикальном положении и шум, и щелчок усиливаются и лучше выслушиваются вдоль левого края грудины. Окончательный диагноз устанавливают при ультразвуковом сканировании.

Синдром пролапса митрального клапана обычно не прогрессирует и даже может иметь обратное развитие с возрастом, однако он является фактором риска по развитию инфекционного эндокардита. При выраженной регургитации рекомендуют ограничить физическую нагрузку (занятия спортом).

## СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Под сердечной недостаточностью понимают состояние, при котором сердце, несмотря на достаточный приток крови, не обеспечивает потребность организма в кровоснабжении. Поскольку работа сердца зависит, в основном, от сократительной способности миокарда, то фактически сердечная недостаточность обусловлена недостаточностью миокарда.

### Этиология и патогенез

В возникновении сердечной недостаточности существуют два основных механизма, которые приводят к снижению сократительной способности миокарда. В первом случае речь идет о первичном нарушении метаболизма миокарда, главным образом связанной с недостатком АТФ и перераспределением калия.

Обычно такая ситуация возникает при миокардитах различной этиологии, гипоксии, нарушении обмена. В таких случаях говорят об *энергетически-динамической недостаточности* (Хегглин). Несколько иная ситуация складывается при так называемой *гемодинамической недостаточности*. При этом снижение сократительной способности миокарда происходит вследствие перенапряжения сердечной мышцы, когда нагрузка, падающая на сердце, превышает его способность совершать эту работу и исчерпаны компенсаторные возможности. Гемодинамическая недостаточность возникает при врожденных и приобретенных пороках сердца, более ред-

кой причиной у детей является гипертензия большого или малого круга кровообращения. В то же время, различные по своей этиологии формы недостаточности сердца характеризуют однотипные сдвиги гемодинамики, связанные с уменьшением количества крови, выбрасываемой сердцем в систему артерий. Поэтому развитие нарушений гемодинамики при сердечной недостаточности можно представить в виде единой схемы.

Кроме того, необходимо учитывать (это иллюстрирует представленный рис. 79), что подобное разделение может иметь значение только на начальных этапах развития сердечной недостаточности, так как к энергетически-динамической недостаточности быстро присоединяются гемодинамические расстройства и явления перенапряжения.

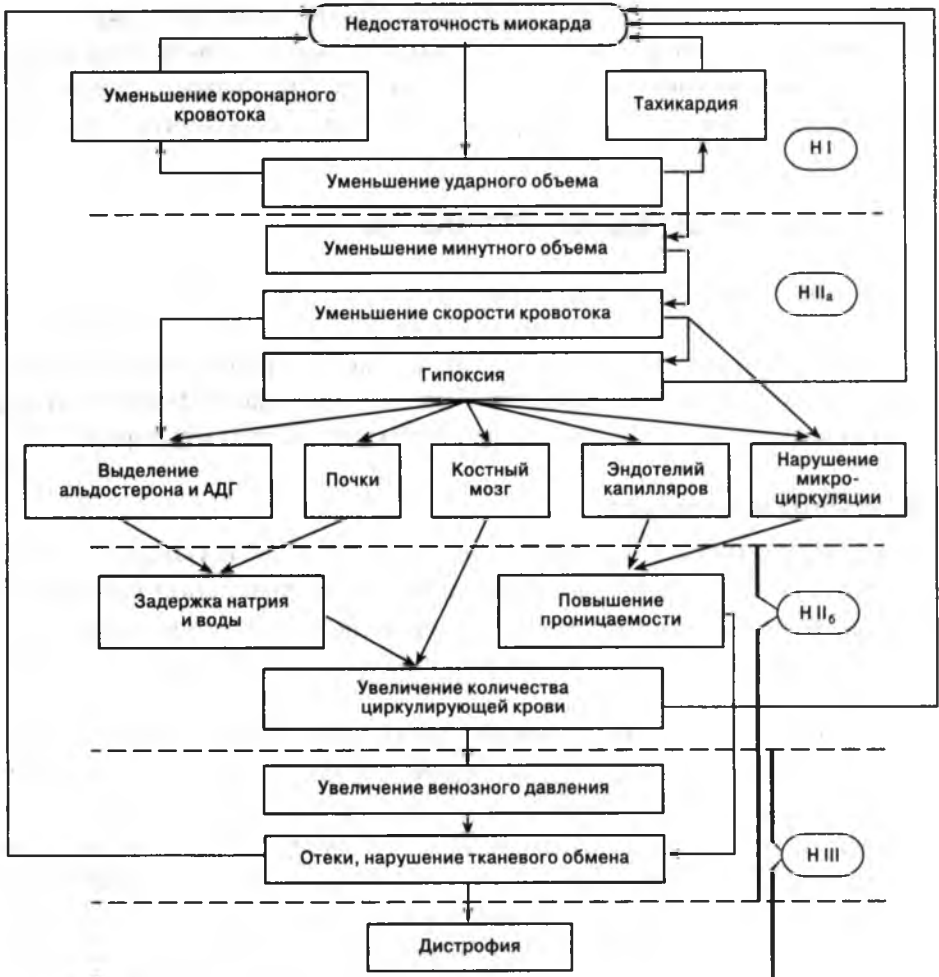


Рис. 79. Развитие сердечной недостаточности.

Наоборот, гемодинамическая недостаточность быстро приводит к нарушению метаболизма миокарда. На первых этапах недостаточность миокарда проявляется в виде уменьшения ударного объема. Минутный объем сердца еще остается нормальным за счет тахикардии. Уже в этот период уменьшается коронарный кровоток, что приводит к более глубоким расстройствам кровообращения.

В тех случаях, когда компенсаторные механизмы оказываются недостаточными для поддержания эффективного кровотока, происходит дальнейшее нарастание сердечной недостаточности, что проявляется, прежде всего, в снижении минутного объема сердца. Как результат уменьшения минутного объема происходит снижение скорости кровотока. Это в свою очередь приводит, с одной стороны, к недостаточному поступлению кислорода в ткани с развитием тканевой гипоксии и накоплению недоокисленных продуктов метаболизма, с другой стороны, к застою в легких с уменьшением жизненной емкости и дыхательной поверхности, то есть углублению гипоксии. Возникающие гипоксия тканей и накопление недоокисленных продуктов приводят к еще большему нарушению энергообмена миокарда и, благодаря раздражению дыхательного центра, к одышке. Задержка почками натрия и воды, а также усиление гемопоза приводят к увеличению объема циркулирующей крови. Повышение венозного давления, вторичный гиперальдостеронизм ведут к развитию отеков. Постепенно из-за венозного застоя и гипоксии функции внутренних органов нарушаются и наступают необратимые дистрофические изменения.

Под влиянием гипоксии активизируется гемопоз, нарушается тканевая проницаемость, микроциркуляция. В связи с венозным застоем и, особенно, недостаточным кровоснабжением почек уменьшается клубочковая фильтрация, увеличивается выделение ренина, альдостерона и антидиуретического гормона. Это ведет к задержке натрия и воды, параллельно может усиливаться выведение калия. Все эти факторы еще более ухудшают сократительную способность миокарда.

### **Классификация**

Здесь приведена классификация только хронической сердечной недостаточности. Различают левожелудочковую и правожелудочковую недостаточность. В первом случае речь идет о преимущественной перегрузке левого желудочка и застое в малом круге кровообращения, во втором — о перегрузке правых отделов и застое в большом круге кровообращения. Такое разделение может быть использовано только при гемодинамической недостаточности миокарда, так как в случаях энергодинамической недостаточности всегда наблюдается тотальная сердечная недостаточность. Кроме того,

у детей, особенно младшего возраста, перегрузка одного из отделов сердца быстро приводит и к перегрузке других, то есть к тотальной сердечной недостаточности.

Для разделения стадий сердечной недостаточности пользуются классификацией В. Х. Василенко и Н. Д. Стражеско, которые предложили выделить четыре стадии: I, II<sub>а</sub>, II<sub>б</sub>, III.

### **Клиника**

Клиническая картина при сердечной недостаточности в значительной степени определяется тем основным заболеванием, которое явилось причиной недостаточности кровообращения: миокардит, порок сердца и т. д. Здесь мы останавливаемся лишь на симптомах, которые позволяют диагностировать сердечную недостаточность и определить ее стадию.

I стадия сердечной недостаточности характеризуется умеренной тахикардией в покое. Признаки недостаточности появляются обычно лишь при физической нагрузке, когда можно констатировать быструю утомляемость, одышку, выраженную тахикардию. У грудных детей одним из первых признаков является затруднение при кормлении грудью: через 1–2 мин ребенок отказывается от груди, становится беспокойным, появляется выраженная одышка, иногда — периоральный цианоз.

При II<sub>а</sub> стадии одышка и тахикардия наблюдаются в покое. Ребенок утомляется даже при выполнении обычных физических нагрузок. В этой стадии можно констатировать признаки венозного застоя. При правожелудочковой недостаточности это проявляется умеренным увеличением печени, у детей младшего возраста — нередко анорексией, рвотой, болями в животе; при левожелудочковой — выраженной одышкой, незвучными влажными хрипами в нижних долях легких.

Нередко, особенно у детей младшего возраста, застойные явления наблюдаются и в малом, и в большом круге кровообращения (тотальная сердечная недостаточность). У детей при II<sub>а</sub> стадии обычно отмечают пастозность, к концу дня могут появиться небольшие отеки, у старших детей обычно на нижних конечностях, у грудных — в области мошонки и крестца (при левожелудочковой недостаточности периферических отеков может и не быть).

Более глубокие нарушения наблюдаются при II<sub>б</sub> стадии недостаточности. Ребенок находится в постели, так как даже небольшое движение вызывает значительное усиление одышки и тахикардии. Дети нередко принимают возвышенное положение, обычно капризны, раздражительны, плохо вступают в контакт.

Резко нарушен сон, аппетит. При правожелудочковой недостаточности увеличена и часто болезненна печень, кроме стабильных периферических,

наблюдаются и полостные отеки (асцит). При преимущественно левожелудочковой недостаточности, периферические отеки могут быть умеренно выражены или даже отсутствовать, в то же время, ведущими будут явления значительного венозного застоя в легких, возможны явления предотека и отека легких. В этой стадии нередко у детей отмечается акроцианоз, иногда — общий цианоз, значительно снижен диурез. Резко выражены изменения со стороны сердца: значительно расширены границы, тоны глухие, уменьшена звучность шумов, нередко наблюдают различные нарушения ритма.

При III стадии недостаточности кровообращения к вышеописанным симптомам присоединяются тяжелые необратимые дистрофические изменения со стороны всех органов и систем.

### **Прогноз**

Прогноз при сердечной недостаточности у детей всегда серьезен и связан, прежде всего, с тем заболеванием, которое вызвало недостаточность. Он зависит также от вида сердечной недостаточности и от ее степени. При энергодинамической недостаточности в случае рациональной и своевременной терапии возможно полное восстановление сократительной способности миокарда.

Появление сердечной недостаточности при гемодинамических нарушениях всегда приводит к прогрессированию этой недостаточности. Скорость прогрессирования зависит как от степени гемодинамических нарушений, так и от применяемой терапии. Неблагоприятным можно считать прогноз при недостаточности кровообращения III стадии, когда наблюдаются необратимые дистрофические изменения во всех органах и системах.

### **Лечение**

Принципы терапии сердечной недостаточности в значительной степени зависят от механизма, по которому она развилась, и от ее степени.

При недостаточности I стадии ограничение режима касается только подвижных игр, физкультуры и дополнительных физических нагрузок. Ребенок получает обычный стол, ограничивают только дополнительное употребление соли и воды и исключают из рациона пищевые продукты, оказывающие возбуждающее действие: кофе, какао, крепкий чай, пряности. В тех случаях, когда сердечная недостаточность является энергодинамической, основная терапия должна быть направлена на борьбу с тем заболеванием, которое вызвало эту недостаточность. Так, при миокардите показано противовоспалительное лечение, при электролитных нарушениях — коррекция этих сдвигов и т. п. Для улучшения питания сердечной

мышцы используют введение кокарбоксилазы (50–100 мг в сутки), оротат калия, панангин. Хороший эффект оказывает применение так называемой «поляризующей» смеси — внутривенное, капельное введение 10% глюкозы (5–10 мл на кг массы тела) с инсулином (1 ЕД на 5 г глюкозы), в эту же капельницу добавляют хлористый калий в количестве, необходимом для получения 0,6% концентрации его в растворе, или панангин. Использование сердечных гликозидов при этом виде сердечной недостаточности является методом выбора.

*Сердечные гликозиды*, независимо от вида препарата, оказывают одинаковое действие на сердечную мышцу — увеличивают сократительную способность миокарда без одновременного увеличения потребности сердечной мышцы в кислороде. Однако между отдельными гликозидами существуют различия в скорости наступления эффекта, длительности действия, токсичности, степени влияния на ритм сердечной деятельности и др.

Основным принципом лечения сердечными гликозидами является достижение в крови и последующее поддержание так называемой полной терапевтической дозы, то есть такого количества препарата, при котором достигается максимальный лечебный эффект без какого-либо токсического действия. В связи с этим, при лечении гликозидами различают два периода: период начальной дигитализации, или насыщения и период поддерживающей терапии. Во время первого периода вводят количество препарата, необходимое для стойкого терапевтического эффекта. Во втором периоде поддерживают достигнутый уровень насыщения дозой препарата, равной коэффициенту элиминации (табл. 152).

Таблица 152

### Дозы гликозидов (мг/кг) у детей в возрасте до и после 2 лет

Гликозид	Доза насыщения		Поддерживающая доза от дозы насыщения	
	до 2 лет	после 2 лет	до 2 лет	после 2 лет
Дигоксин	0,04	0,03–0,04	$\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{5}$
Изоланд	0,075	0,06–0,10	$\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{5}$
Строфантин	0,01	0,007	Разовая доза	Разовая доза
Коргликон	0,013	0,01	»	»

Количество гликозидов, необходимое для получения оптимального начального эффекта (доза насыщения), может быть введено в организм с различной быстротой:

- 1) методом быстрого насыщения в течение 1–2 дней;
- 2) методом умеренно быстрого насыщения в течение 3 дней;



3) методом медленного насыщения продолжительностью 5–7 дней.

Положительное действие гликозидов проявляется в улучшении самочувствия и настроения, уменьшении и исчезновении одышки. Отмечают урежение частоты сердечных сокращений, уменьшение размеров печени, увеличение диуреза.

При лечении гликозидами следует помнить, что существует значительная индивидуальная чувствительность к препаратам. В связи с этим необходим тщательный клинический и ЭКГ-контроль за ребенком во время подбора адекватной дозы.

При отсутствии клинического эффекта и проявлений интоксикации дозы могут быть несколько увеличены. *Признаки гликозидной интоксикации* клинически проявляются вялостью, снижением аппетита, нарастанием симптомов недостаточности кровообращения. На ЭКГ выявляют удлинение атриовентрикулярной проводимости, снижение зубца Т, изменение положения зубца Т и отрезка S–T по отношению к изоэлектрической линии, экстрасистолию.

В этих случаях необходимо уменьшение дозы или полная отмена препарата. Одновременно с отменой гликозида рекомендуют назначение калия в виде 10% хлористого раствора или ацетата по 1–2 столовой ложке в день. При наличии нарушений ритма назначают новокаинамид,  $\beta$ -адреноблокаторы (дозы см. выше). В тяжелых случаях показано парентеральное введение 2% цитрата натрия (20–50 мл), 5% раствора унитиола (0,1 мл на 1 кг массы тела).

Тактика назначения гликозидов имеет некоторые отличия в зависимости от генеза сердечной недостаточности.

При энергодинамической недостаточности обычно используют парентеральное введение препарата методом быстрого насыщения. Рационально использовать максимальные дозы (например, для дигоксина доза насыщения 0,05 мг на 1 кг массы тела, поддерживающая —  $\frac{1}{4}$  дозы насыщения для детей до двух лет). Длительность поддерживающей терапии зависит от восстановления сократительной способности миокарда.

При гемодинамической недостаточности лучше использовать гликозиды через рот методом умеренно быстрого или медленного насыщения. Применяют обычно минимальные дозы (для дигоксина доза насыщения 0,03 мг на 1 кг массы тела, поддерживающая —  $\frac{1}{5}$  дозы насыщения для детей старше 2 лет).

Поддерживающая терапия назначается длительно, а чаще — постоянно. Из сердечных гликозидов у детей лучше всего себя зарекомендовал дигоксин. При недостаточности кровообращения II<sub>a</sub> стадии детям назначают

постельный режим, палату необходимо хорошо проветривать. Ребенку необходима диета с ограничением соли, ограничивается прием жидкости до  $\frac{2}{3}$  суточной нормы, в некоторых случаях периодически назначают фруктово-сахарные или сахарно-творожные дни. Из медикаментозных препаратов основным является назначение сердечных гликозидов, широко используют витамины, кокарбоксилазу, оротат калия, панангин, АТФ, поляризующую смесь.

При недостаточности II<sub>6</sub> стадии рекомендуют строгий постельный режим, возвышенное положение ребенка, оксигенотерапию. Наряду с ограничением соли и жидкости (как при недостаточности II<sub>а</sub> степени) обязательным является использование разгрузочных дней 1–2 раза в неделю, показано дробное кормление ребенка.

Дополнительно к той терапии, которая была описана при недостаточности II<sub>а</sub> стадии, назначают мочегонные препараты. В случаях умеренных отеков иногда достаточно использования альдактона или верошпирона (50–200 мг в сутки). При выраженных отеках применяют гипотиазид, лазикс, урегит (доза всех этих препаратов 1–2 мг на 1 кг массы тела). Часто назначают сочетание альдактона или верошпирона с одним из перечисленных препаратов.

При недостаточности кровообращения III стадии терапию проводят такую же, как при II<sub>6</sub> стадии, и дополнительно — симптоматическое лечение проявлений дистрофии.

## **ДИСТОНИИ**

### **Гипертонические состояния**

#### **Частота**

Частота гипертонических состояний у детей колеблется по данным разных авторов в довольно широких пределах, причем она наибольшая в препубертатном и пубертатном периодах — 10–15%.

#### **Патогенез**

Величина артериального давления в конечном итоге обуславливается силой сердечных сокращений и состоянием тонуса артериол, причем последнее имеет решающее значение. Несмотря на то, что генез повышения артериального давления у детей разного возраста неодинаков, тем не менее можно утверждать, что гипертензии у них в абсолютном большинстве случаев являются вторичными. Крайне редко и только в подростковом возрасте можно диагностировать гипертоническую болезнь.

До препубертатного возраста повышение артериального давления наблюдается чаще всего при заболеваниях почек, эндокринной патологии, коарктации аорты, феохромоцитоме и т. д.

Наиболее сложен генез повышения артериального давления в препубертатном и пубертатном возрасте. Высокая частота этих состояний обусловлена, прежде всего, гормональной перестройкой, из факторов которой наибольшее значение имеет преобладание выделения адреналина над норадреналином с увеличением систолического выброса и относительный гиперальдостеронизм, вследствие характерного для этого возраста преобладания минералокортикоидной функции надпочечников над глюкокортикоидной.

Сохраняют свое значение и гипертензии при поражении почек, эндокринной патологии и т. д. Существенную роль в развитии гипертонических реакций отводят наследственным факторам. Хотя механизмы такой передачи еще плохо изучены, наиболее убедительной представляется точка зрения, что в основе лежит передача особых свойств сосудистой стенки, обладающей большим сродством к прессорным веществам.

### **Классификация**

Обычно пользуются следующей классификацией (М. Я. Студеникин):

1. Сосудистая вегетодистония по гипертоническому типу.
2. Гипертоническая болезнь.
3. Симптоматическая (вторичная) гипертония.

### **Клиника**

В большинстве случаев повышение артериального давления выявляют случайно, и необходимы поиски основного заболевания, приведшего к гипертензии. При гипертониях почечного генеза повышаются обычно цифры и максимального, и минимального давления. Стойкость и длительность гипертензии зависит от основного заболевания. Обычно обнаруживают патологический мочевой осадок и другие проявления заболевания почек. Гипертензию, связанную с коарктацией аорты, легко диагностируют по низкому давлению на нижних конечностях, наличию систолического шума.

Для феохромоцитомы характерны кризы повышенного давления, преимущественно максимального с мучительными головными болями, диагноз становится достоверным при обнаружении повышенного содержания катехоламинов в моче и крови. Другие заболевания, при которых может наблюдаться повышение артериального давления, в детском возрасте встречаются редко.

В препубертатном и пубертатном возрасте наиболее часто гипертонические состояния встречаются при вегетососудистой дистонии. Нередко это дети с большим количеством дополнительных нагрузок в школе. При измерении давления обнаруживают повышенные цифры максимального при нормальных или слегка повышенных цифрах минимального давления. Гипертензия, как правило, не стойкая, давление значительно колеблется в течение суток, можно отметить тесную связь с эмоциональными факторами. Обычно у таких детей много жалоб — на плохое самочувствие, раздражительность, легкую утомляемость, боли в области сердца, чувство жара и т. д. При объективном обследовании удается обнаружить тахикардию, неадекватную реакцию на физическую нагрузку, вегетативную лабильность.

Относительно небольшую группу составляют дети со стойким повышением давления как максимального, так и минимального. Гипертензию у таких больных выявляют, как правило, случайно при профилактических осмотрах, нередко в спортивных секциях. Жалоб у них обычно нет, дети хорошо физически развиты, с гиперстеническим телосложением. При объективном обследовании можно обнаружить некоторое увеличение размеров сердца, акцент II тона на аорте.

В каждом конкретном случае гипертонических состояний у подростков необходимо тщательное обследование для исключения вторичной артериальной гипертензии.

## Лечение

Поскольку повышение артериального давления у детей является преимущественно вторичным, то основное направление лечения — это терапия заболевания, вызвавшего гипертензию, тем более, что симптоматическое лечение в этих случаях бывает малоэффективным.

При вегетососудистой дистонии по гипертоническому типу наиболее показанной является седативная терапия: бром с валерианой, седуксен, элениум и т. д. Одним из важных факторов является нормализация режима, обязательное пребывание на свежем воздухе. Таким детям показана умеренная физическая нагрузка и даже занятия спортом с постепенно возрастающими нагрузками.

В тех случаях, когда необходимо активное снижение артериального давления, можно ориентироваться на цифры максимального и минимального давления; лучше объективно определить величину систолического выброса и состояние тонуса сосудов эластического и мышечного типа (такое исследование может быть проведено, например, с помощью механокардиографии). При наиболее частом в детском возрасте изолированном повышении максимального давления препаратами выбора являются  $\beta$ -адреноблокаторы — пропранолол (обзидан, индерал), лабетолол и др. Снижение давле-

ния при приеме этих препаратов наступает вследствие уменьшения систолического выброса.

В случаях повышения одновременно максимального и минимального давления терапию обычно начинают с препаратов раувольфии: резерпин, раунатин, раувазан и др. Дозу препаратов подбирают индивидуально в зависимости от чувствительности больного, и она должна снизить максимальное и, что особенно важно, минимальное давление.

В последние годы для снижения давления широко используют блокаторы входа Са в клетку — Нифедипин и др., а также ингибиторы АПФ — Капотен, Каптоприл (последние особенно эффективны при гипертониях почечного генеза). Сохраняет свое значение и использование метил-допа (Допегит). Параллельно ограничивают прием соли и назначают мочегонные средства: альдостерон, верошпирон, гипотиазид.

В случае неэффективности или малой эффективности такой терапии, особенно при высоких цифрах артериального давления, могут быть использованы ганглиоблокирующие препараты (пентамин, изоприн и др.), их следует применять с осторожностью из-за возможности ортостатического коллапса.

## **Прогноз**

Прогноз при разных формах гипертонических состояний у детей неодинаков. При вторичных гипертониях он зависит от исхода основного заболевания. В случаях вегетососудистых дистоний при правильном ведении таких больных прогноз обычно благоприятен. Более серьезным может быть прогноз у детей со стойким повышением давления невыясненного генеза.

## **Профилактика**

Правильный режим дня и питания, занятия физкультурой и спортом, достаточно продолжительный сон — наиболее эффективные меры профилактики.

## **Гипотонические состояния**

Гипотонические состояния у детей встречаются реже, чем гипертонические. Частота гипотензий, по данным разных авторов, колеблется в школьном возрасте около 4%.

## **Этиология**

Ведущим в возникновении гипотонических состояний являются нейроциркуляторные нарушения. Определенное значение придают недостаточ-

ной функции ряда эндокринных желез: надпочечников, щитовидной железы, гипофиза. Наследственные сосудистые гипотензии преимущественно свойственны людям астенической конституции.

### **Клиника**

При артериальной гипотензии ведущими являются жалобы на слабость, быструю утомляемость, склонность к обморочным состояниям. Дети могут быть сонливыми, раздражительными, нередко у них наблюдаются головные боли, боли в области сердца и т. д.

При объективном обследовании кожа таких детей бледная, холодная на ощупь, иногда отмечают мраморность кожи. Можно обнаружить приглушенность тонов сердца, такие больные чаще всего склонны к брадикардии. Артериальное давление снижено главным образом за счет систолического.

### **Лечение**

Основное в лечении гипотонических состояний — это правильная организация режима дня с обязательной физической нагрузкой и полноценным белковым питанием. Из медикаментозных средств можно рекомендовать препараты, повышающие давление: кофеин, эфедрин, кордиамин, кроме того, назначают настойки женьшеня, заманихи, лимонника китайского, аралии, стеркулин, пантокрин, апилак и т. д. Иногда неплохой эффект оказывает внутривенное введение 40% глюкозы, инъекции алоэ, дуплекса, аутогемотерапия. Благоприятно действуют хвойные ванны, душ (циркулярный, Шарко, игольчатый), воротник по Щербаку.

## **РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ**

---

Всю группу заболеваний объединяет поражение соединительной ткани. Сюда наряду с формами с известной этиологией — острая ревматическая лихорадка, болезнь Лайма — входит большая группа патологических состояний, этиология и патогенез которых до настоящего времени не до конца изучены.

### **ОСТРАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА**

Рекомендации по изменению термина ревматизм на острую ревматическую лихорадку (ОРЛ) в последнем 10-м пересмотре МКБ имеет определенную логику, поскольку в большей степени привлекает внимание работников здравоохранения к инфекционному фактору — стрептококку, лежащему в основе заболевания, которое характеризуется преимущественным поражением сердца и сосудов.

ОРЛ является наиболее частой причиной приобретенных пороков сердца у детей.

Частота ОРЛ в России составляет 0,45 на 1000 детского населения [Кузьмина Н. Н., 2003].

#### **Этиология и патогенез**

Возникновение ОРЛ (как первой атаки, так и рецидивов) связано с инфицированием гемолитическим стрептококком группы А, в ряде случаев возможно его воздействие в виде L-форм.

Комитет экспертов ВОЗ (1989) сформулировал современное представление о патогенезе ОРЛ как токсико-иммунологическую гипотезу. ОРЛ можно рассматривать как распространенный системный васкулит в ответ на стрептококковый антиген (антигены) с повышенной тропностью к тканям сердца.

Существенную роль в механизмах возникновения заболевания придают наличию у штаммов стрептококка, выделенных от больных, общих антигенных субстанций с некоторыми тканями человека и, прежде всего, с сердцем. Эта близость антигенного состава создает возможность длительного персистирования стрептококка в организме, так как может возникнуть состояние «частичной иммунологической толерантности», когда

иммунокомпетентная система ребенка отвечает недостаточной выработкой антител к стрептококковому антигену.

Патогенез поражения сердца, вероятно, определяется двумя основными факторами: токсическим воздействием ряда ферментов стрептококка, обладающих кардиотоксическими свойствами (стрептолизины O и S, протеиназа и др.), и наличием у некоторых штаммов стрептококка антигенных субстанций, общих с сердечной тканью. Наличие кардиотропности стрептококкового антигена (антигенов) создает принципиальную возможность для воздействия антител к этим антигенам не только на стрептококк, но и на сердце.

Не исключено, что реакция противострептококковых антител с сердцем возможна лишь при условии предшествующего изменения ткани сердца (эту роль могут выполнять токсины стрептококка). Аутоиммунные реакции в патогенезе ревматического поражения сердца большой роли, вероятно, не играют, хотя нельзя исключить их значение при некоторых формах заболевания (непрерывно рецидивирующие формы).

Описанными выше иммунологическими механизмами, безусловно, не ограничиваются факторы, играющие роль в патогенезе ОРЛ. Определенное значение в механизмах повреждения сердца может иметь тесная связь путей лимфотока глоточного кольца и средостения, что создает предпосылки тесного контакта стрептококка, проникающего в организм через верхние дыхательные пути, с сердцем. Важное значение, особенно в скорости развертывания и степени выраженности патологических реакций, имеет и реактивность ребенка, которая тесно связана с состоянием нервной, эндокринной и ряда других систем организма.

Повторные атаки ОРЛ, вероятно, происходят по тем же механизмам, что и первая атака.

В последние годы накапливается все больше данных в пользу участия генетических факторов как в возникновении самого заболевания, так и в особенностях его течения у отдельного больного.

### **Классификация**

В настоящее время пользуются рабочей классификацией и номенклатурой ОРЛ, принятой в 1964 г. по докладу А. И. Нестерова (табл. 153).

По современной классификации наиболее правильная формулировка диагноза может быть следующей: ОРЛ 1 — активная фаза (II степень активности), эндокардит митрального клапана, полиартрит, острое течение,  $H_1$  или ОРЛ 3, активная фаза (I степень активности), возвратный эндокардит аортального клапана, миокардит, нефрит, недостаточность митрального клапана, подострое течение,  $H_{2a}$ .



Таблица 153

## Рабочая классификация и номенклатура ревматизма

Фаза болезни	Клинико-анатомическая характеристика поражения		Характер течения	Состояние кровообращения
	сердца*	других органов и систем		
Активная I, II, III степени	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ревмокардит первичный без порока клапанов.</li> <li>2. Ревмокардит возвратный с пороком клапана (каким).</li> <li>3. Ревматизм без явных сердечных изменений</li> </ol>	<p>Полиартрит, серозиты (плеврит, перитонит, абдоминальный синдром).</p> <p>Хорея, энцефалит, менингоэнцефалит, церебральный васкулит, нервно-психические расстройства.</p> <p>Васкулиты, нефриты, гепатит, пневмония, поражение кожи, ирит, иридоциклит, тиреоидит</p>	<p>Острое, подострое затяжное, вялое.</p> <p>Непрерывно рецидивирующее.</p> <p>Латентное</p>	<p>H<sub>0</sub> – нет недостаточности кровообращения;</p> <p>H<sub>1</sub> – недостаточность I степени;</p> <p>H<sub>2</sub> – недостаточность II степени;</p> <p>H<sub>3</sub> – недостаточность III степени</p>
Неактивная	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Миокардиосклероз ревматический.</li> <li>2. Порок сердца (какой)</li> </ol>	<p>Последствия и остаточные явления перенесенных внесердечных поражений</p>		

\* По возможности следует уточнить ведущую локализацию поражения (миокардит, эндокардит, перикардит, коронарит) и указать количество атак.

### Клиника

ОРЛ заболевают дети преимущественно школьного возраста. *Первая атака* ОРЛ у детей, как правило, начинается остро с повышения температуры тела до фебрильной, явлений интоксикации. Практически у всех детей можно отметить перенесенное за 2–3 нед до этого заболевание верхних дыхательных путей. Одновременно с повышением температуры тела развиваются явления полиартрита или артралгий.

Характерными признаками ревматического *полиартрита* можно считать следующие: выраженный болевой синдром с нарушением функций, летучий характер болей, поражение преимущественно средних и крупных суставов. В менее типичных случаях боли в суставах умеренно выражены, функция их не нарушена.

У 10–15% детей с первой атакой ОРЛ признаки полиартрита могут отсутствовать; в этих случаях и начало заболевания нередко подострое. Поражение суставов при ОРЛ обычно не стойкое и быстро исчезает при проведении противовоспалительной терапии.

Уже в острый период заболевания у 80–85% больных обнаруживают признаки поражения сердца — основного критерия для постановки диагноза ОРЛ. *Миокардит* — самое частое проявление сердечной патологии

при этом заболевании. При миокардите наблюдается значительное ухудшение состояния ребенка, бледность кожных покровов, расширение границ сердца, тахикардия или брадикардия, глухость тонов, иногда их раздвоение, могут отмечаться признаки недостаточности кровообращения.

Однако в большинстве случаев симптомы миокардита не столь ярки. Для современного течения ОРЛ более характерны умеренные изменения со стороны миокарда. Общее состояние изменяется мало, при объективном исследовании удается обнаружить умеренную тахикардию, реже — брадикардию. Перкуторно находят расширение границ сердца влево, аускультативно — снижение звучности первого тона, реже — приглушение обоих тонов. На ЭКГ можно наблюдать удлинение атриовентрикулярной проводимости и изменение конечной части желудочкового комплекса. Для правильной оценки данных ЭКГ наиболее важно не столько обнаружение каких-либо изменений, сколько их динамика. Рентгенологически нередко выявляют уменьшение амплитуды сердечных сокращений, расширение границ сердца.

Более чем у половины детей при первой атаке уже в острый период удается обнаружить поражение клапанного аппарата сердца — *эндокардит*. Наиболее часто поражается митральный клапан, реже — аортальный. Характерным признаком поражения митрального клапана является появление систолического шума «дующего» тембра. В начале атаки эндокардиальный шум характеризуется умеренной громкостью, лабильностью, относительно небольшой иррадиацией, слышен на верхушке сердца, может сопровождаться снижением звучности I тона. Реже эндокардиальный шум уже с самого начала может звучать как сформированная недостаточность митрального клапана.

Большую помощь в диагностике эндокардита митрального клапана может оказать ФКГ. Эндокардиальный шум записывается как высокочастотный, чаще связан с I тоном, убывающий или лентовидный, по продолжительности занимает половину или большую часть систолы.

В 10–15% случаев наблюдается поражение клапанов аорты. В начале заболевания аортальный диастолический шум, который лучше всего слышен в точке Боткина на глубоком выдохе, очень короткий, может не иметь типичного в последующем льющегося характера, не всегда постоянный. Трудности диагностики возрастают вследствие того, что в начальных стадиях этот шум может не регистрироваться на ФКГ.

Относительно редко при первой атаке могут одновременно поражаться два клапана — митральный и аортальный.

Вовлечение в патологический процесс *перикарда* при первой атаке наблюдаются редко. Признаки перикардита обычно встречаются при остром,

гиперергическом течении заболевания и сочетаются с выраженными изменениями со стороны других оболочек сердца. При перикардитах всегда нарушается общее состояние больного и имеются признаки интоксикации (описание клинической картины см. выше).

В последние годы особое внимание, для констатации поражения сердца при ОРЛ, придают ультразвуковому исследованию, более того, есть много сторонников включения ЭХОКГ в критерии постановки диагноза.

При ОРЛ, кроме типичного для этого заболевания поражения сердца, в патологический процесс могут быть вовлечены и другие внутренние органы. Их изменение можно констатировать при высокой активности процесса. Довольно редко при современном течении ОРЛ наблюдают такие внесердечные проявления, как *анулярная эритема и абдоминальный синдром*. Появление этих симптомов характерно для самого острого периода болезни.

Поражение нервной системы при ОРЛ у детей чаще всего проявляется в виде *малой хорей*. Заболевание может возникнуть остро, но чаще отмечают постепенное развитие патологического процесса. Дети становятся несобранными, раздражительными, изменяется их поведение, появляются непроизвольные движения (гиперкинезы) разной степени выраженности. Гиперкинетический синдром часто больше выражен с одной стороны, нередко только в одной правой или левой половине тела (гемихорея). Одновременно у большинства больных появляется гипотония мышц. У 20–30% больных хореей имеется поражение сердца.

Клиническая картина *рецидива* ОРЛ у детей обуславливается как симптомами активности патологического процесса, так и изменениями, которые имеются у ребенка в результате перенесенных до этого атак ОРЛ, прежде всего, со стороны сердца. У большинства больных атака начинается остро и по клиническим проявлениям мало отличается от первой атаки. Имеется определенная закономерность в том, что каждая последующая атака, как по своим клиническим проявлениям, так и по своей активности, нередко повторяет предыдущую.

При рецидивировании ведущей является патология со стороны сердца. При второй атаке поражение сердца наблюдается не менее, чем у 95% детей, при последующих атаках отсутствие патологии со стороны сердца вызывает сомнение в правильности диагноза. При перенесении ребенком нескольких атак у него могут наблюдаться практически все из встречающихся приобретенных пороков сердца.

*Недостаточность митрального клапана* (insufficiencia valvulae mitralis). Этот порок характеризуется наличием дующего систолического шума на верхушке. Иногда при выраженной недостаточности шум может приобретать жесткий тембр. Длительность и звучность систолического шума раз-

личные, от относительно короткого — до пансистолического; от выслушиваемого только при тщательном исследовании — до очень громкого. Шум обычно хорошо слышен и в положении лежа, и в вертикальном положении, часто усиливается после нагрузки, хорошо проводится за пределы сердца, иногда даже на спину. Обычно отмечается уменьшение звучности I тона на верхушке, II тон на легочной артерии, напротив, акцентуирован. Верхушечный толчок часто усилен и смещен книзу, можно отметить расширение левой границы сердца, хотя у детей это необязательно. Артериальное давление, как правило, не изменяется.

Признаками, свидетельствующими о возвратном эндокардите митрального клапана на фоне уже сформированной недостаточности, является увеличение продолжительности и звучности шума, распространенности его, появление так называемого «хордального писка», нередко короткого мезодиастолического шума на верхушке. На ЭКГ при недостаточности митрального клапана появляются признаки гипертрофии левого желудочка, иногда — и левого предсердия. При ФКГ-исследовании записывается систолический шум с максимумом на верхушке. Шум хорошо фиксируется в средне- и высокочастотном диапазоне, занимает большую часть систолы, реже — пансистолический, но обычно убывающий, реже — лентовидный. Шум тесно связан с I, часто сниженным тоном.

Рентгенологически при выраженной недостаточности митрального клапана сердце приобретает митральную конфигурацию — увеличение сердца влево и сглаженность талии. Необходимо отметить, что характерная рентгенологическая картина у детей встречается не часто, даже при клинически несомненной недостаточности митрального клапана.

При ультразвуковом исследовании в типичных случаях обнаруживают дилатацию левых отделов сердца, избыточную экскурсию межжелудочковой перегородки, разнонаправленное диастолическое движение утолщенных митральных створок и отсутствие их систолического смыкания.

*Митральный стеноз* (stenosis mitralis). Изолированный митральный стеноз у детей встречается редко и, как правило, при вялом или латентном течении ревматического процесса. Изолированный митральный стеноз имеет довольно типичную звуковую симптоматику: хлопающий I тон, рокочущий пресистолический шум, митральный щелчок. Нередко при пальпации определяют пресистолическое дрожание («кошачье мурлыканье»). Рано появляются жалобы на одышку, сердцебиение, признаки застоя в малом круге кровообращения. Для таких больных характерным можно считать цианотический румянец, цианоз слизистых оболочек.

Значительно чаще стенозирование митрального клапана у детей происходит на фоне уже сформированной недостаточности митрального клапана.

В этих случаях начальные признаки стенозирования можно предполагать по нарастанию звучности I тона, появлению интервального диастолического шума на верхушке (эти звуковые феномены лучше всего выслушивать в положении ребенка на левом боку). Иногда одним из первых признаков стенозирования является появление щелчка открытия митрального клапана, вначале лучше всего выслушиваемого вдоль левого края грудины. В случаях большой недостаточности митрального клапана и дилатации левых отделов сердца, описанная выше звуковая симптоматика может наблюдаться при относительном стенозе, без истинного сужения атриоventрикулярного отверстия.

На ЭКГ при стенозе митрального клапана одним из типичных признаков считают гипертрофию левого предсердия, позднее — правых отделов сердца. На ФКГ фиксируют увеличение амплитуды I тона, увеличение интервала Q—I тон больше 0,06 с. Обычно записывается щелчок открытия митрального клапана (по расстоянию II тон — щелчок открытия митрального клапана ориентировочно можно судить о степени стеноза). Регистрируют диастолический шум, часто усиливающийся в пресистоле.

Рентгенологически выявляют увеличение левого предсердия, позднее правых отделов сердца и признаки застоя в малом круге кровообращения.

Ультразвуковое исследование позволяет обнаружить дилатацию и увеличение экскурсии стенок желудочка, изменение формы движения митрального клапана, мелкоамплитудное диастолическое трепетание митральных створок, расширение просвета и увеличение пульсации стенок корня аорты, отсутствие смыкания аортальных клапанов в диастоле.

*Недостаточность аортального клапана (insufficienciae valvulum aortae).* Недостаточность клапанов аорты диагностируют по наличию льющающегося диастолического шума, следующего сразу за II тоном и лучше всего выслушиваемого вдоль грудины слева. Границы сердца расширяются влево, верхушечный толчок усилен и смещен вниз. Периферические симптомы: бледность, «пляска каротид», пульс *celer et altus*, снижение диастолического давления и увеличение пульсового давления у детей встречаются относительно поздно. Признаки возвратного эндокардита аортального клапана проявляются в усилении слышимости шума, появлении периферических симптомов, которых до этого не было.

На ЭКГ недостаточность клапанов аорты сопровождается признаками гипертрофии левого желудочка. На ФКГ — диастолический, лентовидный шум, следующий сразу за II тоном. Рентгенологически тень сердца приобретает форму «сапожка» с явными признаками гипертрофии левого желудочка.

При ультразвуковом исследовании находят однонаправленное диастолическое движение створок митрального клапана, снижение скорости ран-

него диастолического закрытия передней створки митрального клапана, снижение общей экскурсии движения митрального клапана, уменьшение диастолического расхождения митральных створок, увеличение размеров полости левого предсердия.

*Стеноз устья аорты (stenosis ostii aortae).* Как изолированный порок наблюдают, главным образом, при врожденной патологии. Как приобретенный порок, чаще всего, присоединяется к недостаточности клапанов аорты. Во втором межреберье справа появляется довольно грубый систолический шум с максимумом в середине систолы, шум обычно хорошо проводится на сосуды шеи, иногда там слышен даже лучше, чем над артериальными клапанами.

Другие приобретенные пороки сердца у детей встречаются очень редко.

### **Диагноз**

В практической деятельности при постановке диагноза и проведении дифференциальной диагностики можно пользоваться диагностическими критериями, сформулированными Киселем—Джонсом. Их разделяют на основные «большие» и дополнительные, или «малые»:

#### ***Критерии диагностики ОРЛ***

##### **1. Основные:**

- а) кардит;
- б) полиартрит;
- в) хорея;
- г) кольцевидная эритема;
- д) ревматические подкожные узелки.

##### **2. Дополнительные:**

###### ***А. Клинические:***

- а) предшествующая ревматическая атака или ревматическое поражение сердца;
- б) артралгия, лихорадка;
- г) утомляемость, боли в животе, носовые кровотечения и др.

###### ***Б. Лабораторные:***

- а) острые фазовые реакции:
  - повышение СОЭ, С-реактивный белок,
  - лейкоцитоз,
  - повышение уровня сиаловых кислот и др.;
- б) повышение проницаемости капилляров;
- в) удлинение интервала Р–Q на ЭКГ.

Диагноз ОРЛ считают достоверным при наличии двух основных критериев или одного основного и двух дополнительных. В последние годы по рекомендации ВОЗ для постановки диагноза ОРЛ считают обязательным подтверждение предшествующей стрептококковой инфекции (увеличение уровня антистрептолизина-О (АСЛ-О) или других противострептококковых антител, недавно перенесенная скарлатина).

Таким образом, диагноз ОРЛ основывают, прежде всего, на клинической картине. Лабораторные показатели имеют вспомогательное значение, так как специфических лабораторных тестов для постановки диагноза ОРЛ в настоящее время нет. В клинике лабораторные показатели используют, в основном, для определения активности патологического процесса и наблюдения за эффективностью терапии.

### **Дифференциальный диагноз**

При различных формах ОРЛ круг заболеваний, с которыми приходится проводить дифференциальную диагностику, неодинаков.

При ревматической атаке, протекающей с полиартритом без клинических признаков поражения сердца, дифференциальный диагноз приходится проводить, прежде всего, с *реактивным и ювенильным хроническим артритом (ЮХА)*.

Наиболее сложно разграничить реактивный артрит и ревматический полиартрит. И тот, и другой по механизмам происхождения и клинической картине являются близкими. По современным представлениям реактивные артриты правильнее рассматривать как синдром при многих инфекционных процессах, поэтому необходима их этиологическая расшифровка. При стрептококковой этиологии реактивного артрита (чаще в школьном возрасте) правомочно относить их к ревматической атаке, протекающей без клинических признаков поражения сердца.

При другой этиологии (иерсиниоз, сальмонеллез и др.) диагноз реактивного артрита является сопутствующим основному заболеванию. При перенесении ребенком нескольких обострений суставного синдрома и отсутствии поражения сердца диагноз ревматического артрита можно считать мало достоверным.

Суставной синдром при ЮХА носит упорный характер, сопровождается стойкими нарушениями функций и деформацией суставов, не имеет летучего характера. Рано появляется утренняя скованность. Измененные лабораторные показатели плохо поддаются терапии.

Другие виды поражения суставов (травматические, инфекционные, при геморрагическом васкулите и т. д.) больших затруднений для диагностики не представляют.

При ревматической атаке, протекающей с поражением миокарда, основные трудности возникают при дифференциальной диагностике с *инфекционно-аллергическими* миокардитами и состояниями, которые могут быть обозначены как *тонзиллогенные миокардиодистрофии*. Здесь часто приходится ориентироваться на выраженность симптоматики и количественные характеристики.

При ОРЛ полиартритический синдром проявляется более ярко (случаи изолированного ревматического миокардита без полиартрита встречаются исключительно редко), артралгии как при инфекционно-аллергическом миокардите, так и при тонзиллогенных миокардиодистрофиях обычно непостоянны, не сопровождаются выраженным болевым синдромом, практически никогда не дают нарушения функции суставов, не всегда удается обнаружить и четкую временную связь между полиартралгиями и симптомами поражения сердца.

Сам характер поражения миокарда имеет некоторые отличия: объективные данные обычно скудные — небольшое приглушение тонов, снижение амплитуды I тона, умеренная тахикардия, лабильность артериального давления, нередко экстрасистолия. В то же время такие больные, особенно с тонзиллогенными миокардиодистрофиями, предъявляют большое количество жалоб: ухудшение самочувствия, утомляемость, неприятные ощущения в области сердца и др.

Расширение же границ сердца, удлинение атриовентрикулярной проводимости — симптомы, довольно характерные для ревматического поражения миокарда — при тонзиллогенной миокардиодистрофии вообще не наблюдают, а при инфекционно-аллергическом миокардите (по крайней мере, в тех случаях, которые приходится дифференцировать от ОРЛ) встречаются очень редко.

При поражении эндокарда, особенно при вовлечении в патологический процесс митрального клапана, диагноз не труден, так как практически все приобретенные клапанные пороки сердца у детей ревматического происхождения. Клапанные поражения при септическом эндокардите редко вызывают дифференциально-диагностические трудности с ОРЛ (см. выше).

В типичных случаях диагноз *рецидива* ОРЛ не труден, тем более, что в отношении этих больных существует определенная настороженность. Важно выяснить исход предыдущей атаки, чтобы правильно оценить степень и характер поражения сердца при данном обострении. Во время рецидивов значительно чаще, чем при первой атаке, патологический процесс протекает с небольшими изменениями лабораторных показателей, что, безусловно, затрудняет диагностику. В этих случаях решающим для диагноза является нарастание и появление новых изменений со стороны сердца.



## Лечение

Лечение больного ОРЛ или даже при подозрении на ОРЛ следует осуществлять в стационарных условиях.

В острую фазу заболевания обязательно назначают постельный режим. Длительность постельного режима зависит от активности патологического процесса и степени поражения сердца. В случаях быстрого снижения активности и отсутствии или незначительном поражении сердца (критерием в данном случае может служить наличие или отсутствие кардиомегалии) постельный режим продолжается около 1 мес.

При выраженных изменениях со стороны сердца и всегда при поражении клапанного аппарата или недостаточности кровообращения II–III степени постельный режим продолжается шесть недель, а иногда и более. Расширение режима проводят постепенно, под контролем функциональных проб. Уже со 2–3-й недели больным назначают лечебную физкультуру. Для детей особое значение следует придавать правильной и интересной организации досуга (книги, настольные игры и т. д.).

При обычных формах ОРЛ больные не нуждаются в специальной диете. В случаях назначения гормональной терапии в пищу включают продукты, содержащие большое количество калия (картофель, капуста, фрукты, овсяная и гречневая каши, творог и др.).

При наличии недостаточности кровообращения рекомендуют специальную диету (ограничение жидкости и соли, разгрузочные дни и др.).

Медикаментозная терапия больного направлена на два основных звена патогенеза — инфекционный агент и аллергическую (иммунопатологическую) реакцию.

Стрептококк сохраняет высокую чувствительность ко многим антибиотикам, однако предпочтение должно быть отдано пенициллину. При поступлении назначают 7–10-дневный курс парентерального введения пеницилина в дозах 20 000–50 000 ЕД на 1 кг массы тела в сутки. После окончания курса вводят бициллин-5 или бициллин-1 каждые три недели в дозах для дошкольников (первый раз — 750 000 ЕД, второй — 600 000 ЕД), для школьников в два раза больше. В случае непереносимости пеницилина (аллергические реакции) назначают эритромицин.

При высокой активности и значимом поражении сердца (кардиомегалия, клапанные поражения) для воздействия на аллергическую (иммунопатологическую) реакцию при ОРЛ наиболее часто используют совместное применение глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов.

При данном заболевании наилучшим сочетанием является использование преднизолона и ацетилсалициловой кислоты. Доза преднизолона

зависит от активности процесса: при умеренной активности достаточны дозы 0,5 мг на 1 кг массы тела, в случаях высокой активности дозы увеличивают до 1 или даже 2 мг на 1 кг массы тела в сутки. Снижение дозы при хорошем эффекте (уменьшении клинической и лабораторной активности) проводят в среднем через каждые 10 дней по 5 мг. Другие глюкокортикоидные препараты (дексаметазон, триамсинолон и др.) по сравнению с преднизолоном преимуществ не имеют.

Негормональные противовоспалительные препараты назначают обычно параллельно гормональным — ацетилсалициловая кислота в дозе 50–70 мг на 1 кг массы тела в сутки, но не более 2 г. Использование при ОРЛ таких противовоспалительных препаратов, как бутадиион, реопирин, бруфен и другие, особых преимуществ не имеет. В последние годы в ревматологии стали применять такие высокоэффективные противовоспалительные препараты, как метиндол (индометацин) и вольтарен. Они могут быть использованы при лечении ОРЛ в дозах 1–3 мг на 1 кг массы тела в сутки как самостоятельно, так и в сочетании с гормональными препаратами.

В случаях незначительного поражения сердца и умеренной активности процесса гормональную терапию можно не назначать и лечение ограничивать противовоспалительными препаратами, доза которых может быть несколько повышена. Противовоспалительные препараты, в том числе и гормональные, обычно имеют небольшую эффективность при вялом течении процесса и малой активности. В таких случаях можно использовать препараты хлорохинового ряда (резохин, делагил, плаквинил) из расчета 5–10 мг на 1 кг массы тела в сутки длительно.

Параллельно основной терапии назначаются витамины per os (дозы аскорбиновой кислоты рационально увеличить), при применении высоких доз гормональных препаратов (1 мг на 1 кг массы тела и выше) препараты калия, сердечные средства используют только при наличии недостаточности кровообращения.

При назначении вышеизложенной терапии побочные явления наблюдают исключительно редко, самым грозным из осложнений следует считать язвенное поражение и кровотечение из желудочно-кишечного тракта (контроль — реакция Грегерсена). Некоторое повышение веса больных быстро проходит после снижения доз гормональных препаратов. В стационаре больной находится приблизительно 1,5–2 мес, после стационара его направляют на 2–3 мес для этапного лечения в местный санаторий.

## Прогноз

Несмотря на то, что ОРЛ в настоящее время протекает более доброкачественно, чем в предыдущие годы, прогноз при этом заболевании серьезен и определяется, прежде всего, исходом поражения сердца. После первой ата-

ки у 10–15% детей формируется порок сердца, после повторных атак этот процент значительно выше. Относительно менее благоприятны крайние варианты активности ОРЛ — очень высокая и минимальная активность, также неблагоприятным признаком можно считать появление недостаточности кровообращения во время атаки ОРЛ. Большое значение для прогноза имеет своевременно назначенная терапия и последующая профилактика. В настоящее время можно считать установленным, что адекватная терапия, назначенная в первые три дня со времени возникновения атаки, практически гарантирует ребенка от значимых сердечных поражений.

### **Профилактика**

Несомненно, что основная роль в постановке диагноза ОРЛ и его профилактике принадлежит участковым врачам, поскольку именно они, как правило, первыми сталкиваются с этими больными. Принципиально важным является положение, что правильное ведение стрептококковой инфекции, начатое не позднее третьего дня от ее начала, практически гарантирует ребенка от заболевания ОРЛ. Различают первичную и вторичную профилактику ОРЛ.

Под *первичной* профилактикой понимают комплекс мероприятий, уменьшающих возможность стрептококкового инфицирования, а в случаях возникновения стрептококковой инфекции — своевременное ее лечение. Лечение острых стрептококковых заболеваний проводят антибиотиками в течение 10 дней.

Наиболее целесообразным является введение пенициллина внутримышечно в дозе 30 000–50 000 ЕД на 1 кг массы тела в сутки с последующим введением бициллина-5 в дозе 750 000–1 500 000 ЕД. При невозможности внутримышечного введения пенициллина для лечения острых стрептококковых заболеваний может быть использован феноксиметилпенициллин (в той же дозе, как для внутримышечного введения) или другие препараты пенициллинового ряда. При непереносимости пенициллина могут быть назначены другие антибиотики, причем предпочтение отдают группе макролидов — эритромицин (30 000–50 000 ЕД на 1 кг массы тела в сутки) продолжительностью 10 дней.

Параллельно с антибактериальной терапией рекомендуют назначать противовоспалительные препараты — ацетилсалициловую кислоту или другие препараты этой группы (метиндол, бруфен и др.) в половине терапевтической дозы сроком 7–10 дней.

### **Диспансерное наблюдение**

После окончания стационарного и санаторного лечения больной ОРЛ поступает под наблюдение детского кардиоревматолога. На всех больных

заводят контрольную карту диспансерного наблюдения (учетная форма № 30). Необходимо подчеркнуть, что ребенка, перенесшего атаку ОРЛ, независимо от характера самой атаки, наблюдают постоянно до достижения им подросткового возраста и перевода во взрослую поликлинику.

Особо важное значение в профилактике повторных атак ОРЛ придают правильно проводимой *вторичной* профилактике ОРЛ.

Согласно инструкции Минздрава СССР от 19.02.81 г. по профилактике ОРЛ и его рецидивов у детей и взрослых, бициллиномедикаментозной профилактике подлежат все больные независимо от возраста и наличия или отсутствия порока сердца, перенесшие достоверный ревматический процесс.

Больным, перенесшим первичный ОРЛ без признаков клапанного поражения сердца или хорею без явных сердечных изменений с острым и подострым течением с тщательно санированными очагами хронической инфекции или при их отсутствии, должны проводить круглогодичную бициллиномедикаментозную профилактику продолжительностью 3 года. Детям, перенесшим первичный ревмокардит с клапанными поражениями, хорею с затяжно-вялым и непрерывно рецидивирующим течением, а также всем больным с возвратным ревмокардитом с пороком или без порока сердца и с очагами хронической инфекции, профилактику проводят в течение 5 лет.

В настоящее время единственно правильным методом вторичной профилактики ОРЛ можно считать круглогодичную бициллиномедикаментозную профилактику (сезонная профилактика, используемая ранее, применяться не должна). Круглогодичную профилактику осуществляют с помощью бициллина-1 или бициллина-5 (оба препарата обладают примерно равной эффективностью).

Бициллин-1 вводят внутримышечно детям дошкольного возраста в дозе 600 000 ЕД один раз в две недели, детям школьного возраста — в дозе 1 200 000 ЕД один раз в месяц. Бициллин-5 применяют у дошкольников в дозе 750 000 ЕД, у школьников — 1 500 000 ЕД, кратность введения та же, что и бициллина-1.

В связи с тем, что при введении Бициллина-5 только у 20% детей к 21-му дню сохраняется достаточная терапевтическая концентрация антибиотика, в настоящее время предпочтительнее использовать другие дюранные препараты пенициллина, например, бензатинпенициллин (Экстенциллин) в дозе для дошкольников 1,2 млн ЕД, школьников 2,4 млн ЕД ежедневно.

В период возникновения ангин, обострений хронического тонзиллита, фарингита, синусита, повторных острых респираторных заболеваний всем

больным ОРЛ, несмотря на получаемую профилактику, назначают 10-дневное лечение антибиотиками в сочетании с противовоспалительными средствами — так называемая *текущая* профилактика ОРЛ по методике, описанной в разделе «первичная профилактика».

Индивидуальная непереносимость препаратов пенициллина является абсолютным противопоказанием к назначению инъекций бициллина и, по сути дела, единственным противопоказанием для проведения вторичной профилактики ОРЛ. У таких больных ограничиваются текущей профилактикой с использованием вместо пенициллина другой антибактериальной терапии.

В плане профилактических мероприятий важным является санация очагов хронической инфекции, причем у больных, перенесших ОРЛ, предпочтительнее применять радикальные методы санации. Кроме того, для профилактики используют санаторные, климатические факторы, занятия физкультурой (при отсутствии противопоказаний), рациональное питание. Профилактические меры резко снижают заболеваемость и рецидивирование ОРЛ.

## **ЮВЕНИЛЬНЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ АРТРИТ И ДИФФУЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

Ранее эту патологию объединяли общим термином «коллагеновые» заболевания. К ним, кроме ювенильного хронического артрита (ЮХА), относят: системную красную волчанку, дерматомиозит, склеродермию и узелковый периартериит. Общее определение этих патологических форм может быть сформулировано следующим образом: это заболевания иммунопатологической природы с обязательным наличием аутоиммунного процесса, которые характеризуются системными поражениями, рецидивирующим характером и, как правило, прогрессированием.

Данные о распространенности ЮХА и диффузных заболеваний соединительной ткани в детском возрасте весьма разноречивы. Вероятно, наиболее близкими к истине являются цифры 0,01–0,03% детского населения. В порядке частоты встречаемости на первом месте стоит ЮХА, затем склеродермия, системная красная волчанка, дерматомиозит и системные васкулиты. По данным как российских, так и зарубежных исследователей в последние годы наметилась тенденция к учащению этих заболеваний как у взрослых, так и у детей.

### **Этиология и патогенез**

Этиология в настоящее время неизвестна. Нельзя исключить, что единого этиологического фактора не существует, а возникновение патологическо-

го процесса связано с самыми разнообразными воздействиями (бактериальная и вирусная инфекции, лекарственные препараты, особенно введение белковых препаратов, физические факторы и т. д.), которые выявляют генетически детерминированную неполноценность иммунного ответа, в частности, снижение «цензорной» функции Т-клеточной популяции лимфоцитов, с развитием аутоиммунных реакций. При системной красной волчанке аутоантитела направлены против ДНК, в случае ревматоидного артрита — против иммуноглобулинов. Нозологическая принадлежность заболевания определяется не столько особенностями патогенеза, сколько органами-«мишенями», на которые направлен аутоиммунный процесс. Учитывая неуправляемый процесс размножения иммунокомпетентных клеток, эти заболевания склонны к рецидивированию и прогрессированию.

### **ЮВЕНИЛЬНЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ АРТРИТ (ЮХА)**

Термин ЮХА в 1977 г. был принят Европейской лигой по борьбе с ревматизмом, а в 1983 г. — Американской ассоциацией ревматологов для обозначения в детском возрасте артритов длительностью более 3 мес. В 1985 г. и в Советском Союзе предложено выделить два самостоятельных заболевания — ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) и ЮХА.

Такая рекомендация имеет не столько терминологический, сколько сущностный смысл. Наблюдение за больными ЮХА убедительно показывает, что далеко не во всех случаях у ребенка происходит прогрессирование процесса, по сути дела, обязательное для ЮРА. Наличие таких «доброкачественных» форм ЮХА требует весьма осторожного отношения к диагностике и, конечно, тактике активного терапевтического вмешательства.

В начале заболевания термин ЮХА является объединяющим для всех форм хронических артритов, в дальнейшем ставят диагноз ЮРА при:

- 1) прогрессировании заболевания (генерализация суставного синдрома, вовлечение в патологический процесс внутренних органов);
- 2) признаках разрушения пораженных суставов (разрушение хрящевой ткани, мелкокистозная перестройка структуры эпифизов, узурация суставных поверхностей, анкилозирование);
- 3) стойком нарушении и особенно прогрессировании нарушений функции суставов.

При определенных иммунологических сдвигах (см. ниже) и соответствующей клинической картине могут быть классифицированы и другие формы хронических артритов (болезнь Бехтерева, псориатический артрит и др.). Для всех остальных, относительно доброкачественных форм, сохраняют диагноз ЮХА.

В детском возрасте наибольший пик заболеваемости относится к возрасту 2–5 лет, затем вплоть до пубертатного возраста заболеваемость остается на приблизительно одинаковом уровне, далее вновь наблюдается повышение частоты заболеваний. Во все возрастные периоды чаще болеют девочки, но соотношение девочек и мальчиков при разных формах может отличаться.

### Классификация

В настоящее время используют три альтернативные классификации ЮХА или ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) — термина, предложенного международной лигой ревматологических ассоциаций (1997 г.): классификация Американской ассоциации ревматологов (ACR), Европейской лиги против ревматизма (EULAR) и Всемирной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) (табл. 154).

При постановке диагноза в нашей стране можно пользоваться классификацией, предложенной группой московских педиатров (А. В. Долгополова, А. А. Яковлева, Л. А. Исаева) в 1980 г. для ЮРА (табл. 155).

По предложенной классификации полный диагноз должен выглядеть следующим образом: ювенильный хронический артрит, преимущественно суставная форма (олигоартрит), серонегативный, медленно прогрессирующее течение, средняя степень активности, II стадия рентгенологических изменений, функциональная недостаточность I степени.

Таблица 154

### Классификация ювенильных артритов

Американская коллегия ревматологов (ACR)	Европейская лига против ревматизма (EULAR)	Международная лига ревматологических ассоциаций (ILAR)
Ювенильный ревматоидный артрит	Ювенильный хронический артрит	Ювенильный идиопатический артрит
Системный	Системный	Системный
Полиартикулярный	Полиартикулярный Ювенильный ревматоидный артрит (РФ+)	Полиартикулярный РФ- Полиартикулярный РФ+
Олиго (пауци) артикулярный	Олиго (пауци) артикулярный Ювенильный псориатический артрит Ювенильный анкилозирующий спондилит	Олигоартикулярный Персистирующий Прогрессирующий Псориатический артрит Энтезитный артрит Другие артриты

## Классификация ювенильного хронического артрита

Клинико-анатомическая характеристика заболевания	Клинико-иммунологическая характеристика	Течение болезни	Степень активности процесса	Рентгенологическая стадия артрита	Функциональная способность больного
1. Ревматоидный артрит, преимущественно суставная форма с повреждением или без повреждения глаз: а) полиартрит; б) олигоартрит (2–3 сустава); в) моноартрит.	Тест на РФ* положительный.  Тест на РФ отрицательный	Быстрое прогрессирование.  Медленное прогрессирование.  Без заметного прогрессирования	Высокая (III степень).  Средняя (II степень).  Низкая (I степень)	I – околосуставной остеопороз; признаки выпота в полость сустава, уплотнение периартикулярных тканей; ускорение роста эпифизов пораженного сустава.  II – те же изменения и сужение суставной щели; единичные костные узурь.  III – распространенный остеопороз, выраженная костно-хрящевая деструкция; вывихи, подвывихи, системное нарушение роста костей.  IV – изменения, присущие I–III степени, и анкилозы (анкилоз в шейном отделе позвоночника не определяет стадии процесса)	1. Сохранена.  2. Нарушена по состоянию опорно-двигательного аппарата: а) способность к самообслуживанию сохранена; б) способность к самообслуживанию частично утрачена; в) способность к самообслуживанию утрачена полностью.  3. Нарушена по состоянию глаз или внутренних органов
2. Ревматоидный артрит, суставно-висцеральная форма: а) с ограниченными висцеритами (поражение ретикулоэндотелиальной системы, сердца, сосудов, почек, легких, нервной системы, серозных оболочек, кожи, глаз, амилоидоз внутренних органов); б) аллергосептический синдром.					
3. Ревматоидный артрит в сочетании: а) с ревматизмом; б) с диффузными заболеваниями соединительной ткани					

\* Ревматоидный фактор.

### Клиника

Суставные поражения при ЮХА имеют ряд клинических особенностей и первой из них, несомненно, является стойкость артрита. Именно этот признак положен в основу самого отнесения суставных поражений к данному заболеванию. Боль появляется только при движении. Пальпация суставов безболезненна, за исключением редких случаев с резко выраженными экссудативными явлениями в периартикулярных тканях. Весьма характерным можно считать наличие утренней скованности разной степе-



ни выраженности и продолжительности (от десятков минут до нескольких часов). Нередко можно отметить и суточный ритм артралгий, которые в наибольшей степени выражены в утренние часы.

Наиболее часто встречаются **моно-, олигоартритические варианты** начала ЮХА, которые наблюдаются у половины больных. Почти две трети из них заболевают в возрасте 2–4 лет.

Достаточно типичным можно считать подострое начало без отчетливых общих проявлений. Общей закономерностью является то положение, что чем больше суставов одновременно вовлекаются в патологический процесс и чем крупнее суставы, тем более ярким и активным является начальный период.

Первыми симптомами, на которые обращают внимание родители, являются нарушения функции пораженных суставов, реже — изменение их конфигурации (рис. 80).

Практически у всех детей при подробном расспросе удастся выявить наличие утренней скованности, а у детей младшего возраста родители нередко сами отмечают, что ребенок утром хуже владеет пораженным суставом, а к середине дня и вечером движения восстанавливаются почти полностью. При этих формах поражения наиболее часто страдают крупные суставы нижних конечностей, из них на первом месте стоит коленный сустав, причем правый коленный сустав поражается почти в 3 раза чаще, чем левый. Второе место по частоте занимают голеностопные суставы. Остальные суставы (тазобедренные, лучезапястные, мелкие суставы кистей и стоп) вовлекаются реже.

При объективном обследовании обнаруживают изменение конфигурации и увеличение объема суставов за счет периартикулярных тканей, у половины больных — повышение местной температуры. Практически во всех случаях наблюдают болевые контрактуры, как правило, умеренной степени выраженности. При поражении коленных суставов обычно ограничивается максимальное разгибание, реже — максимальное сгибание, при поражении голеностопных и лучезапястных — максимальное сгибание и разгибание, тазобедренных суставов — отведение и ротационные движения.



Рис. 80. Припухлость коленных суставов при олигоартритическом варианте начала ЮХА.

Лабораторная активность четко коррелирует с остротой заболевания (проявление общей интоксикации, температурная реакция), в меньшей степени — с местными изменениями со стороны суставов. При остром начале наблюдают повышение СОЭ, появление в крови С-реактивного протеина, диспротеинемию с увеличением  $\alpha_2$  и  $\gamma$ -глобулинов. При подостром и латентном течении заболевания лабораторные показатели активности или не изменяются, или обнаруживают их умеренные изменения, главным образом, в результате динамического наблюдения.

С позиций повреждений опорно-двигательного аппарата моно- и олигоартикулярные формы ЮХА можно считать благоприятными. Приблизительно у одной четвертой части детей заболевание не прогрессирует, периодическое, иногда довольно редкое, обострение пораженных суставов протекает с умеренной активностью, небольшой болевой реакцией и хорошо поддается терапии.

В этих случаях редко обнаруживают и признаки костной деструкции на рентгенограммах. У остальных детей наблюдается вовлечение в патологический процесс других суставов (генерализация), однако, как правило, небольшого их количества и с умеренными признаками активности. Редко отмечают поражение внутренних органов, за исключением глаз. На этих формах ЮХА необходимо остановиться особо, тем более, что они являются наиболее инвалидизирующими формами и присущи почти исключительно детскому возрасту.

*Хронический иридоциклит* возникает чаще всего у детей младшего возраста (2–4 года) и почти исключительно при моно- или олигоартритических вариантах. При специальном наблюдении окулиста почти  $\frac{1}{3}$  детей с моноартритом имеет ту или иную степень поражения глаз, при олигоартрите — это  $\frac{1}{6}$  часть больных.

Сложность диагностики заключается в том, что начальные проявления хронического иридоциклита не могут быть выявлены при обычном клиническом наблюдении, тем более, что приблизительно у пятой части больных поражения глаз предшествуют суставным поражениям. Необходимо отметить также, что, как правило, наиболее активное течение иридоциклита наблюдают у больных с небольшой активностью суставного поражения.

Первыми клиническими признаками, которые появляются при уже грубом поражении глаз, являются жалобы ребенка на снижение зрения, ощущение «песка в глазах». Объективно можно обнаружить усиленный сосудистый рисунок глазного яблока, изменение формы зрачка за счет синехий и отсюда — плохая зрачковая реакция на свет пораженного глаза.

Приблизительно треть всех случаев ЮХА начинается с *полиартритического варианта*. У больных этой группы в патологический процесс во-

влекаются самые разнообразные суставы, но чаще всего крупные суставы нижних конечностей.

По клинической картине, активности и остроте начального периода эту группу больных можно разделить на две группы:

- 1) с поражением нескольких крупных сосудов ( $2/3$  от всех больных с полиартритическим вариантом начала);
- 2) с поражением мелких суставов кистей или стоп.

При поражении нескольких крупных суставов заболевание начинается, чаще всего, остро. В клинической картине наряду с достаточно ярким полиартритическим синдромом (выраженная болевая реакция, изменение конфигурации суставов, нарушение функции) отмечают явные признаки интоксикации, повышение температуры тела. Лабораторные показатели во всех случаях значительно изменены. У этих больных в дальнейшем отмечают стойкость суставного синдрома, плохую его курабельность, вовлечение в патологический процесс других суставов и внутренних органов. Более чем у половины больных уже в первые годы заболевания регистрируют костные деструкции, в дальнейшем возможны анкилозы.

При вовлечении в патологический процесс кистей или стоп начальный период протекает чаще незаметно и первыми жалобами являются: утренняя скованность, неловкость и изменение конфигурации суставов. Объективно преобладают пролиферативные изменения суставов (рис. 81).



Рис. 81. Изменение кистей при полиартритическом варианте ЮХА.

Чаще всего такую форму поражения наблюдают у детей школьного и подросткового возраста. Активность по лабораторным показателям наблюдается редко и никогда не достигает высоких степеней. В отношении поражения опорно-двигательного аппарата эту форму заболевания можно считать одной из наиболее неблагоприятных, поскольку в течение 3–5 лет практически у всех детей обнаруживают грубые костные изменения (III–IV стадия рентгенологических изменений) и изменения функции суставов.

Приблизительно у 7–10% детей ЮХА начинается как *системное* заболевание. Такой вариант течения нередко называют *болезнью (синдромом) Стилла*. Первыми и наиболее яркими клиническими симптомами являются: высокая гектическая лихорадка, генерализованное увеличение лимфатических узлов, печени, нередко — селезенки. Уже в начальный период у части больных можно обнаружить поражение внутренних органов: почек в виде гломерулонефрита, легких — по типу интерстициальной пневмонии, сердца — чаще всего миокарда и других органов. У большинства детей наблюдают сыпи, разнообразные по своему характеру не только у разных больных, но и у одного ребенка.

У половины больных в начале заболевания обнаруживают вовлечение суставного аппарата, всегда очень яркое, с выраженным экссудативным компонентом. Из-за выраженности суставного поражения такие дети нередко попадают в хирургические стационары с подозрением на остеомиелит. У второй половины больных суставной синдром появляется на 2–3 нед позднее начала клинических проявлений. В этих случаях он не столь выражен. Заболевание всегда протекает с гиперлейкоцитозом, нейтрофилезом со сдвигом влево, нередко наблюдается анемия, СОЭ резко увеличена, значительно изменены другие показатели активности патологического процесса.

По своему дальнейшему течению вариант Стилла является одним из наиболее неблагоприятных. При адекватной терапии общие проявления заболевания исчезают и на первый план выступают суставные поражения с упорным, плохо поддающимся терапии течением, быстрой, по сравнению с другими формами, деструкцией костной ткани и инвалидизацией больных по опорно-двигательному аппарату (рис. 82). У половины больных обнаруживают поражение внутренних органов и, прежде всего, почек. В основном у этой группы детей в дальнейшем формируется такое грозное осложнение ЮХА, как амилоидоз.

Особой формой ЮХА является *субсепсис Висслера—Фанкони*. Отнесение этой формы к ЮХА и до настоящего времени является дискуссионным, поскольку по крайней мере у половины детей при дальнейшем наблюдении не выявляют хронического артритита.



**Рис. 82.** Деформация конечностей, ограничение подвижности шейного отдела позвоночника у девочки с синдромом Стилла.

Однако сходство его симптоматики с начальными проявлениями других форм ЮХА, завершение у части больных развитием типичного хронического артрита позволяет рассматривать аллергический субсепсис как форму или, точнее, как фазу в развитии ЮХА.

В большинстве случаев заболевание начинается остро. Наиболее типичными клиническими признаками являются: температурная реакция, сыпь, боли в суставах, нередко — висцеральные проявления. Лихорадка, как правило, высокая, неправильного типа, нередко подъемы в утренние и ночные часы. Обращает на себя внимание, что дети обычно хорошо переносят лихорадку без нарушения самочувствия.

Сыпь — один из основных симптомов заболевания и наблюдается у всех детей. Сыпь у большинства больных отличается полиморфизмом, она чаще всего макулопапулезная, реже — уртикарная, макулезная или ангулярная. Локализация сыпи различна, чаще всего — на конечностях, туловище, редко — на лице, иногда — только над пораженными суставами.

У большинства детей имеются жалобы на боли в суставах по типу полиартралгий. Объективные изменения в суставах в начальный период заболевания наблюдают редко.

Из висцеральных проявлений наиболее часто отмечают поражение сердца в виде миокардитов или миоперикардитов. Приблизительно у половины больных наблюдают изменения в моче в виде проходящей гематурии и протеинурии. Поражение других внутренних органов встречается редко.

Со стороны периферической крови в период острых явлений характерен лейкоцитоз, нередко — гиперлейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево, значительно увеличенная СОЭ. Другие показатели активности (протеинограмма, сиаловые кислоты и др.) также существенно изменены.

Как уже отмечалось, приблизительно у половины больных (в последние годы — у 70%) субсепсис протекает остро и заканчивается выздоровлением после одного-двух острых периодов. У остальных детей патологический процесс локализуется в суставах и заболевание приобретает типичные черты ЮХА, преимущественно в виде полиартритической формы. Можно отметить, что если в начале заболевания боли в суставах носят локализованный характер или такая локализация появляется при повторной активации, то риск развития хронического артрита у этих детей существенно выше, чем у больных с артралгиями перемежающегося характера.

Как уже указывалось, при ЮХА в начале заболевания, а особенно значимо в ходе эволюции патологического процесса, наблюдается поражение внутренних органов. Наиболее существенно для прогноза заболевания поражение глаз и почек. О первом уже упоминалось выше. Выявляемость поражения почек широко колеблется в зависимости от объема методов исследования.

На биопсийном и секционном материале изменения обнаруживают у трети детей в виде гломерулонефрита и межпочечного нефрита, нередко с морфологическими признаками амилоидоза. В начальных стадиях патология почек проявляется в виде умеренной гематурии и протеинурии без нарушений функции. Стабильная и выраженная протеинурия у больного с ЮХА всегда подозрительна на развитие амилоидоза.

Нередко в патологический процесс вовлекается сердце. Чаще всего поражение сердца проявляется в виде миокардита, описываемое некоторыми авторами поражение клапанного аппарата нам не встречалось ни разу. На высоте обострений с выраженной общей активностью возможно вовлечение в патологический процесс перикарда, экссудативный перикардит проходит быстро при снижении активности. Значительно реже, чем сердце и почки, поражаются легкие в виде сосудистых расстройств, реже — плеврита.

Вовлечение в патологический процесс печени при ЮХА наблюдают реже, чаще изменения со стороны этого органа связаны не с самим заболеванием, а с проводимой терапией. Последнее обстоятельство необходимо учитывать и при диагностике поражений других органов, поскольку длительная терапия противовоспалительными препаратами, а тем более гормональными и цитостатическими, может приводить к выраженным дистрофическим изменениям со стороны сердца, почек, печени и других органов.

### **Диагноз и дифференциальный диагноз**

При диагностике ЮХА, кроме описанной выше клинической картины, могут быть использованы и специально разработанные критерии. Наиболее удачными являются диагностические критерии, разработанные большой группой педиатров применительно к диагностике ювенильного ревматоидного артрита (1976). Ниже приведены модифицированные критерии, ранее предложенные (1976) группой педиатров для ЮРА.

#### ***Критерии диагностики ЮХА***

##### **А. Клинические признаки:**

1. Артрит продолжительностью 3 мес и более.
2. Артрит второго сустава, возникший через 3 мес и более после поражения первого.
3. Симметричное поражение мелких суставов.
4. Выпот в полость сустава.
5. Контрактура сустава.
6. Тендосиновит или бурсит.
7. Мышечная атрофия (чаще регионарная).
8. Утренняя скованность.

##### **Б. Рентгенологические признаки:**

1. Остеопороз.
2. Сужение суставных щелей (рис. 83).
3. Нарушение роста костей.

В настоящее время при оценке структуры костной ткани и состояния внутрисуставных образований большое значение придают ультразвуковому исследованию суставов.

Наличие у больного 3 и более из 11 перечисленных признаков при обязательном наличии первого позволяет поставить диагноз ЮХА.



**Рис. 83.** Пневмоартрография голеностопных суставов (сужение суставной щели, остеопороз).

### Дифференциальный диагноз

Круг заболеваний, с которыми приходится дифференцировать ЮХА, неодинаков при различных формах течения заболевания.

Наиболее частые суставные варианты сначала редко вызывают серьезные трудности для разграничения, или эти трудности могут быть только в самом начале заболевания. В реальных условиях дифференциальный диагноз приходится проводить с группой реактивных артритов, реже — с травматическими и обменными поражениями суставов.

Среди группы *реактивных* артритов наиболее близкими к ЮХА являются артриты, связанные с кишечной инфекцией (иерсиниоз, сальмонеллез, дизентерия), поскольку они нередко достаточно стойкие, а кишечный синдром выражен весьма умеренно. В этих случаях приходится ориентироваться на результаты посевов кала, серологические реакции с соответствующими антигенами, диагностикой *ex juvantibus* с использованием антибиотиков, действующих на кишечную группу (левомецетин, цефалоспорин и др.). В детском возрасте именно с этими этиологическими факторами связан *синдром Рейтера* с типичной триадой симптомов (артрит, уретрит, конъюнктивит). Первые два из них — артрит, уретрит, как правило, наиболее яркие.

Дифференциальный диагноз с *ревматическим* артритом имеет скорее историческое значение вследствие того, что с уменьшением случаев пер-



вичного ревматизма и определенного уменьшения его активности случаи с выраженным артритом наблюдаются очень редко. При таких вариантах лютучий характер артрита, наличие поражения сердца, подтвержденная стрептококковая этиология заболевания позволяют достаточно надежно разграничить ревматизм и ЮХА.

*Травматические* артриты наблюдаются у детей нечасто, и тем более редко задерживаются в своем обратном развитии на длительный период. Исключение в этом отношении составляют травматические артриты при гемофилии, но обычно диагноз гемофилии известен до того, как возникает необходимость в дифференциальной диагностике.

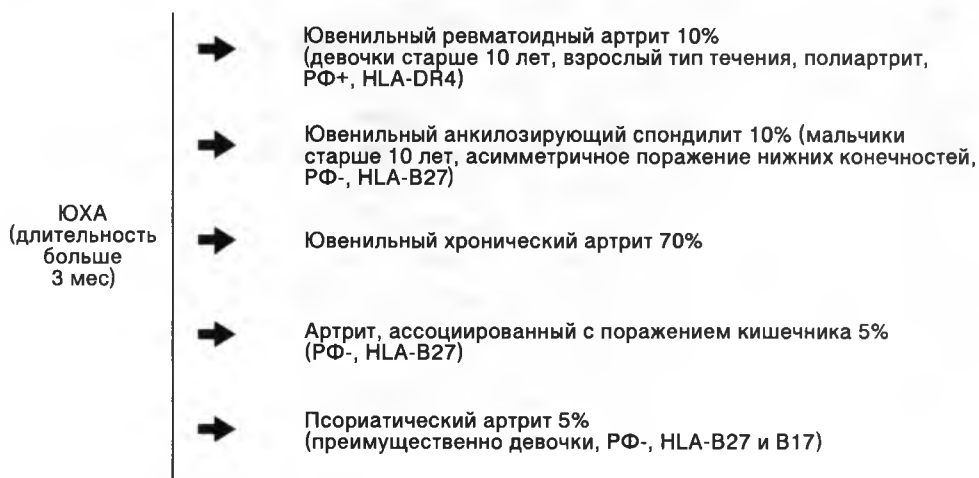
*Обменные* артриты у детей также встречаются достаточно редко и в реальных условиях наблюдаются почти исключительно у тучных детей. Связь болевого синдрома с нагрузкой на пораженные суставы, отсутствие больших изменений со стороны суставов позволяет довольно надежно проводить разграничение этой патологии.

Могут возникать трудности в диагностике у детей с мукополисахаридами, при которых нередко отмечают деформацию суставов; урсовской болезни, особенно в подростковом возрасте, и ряде других ситуаций, являющихся скорее казуистическими. При системном начале ЮХА дифференциальный диагноз приходится проводить с некоторыми генерализованными инфекционными процессами (в частности, наибольшее значение имеют стрептококковая и иерсиниозная инфекции) и началом некоторых диффузных заболеваний соединительной ткани, из которых на первом месте стоят системная красная волчанка и узелковый периартериит, реже дерматомиозит. До тех пор, пока суставный синдром не примет типичный для ЮХА характер — стабильность, утренняя скованность, наличие выпота в полости сустава — надежный дифференциальный диагноз очень затруднителен. Однако в большинстве случаев к трем месяцам с момента начала заболевания — срок, который считается обязательным для постановки диагноза ЮХА — диагноз становится ясным.

Несколько иного плана трудности стоят перед врачом при попытке провести разграничение форм ЮХА в зависимости от иммунопатогенеза, и в этих условиях большое значение приобретают специальные иммунологические исследования. Наибольшее значение приобретают методы, позволяющие констатировать активацию различных звеньев иммунитета и выявляющие наличие конституционального или индуцированного иммунологического дефицита. Однако не все из существующих методов в настоящее время могут быть использованы в клинике, так как многие методически недоступны обычным лабораториям или не вышли за пределы эксперимента.

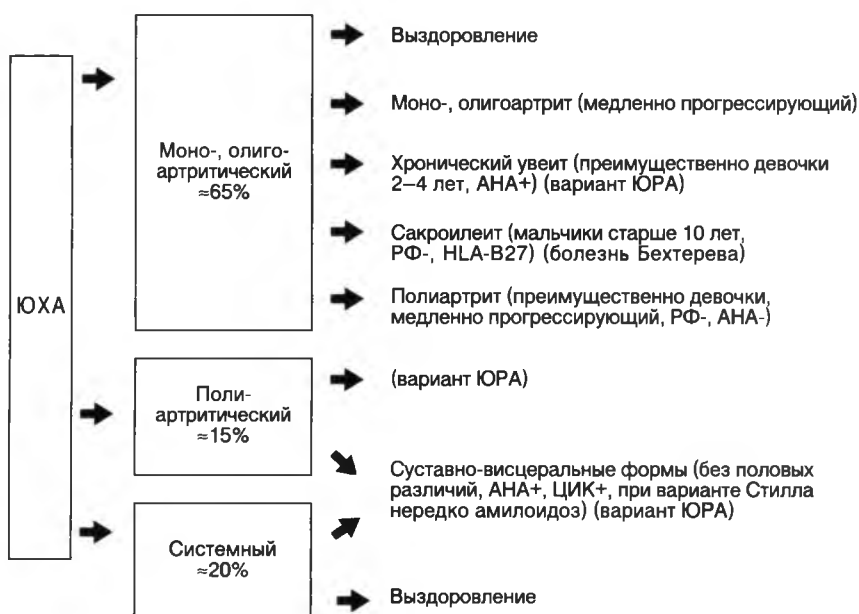
На основании данных литературы и собственных наблюдений можно следующим образом классифицировать различные варианты ЮХА (рис. 84)

и их трансформацию (рис. 85). Процентное содержание отдельных форм ЮХА может считаться условным, поскольку определено на основании преимущественно собственного материала и может различаться в отдельных регионах.



**Рис. 84.** Классифицируемые варианты ювенильного хронического артрита.

Здесь и на рис. 85: РФ — ревматоидный фактор, HLA — антигены гистосовместимости, АНА — антинуклеарные антитела, ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы.



**Рис. 85.** Варианты трансформации ювенильного хронического артрита.

## Лечение

В определении тактики лечебных мероприятий при ювенильном хроническом артрите важными представляются несколько основных положений, вытекающих из патогенеза этого заболевания и характера течения отдельных форм.

Процесс формирования хронического воспаления в суставах у детей характеризуется фазой острого синовита, преимущественно экссудативного типа, когда еще отсутствуют иммунологические и морфологические изменения, и фазой хронического синовита, преимущественно пролиферативного типа, обусловленного аутоагрессивными механизмами. Несвоевременная и/или неадекватная терапия на ранних стадиях болезни может способствовать развитию генерализованного иммунопатологического процесса с малоуправляемыми нарушениями иммунной регуляции. Это определяет необходимость максимально раннего начала терапии, так как только в этом случае можно предупредить деструктивные изменения опорно-двигательного аппарата и поражение внутренних органов.

Исходя из концепции аутоагрессивного характера поражения, в течении ЮХА нет, в прямом понимании этого слова, активной и неактивной фазы, а существует лишь разная степень активности, выявляемой по комплексу клинических и лабораторных данных. С этих позиций, снятие активности (экссудативного воспаления) не означает прекращения патологического процесса и тем самым только частично определяет прогноз заболевания. Отсюда важным положением в терапии этой группы больных является принцип достаточно интенсивного лечения в фазе клинической активности и постоянства терапии в периоде затихания патологического процесса как в стадии частичной, так и полной клинико-лабораторной ремиссии.

Наконец, необходимо подчеркнуть, что медикаментозное лечение больных с ЮХА является только одним из многих методов реабилитации, таких как лечебная физкультура и массаж, физиотерапия, хирургическое лечение, психотерапия и т. д.

Условно все препараты, используемые для лечения ЮХА, можно разделить на две большие группы — **противовоспалительные и иммуномодулирующие** средства. К первой группе относят нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикостероиды, а ко второй — иммунодепрессанты и иммуностимуляторы. Нередко иммуномодулирующие препараты рассматривают как средства «базисной» терапии. Такой подход является условным, так как «базисными» могут считаться и НПВП, если они эффективно поддерживают ремиссию, то есть «базисной» следует считать ту терапию, которая купирует процесс у данного больного.

*При назначении НПВП следует учитывать следующие положения:*

1. Недостаточный противовоспалительный эффект используемого препарата является показанием для его назначения в большей (в 1,5–2 раза) терапевтической дозе. Для детей это положение особенно важно в связи с хорошей переносимостью, в большинстве случаев, очень высоких доз.
2. Первоначальная неэффективность препарата (первые 2 нед) не всегда означает отсутствие противовоспалительного действия в более длительные сроки. Другими словами, препарат не следует отменять при его хорошей переносимости и адекватной дозе, поскольку при длительном назначении он может оказаться весьма эффективным.

По данным литературы известно, что разные НПВП в общепринятых дозах оказывают у большинства больных неодинаковый эффект и по-разному переносятся (табл. 156). Однако следует подчеркнуть, что эти данные могут не касаться конкретного больного. Например, вполне возможен вариант, что у больного более выраженное противовоспалительное действие окажет аспирин, а диклофенак вызовет побочный эффект. В связи с этим задача врача при лечении ЮХА заключается в том, чтобы подобрать для данного больного именно ему помогающий препарат.

Таблица 156

### Выраженность действия различных препаратов\*

Противовоспалительный	Анальгезирующий	Побочные реакции
Диклофенак	Напроксен	Аспирин
Метиндол	Бруфен	Метиндол
Бутадион	Метиндол	Бутадион
Напроксен	Диклофенак	Напроксен
Бруфен	Бутадион	Бруфен
Аспирин	Аспирин	Диклофенак

\* Препараты расположены в порядке уменьшения эффекта.

В последние годы широко обсуждается использование с противовоспалительным действием таких препаратов, как метотрексат и сульфасалазин. Опыт использования метотрексата показал, что наиболее он эффективен при олигоартритических формах, при практически полном отсутствии воздействия на активность патологического процесса. Сульфасалазин может быть рекомендован, в основном, при спондилоартритах, ассоциированных с антигеном гистосовместимости В27. Однако отсутствие тщательно апро-

бированных схем и достаточно высокая частота побочных реакций сдерживают их широкое применение у детей.

Несомненно, что среди препаратов с наиболее ярким и быстрым противовоспалительным эффектом *глюкокортикостероидам* принадлежит первое место, а при использовании доз выше 3–4 мг/кг они обладают и иммуносупрессивным действием. Из препаратов этого ряда наиболее используемыми в детской ревматологической практике является преднизолон, дексаметазон, триамцинолон. При оральном использовании преднизолон, несомненно, лучший из перечисленных препаратов.

Широкий и длительный опыт применения глюкокортикоидов привел к значительному разочарованию в необходимости их назначения. Оказалось, что побочные эффекты такой терапии, особенно при нерациональном использовании препаратов, настолько значимы, что могут быть вполне сопоставимы, в ряде случаев, с действием патологического процесса, против которого они назначены. Более того, эти препараты, оказывая очень яркий непосредственный эффект, практически не влияют на прогноз ЮХА. В связи с этим показания к назначению глюкокортикостероидов в последние годы все более и более сужаются.

Тем не менее, у ряда больных приходится назначать гормональную терапию, и в настоящее время намечены определенные пути в преодолении побочного действия этих препаратов. Оказалось, что необходимый противовоспалительный эффект может быть обеспечен при однократной даче всей суточной дозы. При этом значительно уменьшается опасность побочных действий. Отсюда рекомендованы (и у ряда больных хорошо оправдывают себя) интермиттирующие схемы лечения глюкокортикоидами: дача всей суточной дозы однократно, обычно утром, или через день.

Другой тенденцией является использование сверхвысоких доз (1 г) преднизолона (метилпреднизолона) парентерально в течение 2–3 дней внутривенно. Такая терапия хорошо зарекомендовала себя при системной красной волчанке. Также есть сообщения об эффективности таких схем лечения при системных формах ЮХА (типа синдрома Стилла). Однако необходимо учитывать, что у больных, ранее получавших глюкокортикоиды, на пульс-терапии описаны случаи внезапной смерти.

Обоснованием использования в терапии ЮХА *иммунодепрессивных* препаратов явились не только факты, подтверждающие гиперактивацию В-лимфоидной системы, но и наблюдения, свидетельствующие о том, что сохранение иммунологических сдвигов (активность В-лимфоцитов, циркуляция иммунных комплексов и др.) даже при внешне хорошем эффекте противовоспалительных средств всегда приводит к прогрессированию патологического процесса. Из этого ряда препаратов наиболее часто при ЮХА используют алкилирующие цитостатики (циклофосфан, хлорбутин).

Широкое использование *иммуностимулирующих* препаратов в педиатрической практике, с учетом преимущественного преобладания экссудативных форм воспаления, вызывает большие сомнения.

При обсуждении вопроса о применении иммуномодулирующей терапии необходимо подчеркнуть одно положение — *терапия иммуномодулирующими препаратами может использоваться только в специализированных клиниках*, имеющих возможность лабораторного иммунологического контроля за проводимой, далеко не безразличной для больного, терапией.

*Хинолиновые* препараты (делагил, плаквенил) применяют, в основном, при хронических иммуновоспалительных процессах с небольшой активностью. При применении этих препаратов необходимо учитывать, что эффект развивается медленно и судить о нем с достоверностью можно не ранее 6–9 мес от начала терапии. Несмотря на довольно широкое использование данных препаратов при ЮХА, достаточно хорошо контролируемых исследований в педиатрической практике до настоящего времени нет. Отсюда и очень разное отношение к применению хинолиновых препаратов.

*D-пеницилламин* (купренил, метилкаптаза) хорошо зарекомендовал себя при активных формах взрослого РА, не поддающихся терапии только НПВП. Дополнительным показанием к применению этих препаратов считают наличие высоких титров ревматоидного фактора, ревматоидных узелков, васкулитов, синдрома Фелти. Опыт использования этого препарата у детей еще небольшой, однако, по нашим наблюдениям, он оказался наиболее эффективным при подостро текущих серопозитивных формах ЮХА.

Препарат относят к медленно действующим, и лечебный эффект наблюдают после 2–3 мес непрерывного лечения с максимальным эффектом к 12–18 мес. Необходимо учитывать, что *D-пеницилламин* способен индуцировать целый ряд достаточно тяжелых осложнений, а также то, что обострение процесса на фоне *D-пеницилламина* в дальнейшем практически не купируется этим препаратом. Представляет интерес использование *D-пеницилламина* в комплексе с назначением препаратов меди.

В табл. 157 приведены суточные дозы, сроки наступления эффекта и типичные побочные действия препаратов, наиболее часто используемых в терапии ЮХА.

Опыт длительного наблюдения и лечения больных ЮХА свидетельствует о том, что индивидуализация медикаментозной терапии ребенка в значительной степени обуславливается формой заболевания. В связи с этим были разработаны схемы медикаментозного исследования, ориентированные на различные варианты течения ЮХА.

Таблица 157

Суточные дозы, сроки ожидаемого эффекта и наиболее типичные побочные реакции препаратов, используемых при ЮХА

Препарат	Доза мг/кг	Эффект		Побочные реакции
		начальный	полный	
Аспирин	50–120	7–10 дн.	4 нед	Для всех НПВП: повреждение слизистой оболочки желудка и кишечника; повышение кровоточивости; поражение печени и почек; бронхоспазм (бронхиальная астма)
Бруфен	10–30	..	..	
Вольтарен	1–3	..	..	
Метиндол	1–3	..	..	
Напроксен	5–20	..	..	
Пироксикам	0,1–0,3	..	..	
Бугадион	10–15	..	..	
Метотрексат	5–7,5 мг/м <sup>2</sup> в неделю до 10–20 мг/м <sup>2</sup> в неделю	2 нед	4–8 нед	Токсический гепатит, анемия, лейкопения, поражение почек
Сульфасалазин	30–40	2 нед	4–8 нед	Диспептические явления (тошнота, рвота), боли в животе, агранулоцитоз
Делагил (Плаквенил) NB! не более 2 лет	5–7	1,5–2 мес	6 мес	Анорексия, гастралгии, депигментация волос, алопеция, головокружения, ретинопатия
Циклосфосфан (Эндоксан)	1–5	1–2 нед	1,5–2 мес	Для всей группы: поражение костного мозга, половых желез, слизистых оболочек рта, кишечника, мочевого пузыря (циклофосфановый геморрагический цистит)
Хлорбутин (Лейкеран)	0,1–0,3	2–3 нед	2–3 мес	
Азатиоприн	1–3	..	..	
D-пеницилламин	3–5	2–3 мес	6–12 мес	Кожные сыпи, тошнота, рвота, признаки гиповитаминоза В <sub>6</sub> , протеинурия, цитопения
Неделя терапии	Масса тела (кг)			
	<20	>20		
0–2	25	50		
2–4	50	100		
4–6	100	100		
6–8	100	150		
10–14	150	200		

1. **Моно- и олигоартритические** варианты с острым и подострым течением. В терапии этих форм используют тактику минимальной терапии. Лечение следует начинать с использования ацетилсалициловой кислоты (50–70 мг/кг массы тела в сутки). При хорошей переносимости препарата и отсутствии выраженного противовоспалительного эффекта в течение

7–10 дней дозы повышают до 100–120 мг/кг. Параллельно применяют обволакивающие средства (смесь Рысса, альмагель), учитывая возможное ulcerогенное действие аспирина. В специализированных отделениях Санкт-Петербурга все противовоспалительные препараты дети запивают молоком.

В случае отсутствия эффекта от салицилатов в течение 2–3 нед или появления побочного действия, следует переходить на другие НПВП — метиндол (индометацин) в дозе 1–3 мг/кг в сутки, диклофенак в такой же дозе, бруфен — 10–30 мг/кг в сутки. Необходимо еще раз отметить, что дети с ЮХА обладают индивидуальной чувствительностью к перечисленным выше препаратам, и поэтому в каждом конкретном случае подбор препарата производят индивидуально.

Первоначально все противовоспалительные препараты назначают равномерно в течение суток — 4 раза. В отдельных случаях, ориентируясь, главным образом, на выраженность болевого синдрома, суточный ритм приема лекарств может быть изменен. Например, при наличии наибольшей болезненности или скованности в утренние часы может быть рекомендовано назначение большей части суточной дозы в вечерние и ранние утренние часы.

При наличии высокой активности (плохо поддающейся указанной терапии), экссудативных изменений в суставах и, особенно, при выраженных общих проявлениях патологического процесса (лихорадка, нарушение общего состояния) к терапии НПВП могут быть подключены средства, улучшающие микроциркуляцию: никошпан в дозе 2–3 мг/кг; курантил — 4–5 мг/кг в сутки; гепарин в дозе 100–150 ед/кг на введение (дозу считают адекватной при удлинении длительности свертывания по Ли—Уайту до 10–12 мин) с частотой 2 раза в сутки при подкожном введении и 3–4 раза — при внутримышечном, а также и другие средства.

**2. Суставные формы с поражением глаз и изолированные ревматоидные поражения глаз.** Местно могут быть использованы противовоспалительные препараты, при упорных увеитах по назначению офтальмолога назначают глюкокортикостероиды в инъекциях под конъюнктиву. При наличии суставного синдрома — общая терапия НПВП в сочетании со средствами, улучшающими микроциркуляцию. Средством выбора при всех формах ревматоидного поражения глаз является метиндол. Контроль за эффективностью терапии проводят только по главному синдрому, с обязательной оценкой состояния передних камер глаза при помощи щелевой лампы.

Отсутствие эффекта от проводимой терапии в течение месяца или прогрессирование глазного синдрома является показанием для назначения цитостатической терапии (дополнительным показанием можно считать



высокие титры антинуклеарных антител). Из цитостатиков наилучшим является циклофосфан (1–5 мг/кг в сутки) орально, в/м или в/в; хлорбутин — 0,1–0,3 мг/кг в сутки. Недельная доза может быть введена за 2 раза (понедельник и четверг).

**3. Полиартритические формы ЮХА**, острое и подострое течение. Первоначально проводят противовоспалительную терапию по принципам, изложенным в отношении моно- и олигоартрита (индивидуальный подбор).

В исключительных случаях, при невозможности снять болевой синдром и общую активность патологического процесса вышеперечисленными способами, используют короткий курс гормональной терапии. При назначении глюкокортикоидов необходимо учитывать следующие положения: лечение должно начинаться с достаточно высоких доз (1–3 мг/кг в сутки), но, по возможности, коротким курсом (до 1,5–2 мес). Предпочтение отдают интермиттирующим схемам терапии (однократная дача всей суточной дозы через день). У детей, которые до этого находились в течение длительного времени на поддерживающей гормональной терапии, нет необходимости в условиях стационара стремиться к полной отмене кортикостероидов.

При неэффективности предыдущего лечения в течение 2–3 мес, высокой гормонозависимости показано назначение иммуномодулирующей терапии (цитостатические препараты, ауранофин, D-пеницилламин) по результатам иммунологического обследования. При повторных обострениях вопрос об иммуномодулирующей терапии необходимо решить в течение первого месяца безуспешной терапии другими средствами.

**4. Полиартритические формы** с первично-хроническим течением. По характеру своего течения эти формы аналогичны взрослому РА. При наличии болевого синдрома и утренней скованности могут быть назначены НПВП, несмотря на отсутствие лабораторной активности. Гормональная терапия не показана.

Наиболее адекватной можно считать терапию иммуномодулирующими препаратами: при умеренном болевом синдроме рекомендуют лечение хинолиновыми препаратами, в более активных случаях — D-пеницилламин, ауранофин. Подтверждение высокой иммунологической активности и отчетливое прогрессирование заболевания (преимущественно по рентгенологическим данным) является основанием для назначения иммуносупрессивной терапии.

**5. Суставно-висцеральные формы**, в том числе и синдром Стилла. Поскольку эти формы ЮХА у детей текут, как правило, неблагоприятно, терапия их с самого начала должна быть достаточно активной. Эти формы в первые дни ведут как полиартритические варианты с острым и острейшим течением, начиная с НПВП и сосудистых препаратов. При невозможности

снять активность в течение 1–2 нед, назначают гормональную терапию (пульс-терапию).

Параллельно проводят иммунологическое обследование, по результатам которого подбирают иммунодепрессивную терапию, включая наиболее активные методы иммунодепрессии — циклофосфан 4–5 мг/кг в день. У большинства детей именно такая терапия является единственно эффективной.

**6. Субсепсис Висслера—Фанкони.** Так как известны случаи полного излечения детей после одного или нескольких периодов острого течения, то ведение больных несколько отличается от терапии суставно-висцеральных форм ЮХА. В этих случаях необходимо пытаться снять активность с использованием НПВП и гормональных препаратов, не прибегая к методам иммунодепрессии. Может быть оправданным применение повышенных доз гормональных препаратов (до 4–6 мг/кг) короткими курсами по интермиттирующей схеме, и при достижении 0,8–1,1 мг/кг снижение дозы препарата до полной отмены проводить медленно, в течение 8–12 мес.

Из методов медикаментозной терапии необходимо также остановиться на возможности местного использования препаратов путем непосредственного их введения в полость сустава. Наибольшее распространение получило внутрисуставное введение глюкокортикоидов, чаще гидрокортизона (препарат вводят: в крупные суставы по 100–125 мг, в средние — по 50–75 мг, в мелкие — по 25 мг; интервал зависит от эффекта, но не рекомендуется менее 5 дней). В последнее время считают более эффективным введение дюранных препаратов глюкокортикоидов, лучшим из которых является кеналог, из расчета 10–20 мг на один крупный сустав. Преимущества препарата связаны с длительным действием, что позволяет интервал между пункциями увеличить до 2–8 нед. Возможной модификацией местного введения является одновременное использование глюкокортикоидов и циклофосфана или препаратов золота. Местное применение описанных выше препаратов, как правило, используют при моно-олигоартритических поражениях.

Исключительно важное место в терапии ЮХА и РА принадлежит методам *физической реабилитации*. Хорошо известно, что отсутствие активных движений в суставах и, особенно, иммобилизация, очень быстро приводят к их функциональным нарушениям, которые в последующем чрезвычайно сложно устранить. Лечебная физкультура и массаж должны быть использованы с первого дня пребывания больного в лечебном учреждении, несмотря на болевой синдром. Вопрос заключается только в объеме этих процедур. При выраженных болевых контрактурах может быть рекомендована прерывистая иммобилизация с помощью гипсовых лангет или пластмассовых шин, используемых только в часы отдыха больного или ночью. По мере

стихания местных воспалительных явлений, уменьшения болевой реакции и контрактуры через каждые 1–2 нед изготавливают новую лангету (шину) под еще б́льшим углом безболезненного разгибания. По мере стихания процесса и расширения двигательной активности больного лечебную физкультуру проводят с нагрузкой и сопротивлением.

Неотъемлемой частью комплексного лечения и реабилитации больных является применение *физиотерапевтических процедур*. Объем этих методов лечения в значительной степени зависит от возможностей лечебного учреждения и приверженности врачей-специалистов к тем или иным методам воздействия. Вероятно, наиболее правильным можно считать два направления при лечении ЮХА и РА. Первое из них связано с уменьшением воспалительной реакции и относится преимущественно к острой экссудативной фазе поражения опорно-двигательного аппарата, второе связано с антипролиферативным рассасывающим эффектом физиотерапевтических методов.

В активную фазу суставных поражений могут быть рекомендованы такие процедуры, как электрическое поле УВЧ, ультрафиолетовое облучение в эритемных дозах. Хорошо зарекомендовал себя фонофорез с гидрокортизоном, анальгином. В последнее время широкое распространение получило использование диметилсульфоксида (димексида) как самостоятельно, в виде аппликаций 50% раствора, так и в сочетании с анальгином или гидрокортизоном.

Для рассасывающей терапии (преимущественно при подостром течении) могут быть рекомендованы: тепловые процедуры (сухое тепло, парафин и т. д.), ультразвуковая терапия, фонофорез с препаратами, улучшающими микроциркуляцию (гепарин, никотиновая кислота и др.), аппликация димексида — одного или в сочетании с гепарином.

Исключительно ответственной является **тактика ведения больного в амбулаторных условиях**. Одним из основных принципов правильного ведения ЮХА является постоянное, длительное (месяцы и годы) использование подобранных схем лечения. Оптимальным можно считать подбор терапии (препараты и дозы) в условиях специализированного стационара, центров, в которых определяют также и последующее изменение тактики лечения.

В поликлинических условиях особую сложность представляет ведение больных, получающих «базисную» терапию, при присоединении интеркуррентных заболеваний. Во всех таких случаях назначают антибактериальную терапию, причем лучше использовать антибиотики широкого спектра действия — полусинтетические пенициллины и др. Вне интеркуррентных заболеваний в постоянной антибактериальной терапии, в том числе и профилактике бициллином, даже при получении гормональных и/или цитостатических препаратов, больные не нуждаются.

При использовании в качестве «базисной» терапии НПВП их дозу увеличивают в 1,5 раза, а возвращение к исходной осуществляют через 3–5 дней после нормализации температуры тела. Если в качестве «базисной» терапии используются иммунорегулирующие препараты, их отменяют с первого дня возникновения интеркуррентного заболевания. Сразу после нормализации температуры тела назначают терапию НПВП в полной дозе. Через 7–10 дней после нормализации температуры тела возвращаются к иммунорегулирующим препаратам, параллельно уменьшая дозу НПВП вдвое. При отсутствии признаков обострения основного заболевания НПВП отменяют через 7–10 дней (общая длительность лечения НПВП, таким образом, составляет 2–3 нед). Гормональную терапию, если ребенок получает ее, проводят в той же дозе, однако при наличии гормонозависимости необходимо увеличение дозы в 1,5–2 раза, возвращение к исходным уровням проводят после нормализации температуры тела на фоне НПВП через 3–5 дней. При тяжело протекающих интеркуррентных заболеваниях больного госпитализируют даже без признаков обострения основного процесса.

## **СКЛЕРОДЕРМИЯ**

Склеродермия занимает второе место по частоте встречаемости среди диффузных заболеваний соединительной ткани у детей. В основе заболевания лежит поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и сосудистая патология по типу своеобразного облитерирующего эндартериита. Чаще болеют девочки. При очаговых формах соотношение девочек и мальчиков 1,5:1, при системных — 15:1.

### **Этиология и патогенез**

Этиология заболевания неизвестна. В патогенезе обсуждают два возможных механизма — иммунный и сосудистый. В первом случае образование антител к коллагену вызывает циклический аутоиммунный процесс, аналогичный другим диффузным заболеваниям соединительной ткани. При сосудистой гипотезе патогенеза основную роль придают измененным эндотелиальным клеткам. Нельзя исключить, что оба механизма могут иметь место при данном заболевании.

### **Классификация**

Наиболее распространенным является деление склеродермии на:

- 1) системную;
- 2) очаговую.

Последнюю, в свою очередь, подразделяют на:

- а) бляшечную;
- б) линейную.

### Клиника

**Очаговая склеродермия.** При бляшечной форме на ранних стадиях наблюдают появление желтовато-розовых эритематозных бляшек, которые эволюционируют в твердые, восковидные или желто-белые (цвета слоновой кости) очаговые поражения, иногда с фиолетовым ободком. Локализация этих очагов может быть самая разнообразная, но чаще они располагаются на конечностях и туловище.

В начальной фазе линейной склеродермии характер кожных изменений аналогичный, однако быстро появляется линейная конфигурация, которая выглядит как широкая полоса, часто располагаясь вдоль сосудисто-нервного пучка любой из конечностей. Особая локальная форма склеродермии располагается на лбу и волосистой части головы и носит название «удар саблей». Линейная склеродермия не ограничивается поражением только кожи. В патологический процесс вовлекаются все лежащие под ней ткани (клетчатка, мышцы, фасции и даже кости), что приводит к большим деформациям. Поражение лица и головы может сопровождаться увеитом и эпилептическими припадками (рис. 86).



Рис. 86. Гемиатрофия лица при линейной склеродермии.

Кроме поражения кожи могут наблюдаться артриты с утренней скованностью, ограничением движений, но без выраженных воспалительных изменений, кожные проявления линейной склеродермии могут появляться позднее. У некоторых больных с очаговыми формами обнаруживают синдром Рейно.

У 20% больных с очаговыми формами склеродермии можно выявить рентгенологические признаки нарушения моторики пищевода при отсутствии клинических признаков.

Эти изменения не стойкие (при повторном обследовании их не выявляют) и не могут свидетельствовать о наличии системной склеродермии.

**Системная склеродермия** встречается у детей крайне редко. Начальным проявлением почти всегда является синдром Рейно, который может продолжаться несколько месяцев и даже лет. Могут отмечаться и другие проявления:

- чувство онемения, парестезии конечностей, лица, туловища, особенно после переохлаждений;
- скованность в кистях, контрактура пальцев рук, чувство дискомфорта в суставах;
- «необоснованная лихорадка», первоначально субфебрильная;
- «беспричинная» потеря массы тела.

Диагноз устанавливают, когда появляется диффузное утолщение кожи пальцев кистей и стоп, и эти изменения становятся проксимальными к метокарпо-, метотарзофалангеальным суставам. Этот признак практически патогномоничен для отличия системной и локальной формы склеродермии.

Постепенно развивается диффузное поражение всех кожных покровов, которое может сопровождаться появлением телеангиоэктазий и подкожных кальцификатов, особенно в пальцах и локтевых суставах. В типичных случаях раньше всего поражается кожа лица и рук, затем — шеи, груди, живота, ног. Цвет кожных покровов может меняться от бледного (алебастрового) до коричневого, бронзового.

При всех формах пигментные изменения часто чередуются с областями гипо- и гиперпигментации («соль с перцем»).

Как правило, в патологический процесс вовлекаются и внутренние органы — пищевод с развитием эзофагита, фиброз легочной ткани, поражение сердца в виде перикардита и миокардита, поражение почек с развитием злокачественной гипертензии.

Практически все формы склеродермии протекают с малой лабораторной активностью.

## Диагноз и дифференциальный диагноз

При наличии типичных изменений кожи диагноз не труден. В плане дифференциальной диагностики напоминают склеродермию следующие заболевания (состояния) — *склеродерма* (синдром Чайна—Дола, синдром Бушке). Одномоментное развитие индуративного отека шеи, плечевого пояса, лица, реже туловища, еще реже проксимальных и никогда дистальных отделов конечностей, обратное развитие без атрофии кожи помогает поставить правильный диагноз.

*Эозинофильный фасциит* с неотличимыми от очаговой склеродермии изменениями кожи, быстрым присоединением диффузного фасциита со спаиванием отечной кожи с лежащими под ней структурами отличает высокая эозинофилия в крови и в биоптате кожи и подкожной клетчатки, гипергаммаглобулинемия и высокая СОЭ.

## Лечение

В связи с тем, что очаговые формы склеродермии очень редко трансформируются в системную и более чем в половине случаев не дают распространения, основную терапию ограничивают местным использованием средств, улучшающих микроциркуляцию. Может быть показано использование гепариновой мази, димексида или димексида с добавлением гепарина. При наличии синдрома Рейно и при больших площадях поражения можно рекомендовать антиагреганты — аспирин в дозах 10–15 мг/кг массы тела в сутки, курантил, препараты, содержащие никотиновую кислоту, блокаторы кальциевых каналов (нифедипин). При прогрессировании кожного процесса могут быть использованы глюкокортикоиды в умеренной дозе (0,5 мг на 1 кг массы тела в сутки), возможно применение D-пенициллина (дозы см. выше в разделе ЮХА).

При системной склеродермии показано использование глюкокортикоидов (0,5–1 мг /кг массы тела в сутки), D-пенициллина, в последнее время появились сообщения о хорошем эффекте метотрексата.

## СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Этим заболеванием болеют почти исключительно девочки. Системная красная волчанка может наблюдаться во все возрастные периоды, однако наиболее поражаемым является препубертатный и пубертатный периоды.

## Клиника

Заболевание, как правило, начинается остро с повышения температуры тела, нарушения общего состояния. Характерным для данного заболевания может считаться полисистемность поражения. Изменения со стороны

кожи проявляются в разнообразных сыпях по типу аллергических; типичное расположение сыпи на лице в виде бабочки встречается у детей довольно редко.

Может наблюдаться полиартрит, по своему характеру приближающийся к ревматическому. Из внутренних органов в патологический процесс наиболее часто вовлекаются почки в виде стойкого нефрита с альбуминурией и гематурией. Нередко наблюдают поражение сердца, поражаться могут все три оболочки — эндокард, миокард и перикард. Более часто отмечается поражение именно перикарда по типу выпотного или фибриноидного перикардита. Наиболее характерное поражение легких — серозный плеврит.

Системная красная волчанка всегда сопровождается высокой лабораторной активностью — повышением СОЭ, диспротеинемией, высоким С-реактивным белком и т. д. Часто наблюдается анемия, лейкопения, тромбоцитопения. Даже в ранних стадиях заболевания приблизительно у половины детей в крови обнаруживают LE клетки и практически у всех больных — антинуклеарный фактор.

### **Диагноз и дифференциальный диагноз**

Диагноз системной красной волчанки основывают на многосистемности поражения (особенно характерным можно считать сочетание поражения суставов и почек); высокой, плохо поддающейся терапии лабораторной активности, обнаружении в крови LE клеток и антинуклеарного фактора, хотя они, правда редко, могут быть обнаружены и при диффузных заболеваниях соединительной ткани. При развернутой картине заболевания приходится проводить дифференциальный диагноз с ОРЛ, субсепсисом Висслера—Фанкони и узелковым периартериитом. Сочетанное поражение суставов, кожи и сердца в начале заболевания может напоминать клиническую картину ОРЛ. Стойкость симптомов, плохо поддающаяся терапии лабораторная активность, присоединение поражения и других внутренних органов позволяет поставить правильный диагноз. Поражение внутренних органов при субсепсисе Висслера—Фанкони обычно не носит такого стойкого характера, как при системной красной волчанке, и более успешно поддается терапии. Для узелкового периартериита характерно более стойкое поражение кожи, желудочно-кишечного тракта, редко наблюдаются полиартриты, топический диагноз часто возможен только при длительном наблюдении.

Необходимо помнить, что ряд лекарственных препаратов — противосудорожные (фенобарбитал, мезактоин и др.), антибактериальные (сульфаниламиды, изониазид, деградированный тетрациклин), оральные контрацептивы,



антидепрессанты (феноптиазиды), пропилтиоурацил, антигипертензивные (гидралазин, хапидин и др.), пеницилламин — могут вызвать СКВ-подобный синдром. Патологические изменения быстро исчезают при отмене провоцирующего препарата.

Для постановки диагноза системной красной волчанки у детей в клинической практике могут быть полезны критерии, разработанные Американской ревматологической ассоциацией для взрослых (табл. 158).

Таблица 158

### Критерии диагностики СКВ (Американское ревматологическое общество, 1982)

№	Критерий	Проявления
1.	Экзантема над скуловидной костью «malar rash»	Плотная экзантема, плоская или выпуклая, за исключением носогубных складок
2.	Дискоидные изменения кожи	Выпуклые, эритематозные, пятнистые изменения с кератиноидными чешуйками и образованием фолликулов (атрофические рубцы в заживших очагах)
3.	Светочувствительность	Экзантема в результате чрезмерной инсоляции (данные анамнеза или наблюдения врача)
4.	Изъязвления в полости рта	Язвы, обычно безболезненные, в области рта и носоглотки
5.	Артрит	Неэрозивный артрит не менее двух суставов с болями, опуханием и выпотом
6.	Серозит	а) Плеврит (данные анамнеза или наблюдения врача) б) Перикардит (ЭКГ, выпоты)
7.	Изменения в почках	а) Персистирующая протеинурия (свыше 0,5 г/сут) или б) Зернистые цилиндры (эритроциты, гемоглобин, тубулярный эпителий)
8.	Неврологические расстройства	а) Судорожные припадки (без другого повода) или б) Психозы (без другой причины)
9.	Гематологические данные	а) Гемолитическая анемия с ретикулоцитами или б) Лейкопения (до $6 \text{ г } 10^9/\text{л}$ , данные не менее двух анализов) или в) Лимфопения (до $1,5 \text{ г } 10^9/\text{л}$ при том же условии) или г) Тромбоцитопения (до $100 \text{ г } 10^9/\text{л}$ без других причин)
10.	Иммунологические данные	а) LE-клетки или б) Антитела к ДНК (повышенный титр к нативной ДНК) или в) Sm-антитела или г) Ложноположительная реакция Вассермана, по крайней мере спустя 6 мес
11.	Выявление антинуклеарных антител (АНА)	Высокий титр АНА (иммунофлюоресценция или другие методы) без приема медикаментов, вызывающих СКВ

## Лечение

Учитывая тяжесть заболевания и часто неблагоприятный прогноз, лечение должно быть весьма активным. Только в самом начале заболевания, при достоверном отсутствии поражения внутренних органов, в терапии могут быть использованы негормональные противовоспалительные препараты (см. ЮХА). Однако клинический опыт показывает, что их назначение бывает малоэффективным. При развернутой клинической картине препаратами выбора являются глюкокортикоиды. Их назначают из расчета не менее 1–3 мг/кг массы тела в сутки равномерно в течение суток. При снижении активности, уровня антинуклеарных антител и положительной динамике со стороны пораженных внутренних органов дозу уменьшают, подбирая ее индивидуально (у больных СКВ не надо бояться проявлений синдрома Кушинга).

При достижении ремиссии можно перейти на интермиттирующую схему терапии, которую продолжают длительно (месяцы, годы). Отсутствие эффекта от использования глюкокортикоидов в течение 1,5–2 мес является показанием для применения гормонально-цитостатической терапии. По нашим наблюдениям наилучшим из цитостатических препаратов является циклофосфан (3–5 мг/кг массы тела в сутки).

При острейшем течении и волчаночных кризах с самого начала показана гормонально-цитостатическая терапия. Может быть использована и пульс-терапия (введение одномоментно до 1 г метипреда, иногда совместно с циклофосфаном — 10–15 мг/кг массы тела). В этих случаях может быть использован и плазмаферез.

## ДЕРМАТОМИОЗИТ

Дерматомиозит характеризуется негнойным воспалением поперечнополосатой мускулатуры и наличием типичных кожных высыпаний. Чаще заболевают девочки, соотношение девочек и мальчиков составляет 1,5:1.

### Клиника

При наиболее частом подостром течении наиболее характерным является появление типичных для этого заболевания изменений кожи — лиловая окраска верхних век (гелиотропные веки), периорбитальная эритема и отечность век и супраорбитальной области, сыпи над межфаланговыми, локтевыми и коленными суставами (симптом Готтрона), вертикальные ногтевые телеангиэктазии, реже наблюдаются генерализованные сыпи, иногда наиболее выраженные на груди. Для этой формы начала характерны артралгии. Постепенно развиваются поражения преимущественно про-

ксимальных мышц, симметрично. Родители обращают внимание на частые падения и неустойчивость ребенка, невозможность сделать большой шаг, затруднения при подъеме по лестнице, невозможность самостоятельно подняться из состояния приседания, а также из горизонтального положения на спине в положение сидя с миопатическими приемами. Дети часто раздражительны.

Острое начало сопровождается высокой лихорадкой, протрацией. Характерна выраженная мышечная слабость, уплотнение мышц, их болезненность. Иногда патологический процесс ограничивается только мышечной тканью (полимиозит), однако чаще появляются и типичные для дерматомиозита изменения кожи. Наиболее грозным осложнением острого варианта начала является поражение мышц неба и дыхательной мускулатуры с появлением невозможности глотания и резким уменьшением объема экскурсий грудной клетки.

При всех вариантах начала в последующем возможна атрофия пораженных мышц и их кальцификация (рис. 87).



**Рис. 87.** Кальцификаты при дерматомиозите.

При остром течении отмечают признаки лабораторной активности — повышение СОЭ, лейкоцитоз и др., при подостром они могут отсутствовать. В связи с поражением мышц в крови повышаются такие ферменты, как креатинфосфокиназа и трансаминаза. В моче считают характерным изменение отношения концентрации креатина к сумме концентраций креатина и креатинина, превышающее 40%. При электромиографическом исследовании обнаруживают признаки миозита.

## **Диагноз и дифференциальный диагноз**

При постановке диагноза можно пользоваться следующими критериями:

### ***Критерии диагностики дерматомиозита***

1. Симметричная проксимальная мышечная слабость.
2. Повышение уровня мышечных ферментов в сыворотке крови.
3. Электромиографические находки, типичные для миозита.
4. Классическая дерматомиозитная сыпь.
5. Типичные для дерматомиозита находки в мышечных биоптатах (мышечную биопсию проводят только при отсутствии 1, 2 или 3 признаков).

Для постановки диагноза требуется наличие основного критерия — характерной сыпи в сочетании с любым из 3 других критериев. При дифференциальной диагностике наиболее часто приходится встречаться с транзиторными вирусными миозитами.

Отсутствие типичных кожных изменений, признаки острого вирусного заболевания, доброкачественное течение позволяют правильно поставить диагноз. Реже затруднения возникают при разграничении дерматомиозита с такими заболеваниями, как миастения, мышечная дистрофия, трихинеллез и др. Использование вышеприведенных критериев позволяет достаточно надежно провести дифференциальную диагностику.

## **Лечение**

Препаратом выбора при дерматомиозите является преднизолон, его назначают из расчета 1–2 мг/кг в сутки. Контролем его эффективности является уровень мышечных ферментов и уменьшение клинических проявлений. При остром течении, особенно при поражении мышц неба и дыхательной мускулатуры, его доза может быть увеличена до 3–5 мг/кг в сутки и даже использована пульс-терапия.

При получении эффекта дозу снижают до поддерживающей, которую подбирают индивидуально. Отсутствие эффекта в течение 2–4 нед или поддерживающая доза выше 0,5 мг/кг в сутки служат показанием для назначения цитостатической терапии, из препаратов можно рекомендовать циклофосфан и метотрексат.

Для предупреждения контрактур и атрофии с самого начала назначают лечебную физкультуру в виде пассивных, а затем и активных движений.

При поражении мышц неба пища должна быть жидкой и протертой, в редких случаях показано питание через зонд. При ограничении объема дыхательных движений может быть использована искусственная вентиляция легких.

## СМЕШАННАЯ БОЛЕЗНЬ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (СБСТ)

Сравнительно недавно СБСТ выделена в самостоятельную нозологическую форму. Она протекает с признаками системной красной волчанки, ревматоидного артрита, дерматомиозита и склеродермии в разных сочетаниях. Отличительной особенностью является высокий титр антител к рибонуклеопротеиду и наличие антинуклеарных антител.

### Диагноз и дифференциальный диагноз

В постановке диагноза можно пользоваться диагностическими критериями, предложенными в 1987 г. Kasukawa и др.:

#### *Диагностические критерии СБСТ*

I. Общие симптомы:

1. Феномен Рейно.
2. Опухание пальцев или кистей.

II. Антитела к pRNP.

III. Смешанные проявления:

а) СКВ-подобные:

- полиартрит;
- лимфаденопатия;
- эритема на лице;
- перикардит или плеврит;
- лейкопения или тромбоцитопения.

б) ССД-подобные:

- склеродактилия;
- легочный фиброз, ристриктивные изменения легких или снижение диффузионной способности;
- гипомобильность или дилатация пищевода.

в) ДМ-подобные:

- мышечная слабость;
- повышенный уровень мышечных энзимов в сыворотке (КФК);
- миогенная ЭМГ.

Для диагноза необходимо: наличие одного из двух общих симптомов, наличие антител к pRNP (нуклеарный рибонуклеопротеин), положительный один или более признак из числа клинических проявлений (или а, б и в).

### Лечение

Лечебная тактика при СБСТ не отличается от ведения больных с системной красной волчанкой.

## СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

К системным васкулитам может быть отнесена группа заболеваний, в основе которых лежит преимущественное поражение сосудов любого калибра по типу очагового или сегментарного поражения и некроза.

Общего этиологического фактора при системных васкулитах не существует. В патогенезе основное значение придают иммунопатологическим процессам, в первую очередь, иммунокомплексным. Особое значение могут иметь реологические и микроциркуляторные нарушения, приводящие к гиперкоагуляции с возможным развитием ДВС-синдрома.

Наиболее приемлемой может считаться классификация, основанная на морфологической основе, в зависимости от доминирующего типа пораженных сосудов (табл. 159).

Таблица 159

### Классификация системных васкулитов в зависимости от доминирующего типа пораженных сосудов

Доминирующий тип пораженных сосудов	Первичные	Вторичные
Большие артерии	Гигантоклеточный артрит Болезнь Такаясу Изолированные ангииты ЦНС	Аортиты, ассоциированные с ЮХА, синдромами Рейтера, Бехчета, Когана Системные инфекции (например, сифилис, туберкулез, сальмонеллез)
Средние артерии	Классический узелковый периартериит Болезнь Kawasaki Лимфатоидный гранулематоз	Инфекции (например гепатит)
Мелкие сосуды и средние артерии	Гранулематоз Вегенера * Синдром Черджа–Строса * Микроскопический полиангиит *	Ревматические: ЮРА, СКВ, СД и др. Лекарственные Инфекции (СПИД)
Мелкие сосуды (лейкоцитокластические)	Болезнь Шенлейна–Геноха Синдром Мухи–Хабермана Эссенциальная смешанная криоглобулинемия Кожные ангииты	Гиперчувствительные Инфекционные Лекарственные панникулиты: Вебера–Крисчена Узловатая эритема

\* Ассоциированы с АТ к нейтрофилам (ANCA) — значительный риск поражения почек и наиболее чувствительны к терапии циклофосфаном.

### Клиника.

В связи с системным поражением сосудистой системы, клинические проявления всей группы заболеваний весьма многообразны и достаточно близки (табл. 160).

Таблица 160

## Клиническая симптоматика системных васкулитов

Область локализации	Симптомы
Кожа	Крапивница Пурпура (не тромбоцитопеническая) Узелковый васкулит Узловая эритема Некрозы кожи
Нервная система	Множественный мононеврит Нарушения мозгового кровообращения Психозы Головные боли Зрительные нарушения
Сердечно-сосудистая система	Периферическая гангрена Перебегающая хромота Артериальная гипертензия (почечная) Аневризмы Синдром Рейно
Система дыхания	Бронхиальная астма
Почки	Гломерулонефрит
Желудочно-кишечный тракт	Боли в животе Тромбоз мезентериальных артерий
Костно-мышечная система	Артралгии Артрит Миозит
Общие проявления	Лихорадка, лейкоцитоз, анемия, интоксикация

Однако каждая нозологическая форма имеет преимущественные отличительные особенности, что позволяет поставить правильный диагноз. У детей из первичных системных васкулитов наиболее часто встречается — геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна—Геноха) (см. гл. 16 «Болезни системы крови»), реже узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, болезнь Бехчета и неспецифический аортоаортит (болезнь Такаясу).

**Узелковый периартериит.** Начало заболевания обычно острое. Лихорадка носит обычно неправильный характер. Имеются общие проявления интоксикации — головная боль, нарушения сна, недомогание. У детей различают две формы — кожную и системную. Типичным для первой формы является поражение кожи в виде самых разнообразных высыпаний, чаще геморрагического характера. В последующем на месте поражений, в пери-

ферических областях (пальцы кистей и стоп, кончик носа, ушные раковины) могут возникнуть некрозы, атрофии. В местах поражения присутствует болевой синдром, нередко отмечаются жалобы на суставные и мышечные боли.

При системной форме наряду с кожными высыпаниями на первый план выходят органые поражения. Наиболее частыми из них являются поражения желудочно-кишечного тракта (боли в животе, нарушения стула, кишечные кровотечения). Характерным и прогностически наиболее неблагоприятным является поражение почек в виде гематурической формы гломерулонефрита со стойкой гипертензией. Нередки церебральные сосудистые кризы, коронарные изменения. Любые формы узелкового периартериита сопровождаются высокой лабораторной активностью.

**Гранулематоз Вегенера** — некротический гранулематоз верхних дыхательных путей, глазной орбиты или легких, нередко сочетающийся с системным васкулитом. В детском возрасте наблюдается значительно реже, чем у взрослых. Заболевание, как правило, начинается остро с неспецифических проявлений васкулита — лихорадка, артралгии, носовые кровотечения, конъюнктивит, отек век или щеки. Клинические признаки локального гранулематоза присоединяются на 2–4-й неделе от начала заболевания в виде синусита, язвенно-некротического поражения ЛОР-органов, гранулематоза области орбит, очаговых изменений в ткани легких. Из внутренних органов в патологический процесс наиболее часто вовлекаются почки, вплоть до развития гломерулонефрита.

**Болезнь Бехчета** — своеобразная форма системного васкулита, которая характеризуется рецидивирующим эрозивно-язвенным поражением слизистых оболочек полости рта и (или) гениталий в сочетании с несколькими неспецифическими синдромами — кожным с некрозами, узловой эритемой, суставным, чаще всего в виде моно- или олигоартрита крупных суставов, желудочно-кишечного тракта (эрозивно-язвенные поражения пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки), глаз (иридоциклиты, пануеиты) и нервной системы в виде менингоэнцефалита. Заболевание чаще развивается у жителей Средиземноморья и Японии.

**Неспецифический аортоартерит** — (болезнь Такаясу, болезнь отсутствия пульса) может рассматриваться как деструктивно-продуктивный сегментарный аортит и субаортальный панартериит с возможным поражением коронарных и легочных сосудов. Достаточно типичным является формирование аневризм и/или стенозов аорты вплоть до сегментарной артериальной окклюзии. В начальной стадии заболевания преобладают общевоспалительные проявления (лихорадка разной степени выраженности), боли в мышцах и суставах, кожный синдром (геморрагическая или полиморфная сыпь, узловая эритема). Обычно в этот период определяется и лаборатор-



ная активность (увеличение СОЭ, лейкоцитоз, положительный СРБ и др.). Основные клинические (ишемические) синдромы активного периода коррелируют с локализацией поражения крупных сосудов. Наиболее типичными могут считаться признаки недостаточности периферического кровотока, кардиоваскулярный синдром, артериальная гипертензия. В раннем периоде преобладают односторонние поражения, поэтому при обследовании этих больных особое значение придают сравнительному изучению пульса, не только на конечностях, но и на сонных, наружных височных, бедренных артериях и симметричному измерению АД. Подтвердить диагноз могут специальные методы исследования — эхокардиография, аортография, реовазография.

**Дифференциальный диагноз.** Для всех системных васкулитов наиболее значимо разделение первичных и вторичных системных васкулитов (перечень возможных причин вторичных васкулитов приведен в таблице классификации системных васкулитов).

**Лечение.** При системных васкулитах терапия ориентирована на преимущественное поражение типа сосудов. С этих позиций наиболее удачными представляются рекомендации DGL [Scott, RA Watts, 1994], представленные в табл. 161.

Таблица 161

**Связь между размером сосуда и терапией DGL (Scott, RA Watts, 1994)**

Размер сосуда	Кортикостероиды	Кортикостероиды + циклофосфан	Другие
Большой	+++	—	+
Средний	+	++	++ *
Малый +	+	+++	—
Средний			
Малый	+	—	++

\* Включая плазмаферез, противовирусную терапию при васкулитах, ассоциированных с гепатитом В, и внутривенное введение иммуноглобулина при болезни Kawasaki.

При остром начале и высокой активности показана пульс-терапия метипредом с последующим переходом на базисную терапию.

**БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ**

По данным различных популяционных обследований, частота болезней почек и мочевыводящих путей среди детей в нашей стране составляет в среднем 29 на 1000, с колебаниями в различных регионах 12–54 на 1000 детского населения. В Санкт-Петербурге распространенность болезней органов мочевой системы (БОМС) в 1993 г. составляла 36,5 на 1000 детского населения [Папаян А. В. и соавт., 1997]. Согласно данным этих авторов, в Санкт-Петербурге среди БОМС доминируют инфекционно-воспалительные, составившие в 1994 г. 68,1% (острый пиелонефрит — 14,4%, хронический пиелонефрит — 39,2%, инфекции мочевых путей — 9,7%, цистит — 4,8%). Далее по частоте распространенности идут обменные нефропатии — 12,5% всех нефрологических больных, врожденные аномалии — 9,6%, болезни мужских и женских половых органов — 3,3%, интерстициальный нефрит — 1,6%, острый гломерулонефрит — 1,1%, гидронефроз — 0,7%, хронический гломерулонефрит — 0,4% и другие.

На современном этапе наших знаний М. С. Игнатова предлагает следующую группировку БОМС (табл. 162).

По данным нефрологического стационара ДГБ № 1 Санкт-Петербурга (2003) у 772 (75,4%) из 1026 больных с БОМС диагностирована инфекция почек и мочевыводящих путей: острый пиелонефрит — 253 больных (24,5%), хронический пиелонефрит — 286 (27,8%), острый цистит — 35 (3,4%), хронический цистит — 60 (5,8%), инфекция мочевых путей — 138 (13,4%). У больных с хроническим пиелонефритом были выявлены те или иные причины, позволяющие считать его вторичным (рефлюкс, пороки почек и мочевыводящих путей, хронический цистит, гидронефроз и др.). Нефриты наблюдали у 46 пациентов (4,5%) — острый постинфекционный гломерулонефрит — 18 (1,7%), хронический первичный гломерулонефрит — 15 (1,5%), липоидный нефроз (дебют) — 4 (0,4%), интерстициальный нефрит — 9 (0,9%). Морфологическая структура почек определена у 14 больных нефритом: мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит — 5 (37,5%), мезангио-пролиферативный гломерулонефрит — 9 (64,2%), из них болезнь Берже у 2 (14,3%) пациентов. Неуточненные состояния диагностировали у 26 (2,5%) больных: протеинурия неясной этиологии — 5 (0,5%), гематурия неясной этиологии — 21 (2,0%). Нарушения обмена наблюдались у 6 (0,6%) пациентов: обменная нефропатия — 3 (0,3%), мочекаменная болезнь — 3 (0,3%).

Таблица 162

### Интегральная схема и принципы терапии нефропатии с позиции ведущего патогенетического звена (М. С. Игнатова)

Основной этиологический и (или) патогенетический фактор	Основные нозологические группы	Ведущий принцип терапии
<b>Наследственный:</b>		
Хромосомные аномалии	Пороки ОМС при D- и 21-трисомии, синдроме Тернера, 13q-синдроме	Симптоматическая терапия
Генные мутации, моногенные	Наследственный нефрит, поликистозная болезнь, разные тубулопатии, нефронофтиз Фанкони, ангиокератома Фабри	Симптоматическая терапия, коррекция энзимного дефекта, трансплантация почки
Полигенные (мультифакториальные)	Дисметаболические нефропатии, в том числе интерстициальный нефрит, мочекаменная болезнь	Диетическая коррекция, коррекция обменных нарушений (мембраностабилизаторы, витамины, антиоксиданты)
<b>Врожденный, тератогенный из-за эмбриофетопатий</b>	Анатомические аномалии ОМС, дисплазии почек	Хирургическая коррекция, включая фетальную, терапия «щажения» функции, мембраностабилизаторы
<b>Приобретенный:</b>		
Микробновоспалительный	Пиелонефрит, инфекция мочевыводящей системы	Антибактериальная терапия, лечение, зависящее от наличия фоновых поражений ОМС
Токсико-аллергический	Тубулоинтерстициальный нефрит	Устранение этиологического фактора, терапия дисметаболической нефропатии
Атопический	Атопический нефротический синдром, аллергии ОМС	Элиминация аллергена, специфическая гипосенсибилизация, глюкокортикостероиды
Иммунопатологический	Гломерулонефрит, нефрит при системных васкулитах, гемолитикоуремический синдром	Элиминация и подавление образования иммунных комплексов, улучшение микроциркуляции, глюкокортикостероиды, иммунодепрессоры, антиагреганты, антикоагулянты, плазмаферез, гемосорбция, гемодиализ, иногда антибиотики
Нейрогенный	Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря	Регуляция функции мочевого пузыря (дифференцированно нейростимуляторы или нейродепрессанты, электростимуляторы, хирургические вмешательства)

Многое в патогенезе заболеваний почек до сих пор остается неясным, в частности, критерии выделения острых и хронических приобретенных заболеваний.

Общепринятые критерии для выделения приобретенных острых и хронических заболеваний других органов и систем (острые длятся в среднем несколько недель с остаточными явлениями, продолжающимися до 3 мес и более, а хронические продолжаются более 5–6 мес, их активный период длится более 6–8 нед) не подходят для нефропатии, ибо ряд их, рецидивируя в течение нескольких месяцев и даже 1 года, в конце концов обычно заканчивается полным выздоровлением: например, IgA-нефропатия (болезнь Берже), идиопатический нефротический синдром (липоидный нефроз).

С другой стороны, при быстро прогрессирующем гломерулонефрите (подострый нефрит по старой терминологии) уже через месяц или даже ранее можно говорить о хроническом нефрите. Более надежные критерии диагностики и дифференциального диагноза разных форм поражения клубочков, а значит и назначения дифференцированной терапии уже на ранних этапах лечения, дает морфологический анализ биоптатов почек.

Различают следующие морфологические варианты изменения почек при первичном и вторичном гломерулонефрите у детей [Валькович Э. И., 1997]: мезангиопролиферативные, экстракапиллярные (подострый, злокачественный) гломерулонефриты, нефропатия IgA (болезнь Берже), нефропатия IgM, фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефротический синдром с минимальными изменениями клубочков (липоидный нефроз), мембранозная нефропатия, мембранозно-пролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит двух типов.

Первый тип — с субэндотелиальными депозитами иммунных комплексов — «болезнь зубчатых отложений», с активацией комплемента по классическому пути, и тип второй — депозиты IgG не выявляют, а комплемент активируется по альтернативному пути циркулирующими нефритогенными факторами.

Однако большая часть больных с поражением почек попадает в начале болезни, как правило, в стационар общего профиля, где невозможно сделать биопсию почки и грамотно ее оценить, а потому в учебнике рассмотрены основные клинические формы болезней почек и мочевой системы у детей, даны показания для биопсии почек, перевода в нефрологический стационар.

У любого больного с БОМС необходимо указать состояние функции почек: с нарушением, без нарушения, острая, хроническая почечная недостаточность.

## **ОСТРЫЙ ПОСТСТРЕПТОКОККОВЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ (ОСГН)**

ОСГН — циклическое иммунокомплексное заболевание почек, характеризующееся при типичном течении острым нефритическим синдромом (отек, гематурия, артериальная гипертензия с или без олигурии). По нашим данным отек наблюдается у 81,1% больных, макрогематурия — 91,0%, артериальная гипертензия — 54,5%, олигурия — в 7,1% случаев. В год заболевают 4–12 на 10 000 детей. Мальчики болеют в 2 раза чаще девочек (чаще в дошкольном и младшем школьном возрасте). У детей до 2 лет ОСГН развивается очень редко.

### **Этиология**

Обычно началу болезни за 1–3 нед предшествует стрептококковая инфекция в виде фарингита, тонзиллита, скарлатины, кожных поражений — импетиго-пиодермии. При этом установлено, что ОСГН развивается после стрептококковых инфекционных заболеваний. В XIX веке была установлена взаимосвязь между скарлатиной и нефритом, который развивался в период выздоровления от этой инфекции, а в XX веке определена роль гемолитического стрептококка в природе острого гломерулонефрита. ОСГН развивается после заболеваний, вызванных «нефритогенными» штаммами β-гемолитического стрептококка группы А, имеющих М 47, 49, 55, 2, 60 и 57 антигены, а при поражении кожи — 1, 2, 3, 4, 25, 49 и 12. Считают, что если вспышка стрептококковой А-инфекции в детском коллективе вызвана нефритогенными штаммами, то нефритом заболевают 3–15% инфицированных детей, однако среди окружающих ребенка (заболевшего ОСГН) детей и взрослых примерно у 50% обнаруживают изменения в моче, то есть они, вероятно, переносят торпидный (малосимптомный, бессимптомный) нефрит. Среди детей, переболевших скарлатиной, у 1% развивается ОСГН при лечении в стационаре и у 3–5% детей, лечившихся дома.

Допускают, что охлаждение, респираторная вирусная инфекция у ребенка с хроническим тонзиллитом или носительством кожного нефритогенного стрептококка А могут привести к активации инфекции и обусловить возникновение ОСГН.

### **Патогенез**

Ведущим иммунопатологическим механизмом при ОСГН в настоящее время считают образование либо в крови, либо в почках иммунных комплексов, где антигеном является обычно эндострептолизин нефритогенных стрептококков А. На ранних этапах болезни в сыворотке крови можно обнаружить повышенный уровень иммунных комплексов и низкий уро-

вень С3 комплемента (при нормальных уровнях С1, С2, С4). Типичным также является и подъем в крови титра антител к стрептолизину-О (О-антистрептолизина), никотинамидадениннуклеотидазе (анти-NADаза) или дезоксирибонуклеазе В (анти-DNаза В) стрептококков. Плотные отложения упомянутых иммунных комплексов находят под эндотелием капилляров клубочков (при биопсии и просмотре материала под электронным микроскопом). Активированный иммунными комплексами комплемент, обладая хемотаксической активностью, привлекает в очаг поражения нейтрофилы. Освободившиеся из лизосом полинуклеоларов энзимы повреждают эндотелиальный покров базальной мембраны клубочка, что приводит к разрывам ее, появлению в пространстве Боумена белков плазмы, эритроцитов, фрагментов мембраны. Активированный комплемент способствует также активации факторов Хагемана, агрегации тромбоцитов. Наконец, в капиллярах клубочков происходит свертывание крови, отложение фибрина. Полинуклеолары, обладая фибринолитической активностью, разрушают фибрин, но все же при тяжелом течении ОГСН депозиты фибрина закономерно находят в сосудах почек.

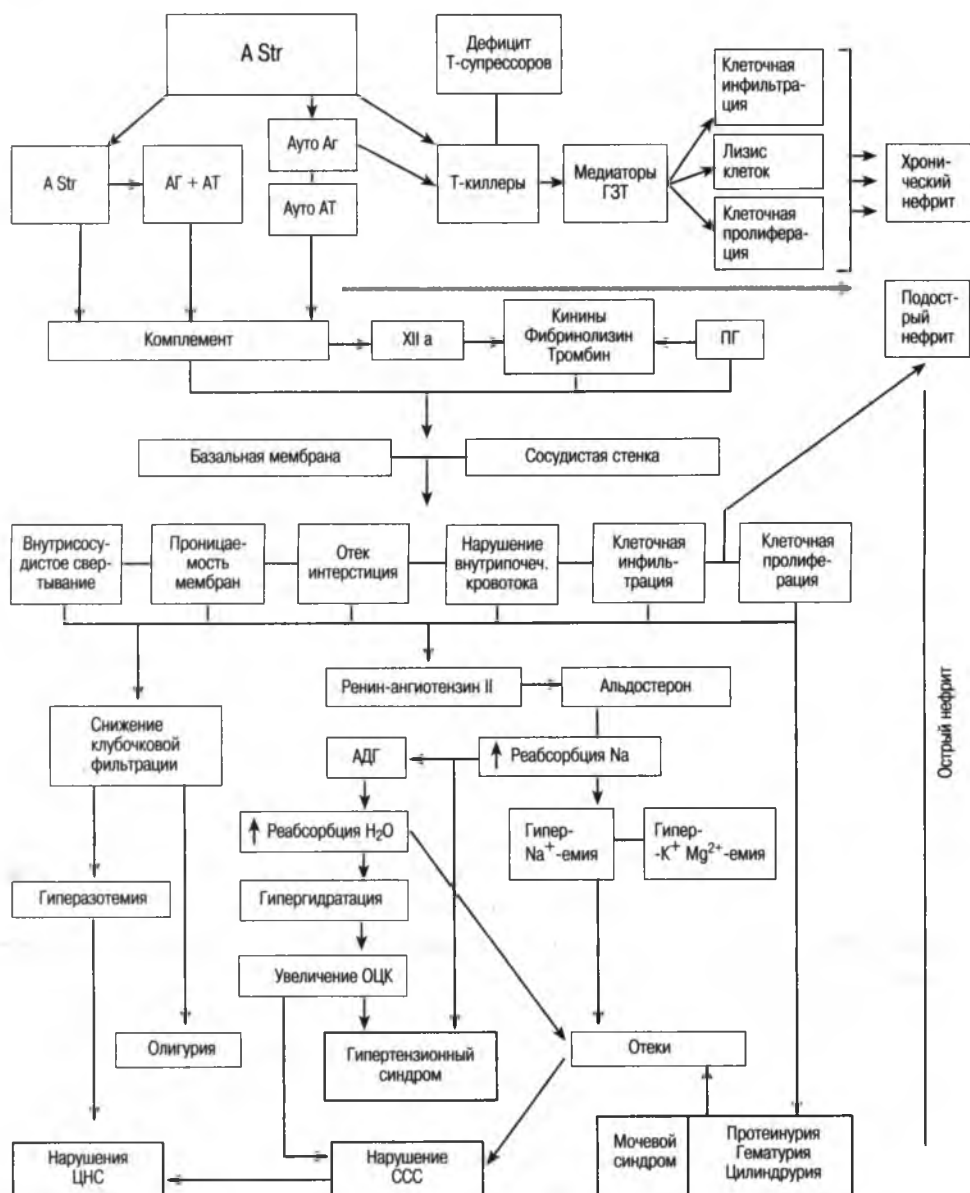
При пункционной биопсии почек у больных ОГСН обнаруживают поражение 80–100% клубочков: увеличение в размерах, сужение их просвета за счет пролиферации мезангиальных клеток, увеличение толщины мезангиального матрикса, обилие нейтрофильных лейкоцитов и небольшое количество Т-лимфоцитов, сужение просвета капилляров клубочков. Вдоль базальных мембран капилляров клубочков и в мезангии находят гранулярные комковатые депозиты, состоящие из С3-комплемента и иммуноглобулина G. Для ОГСН характерна картина эндокапиллярного пролиферативного ГН. У трети больных находят тубулоинтерстициальный компонент.

Упомянутые депозиты выявляют в течение первых 4–6 нед, а затем частота их обнаружения снижается, и при гладком течении болезни через 1–2,5 мес их уже не находят, хотя некоторое увеличение числа мезангиальных клеток и толщины мезангиального матрикса может сохраняться в течение нескольких лет. У некоторых больных могут быть найдены сформировавшиеся полулуния из-за разрыва клубочков, но их процент от общего числа клубочков небольшой.

На рис. 88 можно проследить и патогенез следующего за иммунологической фазой поражения почек при диффузных нефритах, а также основных его симптомов.

### **Клиническая картина**

В типичных случаях ОПСГН развивается через 1–2 нед после стрептококковых заболеваний носоглотки и 3–6 нед после поражения кожи и складывается из двух групп симптомов — экстраренальных и ренальных.



**Рис. 88.** Схема патогенеза диффузного гломерулонефрита.

АГ Str — антигены стрептококка; АТ Str — антистрептококковые антитела; АГ — антиген; АТ — антитела; Т-супрессоры — Т-лимфоциты-супрессоры; Т-киллеры — Т-лимфоциты-киллеры; ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа; ПГ — простагландины; АДГ — антидиуретический гормон; ЦНС — центральная нервная система; ССС — сердечно-сосудистая система.

Обычно в клинике доминируют *экстраренальные симптомы*: недомогание, плохой аппетит, вялость, тошнота; ребенок бледнеет, у него появляется умеренный отечный синдром (пастозность, небольшие отеки утром, преимущественно на лице, вечером на голених, в области лодыжек). Резко выраженные отеки в начале ОСГН бывают редко. Иногда отмечают повышение температуры тела до субфебрильной, умеренное увеличение печени. Для большинства больных характерен гипертензионный синдром: головная боль, изменения сердечно-сосудистой системы, заключающиеся в тахикардии, систолическом шуме на верхушке, тошноте, иногда рвоте, а при обследовании — в разной степени выраженности повышении артериального давления, изменении сосудов глазного дна. Вместе с тем, у части больных в начале болезни отмечают брадикардию, приглушение тонов сердца. Степень гипертензии обычно небольшая, и чаще она нестойкая. Бледность лица в сочетании с его отечностью, набуханием шейных вен создает у части больных специфический вид лица — *facies nephritica*.

*Ренальные симптомы* в начале ОСГН следующие: олигурия, изменение цвета мочи (покраснение) или гематурия лишь при анализе мочи, боли в области поясницы (из-за растяжения капсулы почек) или недифференцированные боли в животе, азотемия.

Не всегда у больного имеются все названные симптомокомплексы, и более того, за последнее время развернутая картина болезни встречается реже, чем раньше. У детей дошкольного и младшего школьного возраста гипертензия встречается реже, а азотемия — чаще, чем у старших школьников. У последней группы детей гипертензия держится дольше. Иногда изменения в моче появляются позже, чем отечный и гипертензионный синдром. В отличие от взрослых, у детей при ОСГН реже бывает эклампсия, острая сердечная недостаточность, ОПН.

***Патогенез ведущих симптомов и синдромов у больных ОСГН следующий*** (см. также рис. 88).

*Мочевой синдром* (олигурия, протеинурия, гематурия, цилиндрурия).

*Олигурия* (уменьшение диуреза  $< 0,5$  мл/кг/ч или менее  $300$  мл/м<sup>2</sup> в сутки) возникает при гломерулонефрите вследствие уменьшения массы функционирующих нефронов. Кроме того, внутрисосудистые тромбы, отечность сосудистого эндотелия и подоцитов, выраженная пролиферация эндотелия и мезангиума приводят к снижению фильтрации и в функционирующих клубочках. Следствием этого является задержка в кровяном русле жидкости (гиперволемия) и далее гиперальдостеронизм, уменьшение натрийурии. Определенную роль в патогенезе олигурии играет и повышение обратной дистальной реабсорбции воды, то есть развитие «антидиуреза» из-за повышенной секреции АДГ. Относительная плотность мочи высока (выше 1,030). Олигурия — один из симптомов тяжелого гломеруло-



нефрита с обширным воспалением и пролиферацией, прорывом клубочка в пространство Боумена, с формированием полулуний.

*Протеинурия* — постоянный симптом ОСГН. У большинства больных уровень белка в моче не превышает 1 г/л, то есть суточное выделение белка с мочой менее 1 г. Выраженную протеинурию отмечают недолго — от нескольких дней до 2 нед. Причина протеинурии — повышение проницаемости клубочкового фильтра, гемодинамические нарушения в клубочках, снижение реабсорбции белка. Приблизительно 5–10% пациентов имеют протеинурию, характерную для нефротического синдрома (более 40 мг/м<sup>2</sup> сутки). Обычно протеинурия исчезает через 6 мес. У 15% больных она наблюдается до 3 лет, а у 2% — до 10 лет, но эту группу рекомендуется перевести в разряд больных с хроническим гломерулонефритом. Пациент с протеинурией нефротического диапазона в острой стадии болезни или длительной выраженной протеинурией имеет худший прогноз, что объясняется прогрессированием процесса.

*Гематурия* при ОСГН бывает в 100% случаев. При воспалительном процессе в почке проницаемость стенок капилляров клубочков повышается, нарушается их целостность. Эритроциты в связи с этим *per diapedesum* или за счет разрыва сосуда (реже) проникают в капсулы, окутывающие клубочки, далее проходят по канальцам и попадают в окончательную мочу. По интенсивности гематурия может быть различной. В 70–80% случаев бывает макрогематурия (моча цвета крепкого чая, кофе, колы), иногда может быть микрогематурия (эритроциты видны только при микроскопировании мочевого осадка). У большинства детей макрогематурия проходит на 5–7-й день заболевания, но у некоторых пациентов она может продолжаться до 3 нед. Микрогематурия обычно наблюдается 3–6 мес, но у ряда пациентов до 18 мес, когда отсутствуют какие-либо другие проявления заболевания. Лейкоцитурию при ОСГН обнаруживают примерно у 50% больных, несмотря на стерильные посевы мочи. Как правило, лейкоцитурия держится недолго — 1–2 нед. Она обусловлена поражением интерстиция. Тип лейкоцитурии мононуклеарный, реже смешанный.

*Цилиндрурия* появляется потому, что белок воспалительного экссудата при кислой реакции мочи может свернуться в почечных канальцах, принимая их форму, — так образуются гиалиновые цилиндры. На них могут наслаиваться остатки эритроцитов, ядра лейкоцитов, слущенный эпителий и тогда, кроме гиалиновых цилиндров, появляются зернистые (эритроцитарные, лейкоцитарные, эпителиальные). Если гиалиновые цилиндры могут встречаться и в моче здоровых детей, то наличие эритроцитарных цилиндров — признак нефрита, а зернистых — показатель тяжести поражения почек. Эритроцитарные цилиндры лучше обнаруживают в утренней порции свежесобранной мочи, исследованной сразу после мочеиспускания.

*Гипертензия* (с равномерным повышением и максимального, и минимального давления) у детей при ОСГН бывает в 60–70% случаев, она различна по длительности и степени выраженности. Повышение диастолического АД до 75–85 мм рт. ст. может быть единственным проявлением артериальной гипертензии.

Нормализация артериального давления наблюдается на 2–14-й день у 35,5% больных, и только у 7,1% оно остается повышенным на 18-й день болезни, что совпадает с восстановлением скорости клубочковой фильтрации, схождением отеков и нормализацией объема циркулирующей крови. Гипертензия возникает в связи с увеличением объема циркулирующей крови в остром периоде нефрита, так как уменьшается величина клубочковой фильтрации и жидкость задерживается в кровяном русле. Гипертензию связывают и с задержкой натрия в организме. На ранних этапах ОСГН наблюдается подавление ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Однако, если развивается васкулит сосудов почек и объем крови, поступающей в клубочки, уменьшается, то количество синтезируемого ренина начинает увеличиваться. Он взаимодействует с белком крови (ангиотензиногеном), в результате чего образуется ангиотензин I, а затем под воздействием ферментов плазмы появляется ангиотензин II, обладающий свойствами повышать кровяное давление, как непосредственно вызывая спазм гладких мышц сосудов, так и путем повышения секреции альдостерона надпочечниками.

В генезе гипертензии имеет значение активация кининовой системы при нефрите, а также низкий синтез почками депрессорных простагландинов ( $E_2$ , I). Вероятность развития гипертензии в 3 раза больше у детей, имеющих родственников с гипертензией. Обычно гипертензия при ОСГН незначительная и кратковременная, то есть не связана с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

У детей с тяжелой и длительной гипертензией отмечают ряд изменений при осмотре глазного дна: сужение вен в месте перекреста, утолщение стенок артерий, сужение артерий, гиперемия и отек соска зрительного нерва, мелкие кровоизлияния.

Обширные и стойкие изменения сетчатки для ОСГН нехарактерны. Гипертензионная энцефалопатия наблюдается у 5–10% пациентов.

*Отеки.* В патогенезе отеков у больных ОСГН имеют значение 4 фактора:

1. Повышение гидродинамического давления вследствие:
  - а) увеличения объема циркулирующей крови;
  - б) артериальной гипертензии.

2. Уменьшение коллоидно-осмотического давления крови, связанного:
  - а) с тем, что при гиперволемии одновременно развивается гидремия;
  - б) с диспротеинемией (сдвиг отношения альбумины/глобулины крови в сторону глобулинов);
  - в) с дисэлектролитемией.
3. Повышение проницаемости капилляров, которое объясняют наличием у больных значительного повышения гиалуронидазной активности крови и «диффузным капилляритом».
4. Увеличение реабсорбции воды и уменьшение экскреции натрия с мочой (в начале острого нефрита суточное выделение натрия с мочой в 3–6 раз ниже, чем экскреция натрия с мочой у здоровых детей).

Видимые отеки появляются при остром увеличении массы тела на 10%. Отеки при ОСГН нарастают к утру. Значит, больных нефритом необходимо регулярно взвешивать.

До клинически диагностируемых нарушений обмена электролитов у детей при ОСГН дело, как правило, не доходит. В олигурическую стадию острой почечной недостаточности (ОПН) наблюдается выход калия из клеток, снижение экскреции калия, магния, хлоридов с мочой, поэтому в крови у больных отмечают *гиперкалиемию, гипермагниемию, гиперхлоремический ацидоз*. Ацидоз резко усиливает проявления гиперкалиемии. В то же время, в полиурическую стадию ОПН у больных имеется тенденция к гипокалиемии, гипомагниемии

Повышение содержания в крови азотистых шлаков (мочевины, креатинина, мочевой кислоты) и понижение показателей функциональных почечных проб на очищение по креатинину является следствием нарушения клубочковой фильтрации.

Вялость, головные боли, тошнота, повышение сухожильных рефлексов, бессонницу можно объяснить интоксикацией, отечностью, спазмами сосудов мозга. Интоксикация происходит в связи с развитием ацидоза и накоплением в крови токсических продуктов обмена — таких как индол, скатол и т. д. Нужно также иметь в виду, что клетки ЦНС очень чувствительны к изменениям водно-солевого состава, КОС, поэтому симптомы со стороны нервной системы (особенно в олигурический период) могут возникнуть вследствие ацидоза, существенных нарушений объема жидкости в организме. В частности, при быстро наступающей гипергидратации клеток могут возникнуть беспокойство и судороги.

*Нарушения сердечно-сосудистой системы* (у взрослых это бывает в 100% случаев, у детей клинически диагностируют только в 20–40%). При этом могут увеличиться размеры сердца, появляется систолический шум, при-

глушение тонов сердца, брадикардия. Изменения сердечно-сосудистой системы обусловлены задержкой натрия и воды, ацидозом, гипертензией, а у части больных — непосредственным поражением сердечной мышцы, гиперкалиемией. Брадикардию, выявляемую уже в первые дни болезни, объясняют раздражением барорецепторов каротидного синуса при повышении артериального давления. В остром периоде может быть увеличенной и болезненной печень, что связано с ее венозным полнокровием и отеком.

*Анемия и гипоальбуминемия* в большей степени являются результатом гиперволемии. У пациентов без олигурии показатели уровней эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, как правило, не изменены.

### Течение

Течение ОСГН может быть многообразным. Иногда он начинается бурно, но олигурический период держится 3–7 дней, потом количество мочи увеличивается, снижается артериальное давление, постепенно уменьшаются отеки. Острый период такой типичной формы ОСГН продолжается всего 2–3 нед и далее столько же длится период обратного развития. Низкий титр С3-комплемента возвращается к норме через 2–6 нед.

В настоящее время нередко отмечают другое — малосимптомное течение болезни, когда может отмечаться изолированный или сочетающийся с отечным, гипертензионным мочевого синдром. Общее состояние детей не нарушено, а изменения в моче выявляют при плановом обследовании после ангины, скарлатины. В этих случаях диагноз острого гломерулонефрита устанавливают лишь после исключения интерстициального нефрита, наследственной патологии почек, то есть при динамическом наблюдении за больным. Такое вялое течение может быть и первым проявлением хронического нефрита.

**Осложнениями** нефрита являются: анурия (острая почечная недостаточность), эклампсия и сердечная недостаточность.

*Анурия* — диурез менее 10% нормального (ОПН см. ниже).

При *эклампсии* (ангиоспастическая, гипертоническая энцефалопатия) у ребенка с отеками появляются мучительная головная боль преимущественно в затылке, тошнота, иногда рвота, нарушается зрение (туман перед глазами), повышается артериальное давление. Возникают тонические сокращения мышц лица, потом присоединяются клонические судороги. Зрачки расширяются, на свет не реагируют, утрачивается сознание. Бледность кожных покровов, отмечающаяся при почечных заболеваниях, сменяется цианозом. Дыхание становится хрипящим, прерывистым из-за судорожного сокращения дыхательных мышц. Приступ эклампсии может продолжаться от 1 до 10 мин и повторяться до десятка раз в сутки. Уровень мочевины в этих случаях может быть нормальным. Патогенез этого ослож-

нения связывают с появлением спазмов сосудов головного мозга, отеком его с повышением внутричерепного давления и внутриклеточной гипергидратацией, гипертензией.

Третий вид осложнений ОСГН — *острая сердечно-сосудистая недостаточность* — у детей встречается очень редко (менее 5% случаев).

### Диагноз

У больного с поражением почек необходимо провести следующий комплекс обследования:

- 1) анализы мочи;
- 2) проба Зимницкого;
- 3) ежедневное определение диуреза и количества выпитой жидкости в период олигурии и полиурии;
- 4) посев мочи;
- 5) ежедневное измерение артериального давления;
- 6) клинический анализ крови и гематокритный показатель;
- 7) определение содержания креатинина, мочевины, хлоридов, калия, натрия, кальция, фосфора, холестерина, общего белка и белковых фракций, коагулограммы (время свертывания венозной крови, время рекальцификации, количество тромбоцитов, уровень фибриногена, протромбина, фибринолитическая активность, желателно также исследование продуктов деградации фибрина и фибриногена, фибрин-мономеров, тромбинового и парциального тромбопластинового времени);
- 8) определение титра комплемента и антистрептококковых антител в сыворотке крови;
- 9) осмотр глазного дна;
- 10) ЭКГ;
- 11) определение клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина (проба Реберга);
- 12) ультразвуковое исследование почек.

*Показаниями для проведения биопсии почек* и дифференциального диагноза с другими видами гломеруллопатии являются: атипичное или тяжелое течение острого гломерулонефрита. В период восстановления биопсию рекомендуют проводить при отсутствии: нормализации показателя клубочковой фильтрации на 4-й неделе болезни, микрогематурии после 18 мес и протеинурии более 6 мес после острого проявления болезни. Конечно, показания для биопсии формулируют после совета с нефрологом, который и проводит ее.

## Дифференциальный диагноз

В табл. 163 представлены основные нефропатии.

Таблица 163

### Дифференциальный диагноз при протеинурии и гематурии (Дж. И. Леви)

Протеинурия	Гематурия	Отеки	Этиология
Да	Нет	Нет	Доброкачественная: физические нагрузки, ортостатическая (переменяющаяся или фиксированная), лихорадка, дегидратация. Рефлюкс-нефропатия. Фокальный сегментный склероз. Красная волчанка
Да	Да	Нет или небольшие	ОСГН, IgA-нефропатия, капилляротоксикоз, гемолитико-уремический синдром, эндокардит. Наследственный нефрит. Интерстициальный нефрит. Тяжелая физическая нагрузка
Да	Нет	Да	Нефротический синдром с минимальными изменениями. Фокальный гломерулярный склероз
Да	Да	Да	ОСГН, атипичная форма нефротического синдрома с минимальными изменениями, мембранопротрофиеративный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит, мембранозная нефропатия
Нет	Да	Нет	Доброкачественная гематурия, IgA-нефропатия, наследственный нефрит, серповидно-клеточная анемия, опухоль, травма, интерстициальный нефрит, уrolитиаз, идиопатическая гиперкальциурия, геморрагические диатезы (чаще наследственные тромбоцитопатии), туберкулез

*Острые нестрептококковые инфекционные гломерулонефриты (ОНСГН)* практически всегда вторичные, то есть являются проявлением системной инфекции. Типичными представителями этой группы могут быть ГН при гепатитах В и С, подостром бактериальном эндокардите, «шунтовый» (вентрикулоартериальные, вентрикулоперитонеальные, катетеры при гидроцефалии, артериовенозные шунты, заменители сосудов и др), а также ГН при хронических гнойных очагах в организме (остеомиелит, синусит и др.). Помимо острого эмболического нефрита (очаговый нефрит Лелейна — эндокапиллярный ГН — гнойное воспаление внутри капилляров клубочка), может быть и мембранозно-пролиферативный ГН, и даже экстракапиллярный ГН с «полулуниями». Возбудителями обычно являются различные стафилококки и другие гноеродные микробы, пневмококки, иерсинии, листерия.

В клинической картине, с одной стороны, могут быть достаточно яркими признаки инфекционного токсикоза (лихорадка разных типов, симптомы интоксикации — утомляемость, отсутствие аппетита и др., гепатоспленомегалия, лимфадениты, «инфекционная картина крови» — анемия, сдвиг формулы влево, токсическая зернистость и др.), с другой — признаки

острого нефрита с типичными для ОСГН экстраренальными и ренальными симптомами, но, как правило, протеинурия на величинах, характерных для нефротического синдрома, сохраняется длительно. Тщательный анализ анамнеза и клинической картины, систематические бактериологические обследования мочи и крови позволяют поставить правильный диагноз. В лечении больных с ОНСГН важнейшее место занимает длительная (несколько недель или месяцев) антибактериальная терапия.

ОСГН дифференцируют с заболеваниями почек различной природы, протекающих с нефритическим синдромом, изолированной гематурией и/или протеинурией.

*IgA-нефропатия (болезнь Берже)* — у 10% больных может протекать с нефритическим синдромом. Типичное проявление — макрогематурия, но между инфекционным заболеванием и началом нефрита проходит всего 1–2 дня или он, в отличие от ОСГН, при котором это период составляет 1–3 нед, разворачивается на фоне респираторной инфекции (чаще всего фарингита).

*Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит* — хроническое заболевание, которое у 20% пациентов может проявляться острым нефритическим синдромом с гипокомплементемией. Диагноз мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита ставят по данным биопсии почки.

*Волчаночный нефрит* — часто протекает бессимптомно. По этой причине у больных вторичным волчаночным нефритом рекомендуют контролировать анализы мочи на предмет гематурии, протеинурии и цилиндрурии.

*Поражение почек при системном васкулите* — вторичный гломерулонефрит, обусловленный поражением кровеносных сосудов. Клинические проявления васкулита характеризуются полиорганным поражением и пестротой симптоматики: лихорадка, недомогание, слабость, миалгии, артралгии, высыпания на коже.

Негломерулярные болезни — обширный круг болезней, из которых рекомендуется выделить тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, гемолитико-уремический синдром (ГУС), острый интерстициальный нефрит.

*Доброкачественные гематурии.* В США примерно у  $1/3$  детей с изолированной гематурией выявляют гиперкальциурию. Причина гиперкальциурии в большом содержании кальция в рационе (искусственные напитки), дегидратация в условиях жаркого климата. В средней полосе России проблема изолированной гематурии, связанной с гиперкальциурией, не стоит столь остро. Экспресс-диагностика этого состояния заключается в пробе Сулковича с последующей оценкой степени кальциурии (в норме не более 4–5 мг/кг/сут). Вероятно, кристаллы кальция могут раздражать мочевыводящие пути. Таким детям ограничивают в диете кальций, повышают жидкостную нагрузку.

Подчеркивают, что в некоторых семьях есть несколько лиц с доброкачественной гематурией. Важно при этом выявить, нет ли в семье лиц с хроническими заболеваниями почек и глухотой (подозрения на наследственный нефрит Альпорта).

*Заболевания почек с изолированным мочевым синдромом* — бессимптомные эпизоды ОСГН встречаются чаще форм с клиникой нефрита (4–10 1, соответственно). По этой причине находка в анализах мочи незначительной протеинурии и микрогематурии не исключает диагноза острого гломерулонефрита. Дифференцируют ОСГН и с синдромом Фрейли.

Дифференциальная диагностика этих форм острого гломерулонефрита необычайно трудна и основывается на тщательном наблюдении за ребенком в течение длительного времени, что позволяет проследить «судьбу» гематурии и определиться с диагнозом. Пациент с ОСГН в сроки 18 мес от начала заболевания должен нормализовать анализы мочи.

### **Лечение**

Терапию больных ОСГН осуществляют в стационаре, она должна быть крайне щадящей.

*Режим.* Постельный режим и ограничение физической нагрузки рекомендуется проводить в первые дни болезни, когда выражены экстраренальные проявления заболевания. При определении режима рекомендуется ориентироваться на собственные возможности ребенка. При постельном режиме все тело больного должно находиться в равномерном тепле. Это улучшает кровообращение, снимает спазмы сосудов: в почки больше попадает крови, что приводит к улучшению фильтрации в клубочках и увеличению диуреза. Следует обращать внимание на то, чтобы при расширении режима больной постоянно носил шерстяные носки, ибо охлаждение ног — один из факторов, способствующих обострению тонзиллофарингеальной инфекции. Длительный постельный режим нецелесообразен. При наличии сердечно-сосудистых расстройств полезно положение больного в кресле со спущенными ногами — это уменьшает нагрузку на сердце из-за депонирования крови в системе нижней полой вены.

*Диета.* Наиболее принципиальным в диете при ОСГН является ограничение соли и воды. Соль ограничивают строго. В разгар болезни при наличии олигурии и гипертензии пищу готовят без добавления соли. Лишь на 4–5-й неделе, когда исчезает олигурия, нормализуется артериальное давление и проходят отеки, больному выдают на руки для подсаливания пищи 0,5 г поваренной соли в сутки, а к 8-й неделе — до 1,5 г в сутки. Далее количество соли постепенно увеличивают, но в течение 1–2 лет из диеты исключают соленья, маринады, копчености.



Суточное количество жидкости в разгар болезни должно быть равно вчерашнему диурезу, а при отсутствии сведений о нем — около 15 мл/кг (400 мл/м<sup>2</sup>) — неощутимые потери воды в сутки.

В недавнее время большое значение придавали существенному ограничению содержания белка в диете больного ОСГН. Однако установлено, что это необходимо лишь для больных с азотемией. Белковая нагрузка определяется азотовыделительной функцией почек. Необходимо отметить, что недостаточная калорийность диеты должна возмещаться углеводами с кашами, булкой, макаронными изделиями и мороженым. Не стоит опасаться «голодания» ребенка, поскольку плохой аппетит редко наблюдается более 7–14 дней. Специальные диеты по М. И. Певзнеру в настоящее время не находят применения в обычной практике. В острый период болезни используется диета с ограничением соли. При гиперкалиемии диетические рекомендации ограничиваются исключением из диеты продуктов, богатых калием — овощей, фруктов, фруктовых соков и др. Полиурия у больных ОСГН обычно незначительна по своей выраженности, и диета в этот период не требует специальной коррекции, если определяется ребенком в зависимости от его потребности.

*При запоре* проводят диетические мероприятия. При необходимости делают очистительные клизмы, если стул отсутствует более 48 ч.

*Антибиотикотерапию* проводят при наличии острой или обострении хронической стрептококковой инфекции. Антибактериальная терапия предотвращает развитие ОСГН, если назначена в первые 36 ч развития стрептококковой инфекции. Антибиотик (пенициллин, эритромицин или азитромицин) назначают на 8–10 дней. При хронических очагах инфекции или их обострении возможно цикловое назначение антибиотиков (бициллин). Доза пенициллина 100–150 тыс. ЕД/кг/сут *per os* в 4 приема. Пациентам с документированной реакцией на пенициллин назначают макролиды. При выраженном снижении клубочковой фильтрации необходимо вносить коррекцию в дозу антибиотика.

Антибактериальную терапию рекомендуется дополнять мероприятиями по местному лечению инфекции и других заболеваний (стрептодермия, стрептодермия с чесоткой). Не следует прибегать к нефротоксичным антибиотикам (аминогликозиды, метициллин, тетрациклин, цефазолин и др.).

*Санацию очагов хронической инфекции* (кариес зубов, хронический тонзиллит, аденоидит и др.) проводят в обязательном порядке, но консервативно (фитотерапия, промывания, дренажи и др.). Удаление миндалин при наличии не поддающегося консервативной терапии декомпенсированного хронического тонзиллита проводят не ранее чем через 6–12 мес от начала болезни. После тонзиллэктомии показан курс антибиотиков.

*Диетотерапия, режим, антибиотикотерапия практически исчерпывают при ОСГН лечение, назначаемое всем больным.* Выжидательная тактика медикаментозной терапии при ОСГН определяется тем, что специфического лечения при нем пока не разработано, и болезнь на фоне описанного выше лечения, как правило, претерпевает обратное развитие.

*Глюкокортикоиды, цитостатики, антиагреганты и антикоагулянты* пациентам с типичным течением ОСГН не назначают, поскольку не доказано их влияние на течение заболевания, а в некоторых случаях они могут быть опасными (гиперкоагуляция при действии глюкокортикостероидов, нефротоксичность цитостатических препаратов).

У большинства больных с обычным течением заболевания диурез восстанавливается в пределах 1 нед. Длительная олигурия или анурия с упорной и массивной протеинурией относятся к признакам неблагоприятного течения, что требует проведения биопсии почки для оценки прогноза и уточнения природы болезни.

У пациентов с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, у которых по результатам биопсии почек более 30% клубочков имеют полулуния, рекомендован внутривенный курс метилпреднизолона (500 мг/1,73 м<sup>2</sup>, но не более 1000 мг в течение 3–5 дней).

*Мочегонные средства* назначают лишь больным с выраженными отеками, гипертензионным синдромом, чтобы удалить избыток жидкости и снизить артериальное давление. Обычно прибегают к петлевому диуретику — фуросемиду (Lasix), назначаемому per os, внутримышечно или внутривенно в начальной разовой дозе 1–2 мг/кг. При отеках и олигурии фуросемид дозируют в зависимости от диуреза. Рекомендуют увеличивать дозу каждые 6 ч при отсутствии эффекта (диурез менее 0,5 мл/кг/ч). При этом максимальная доза фуросемида не должна превышать 6 мг/кг. Дозу более 2 мг/кг рекомендуют вводить внутривенно со скоростью 4 мг/мин с небольшим объемом физиологического раствора. Пациентам с гиперволемией, рефрактерной к диуретику, при опасности отека легких и/или мозга показана ультрафильтрация.

*При артериальной гипертензии* и отсутствии гипотензивного ответа на фуросемид в дозе 0,5–1–2 мг/кг не рекомендуется далее повышать дозу диуретика, а ввести в назначения антигипертензивное средство другой группы (блокатор кальциевых каналов — Нифедипин и др.; ингибитор ангиотензин-превращающего фермента — Капотен и др.).

Нифедипин оказывает вазодилатационный эффект на периферические кровеносные сосуды. Доза 0,05–0,5 мг/кг (разовая) сублингвально, внутрь или 0,2–0,5–1,0 мкг/кг/мин внутривенно капельно. При гипертоническом кризе в максимальной дозе под язык или внутривенно, при отсутствии эффекта повторное введение через 30 мин.

Каптоприл (Капотен) предотвращает преобразование ангиотензина в ангиотензин II, являющийся мощным вазоконстриктором. Разовая доза 0,05–0,4 мг/кг 2–3 раза в сутки.

Эналаприл относится к той же группе, что и Капотен, взрослая доза 10–40 мг/сут в 1–2 приема. При гипертоническом кризе: 1,25 мг внутривенно каждые 6 ч; доза может быть увеличена до 5 мг каждые 6 ч.

Нитропруссид натрия назначают при гипертоническом кризе, рекомендуется внутривенная инфузия в дозе 0,3–6 мкг/кг/мин, действие препарата заканчивается с остановкой внутривенного вливания из-за быстрой биотрансформации. Нитропруссид натрия может вызвать значительное снижение артериального давления, поэтому его введение показано только пациентам со средним давлением более 70 мм рт. ст. при мониторинговании артериального давления.

*При эклампсии*, которая относится к критическим ситуациям, наблюдаются тахикардия, диспноэ, отек легких, мелькание «мушек перед глазами», преходящая потеря зрения, головная боль, тошнота, очаговые или генерализованные судороги. Неотложную помощь оказывают следующим образом: при судорогах внутримышечно вводят диазепам (Сибазон, Седуксен, Валиум) — 0,3–0,5 мг/кг. Внутривенно с целью дегидратации назначают Лазикс (2 мг/кг). Ранее в практике для снижения внутричерепного и артериального давления проводили спинномозговую пункцию, кровопускание (50–100 мл у детей дошкольного возраста, 100–150 мл у детей школьного возраста).

При артериальном давлении, превышающем 170–180/110–120 мм рт. ст., антигипертензивное средство назначают под язык или внутривенно в зависимости от ситуации. В процессе терапии рекомендуется избегать снижения артериального давления более чем на  $\frac{1}{3}$  по сравнению с исходным уровнем.

При неэффективности консервативной терапии гипергидратации показана ультрафильтрация.

Лечение эклампсии необходимо проводить в реанимационном отделении при мониторинговании основных параметров жизнедеятельности.

*При сердечной недостаточности* в острый период ОСГН противопоказаны сердечные гликозиды. В этом случае применяют петлевой диуретик (фуросемид) в дозе 1–3–5 мг/кг 1–3 раза в день или внутривенно 0,5–1–2 мг/кг до 4 раз в сутки.

### **Диспансерное наблюдение**

Дети после больницы должны поступать в местный санаторий или выписываться на домашний режим (до 1 мес). После пребывания ребенка в санатории и на домашнем режиме его наблюдает участковый врач. Помимо планового контроля за детьми, перенесшими ОСГН, в поликлинике у них

проводят санацию хронических очагов инфекции (если это не сделано в стационаре). Медицинский отвод от профилактических прививок дают на весь срок диспансерного наблюдения. Физическая нагрузка в период ранней реконвалесценции должна быть ограничена. Занятия физкультурой в специальной группе разрешены через 1 год. В холодное время года занятия должны проводиться в зале.

Легкий катар верхних дыхательных путей часто может привести к серьезному ухудшению почечного заболевания, поэтому с первых дней возникновения острого заболевания следует проводить антибиотикотерапию и после окончания острого периода заболевания через 10 дней сделать анализ крови и двукратное исследование мочи с интервалом 2–3 дня. Домашний режим — не менее 2 нед.

Если в течение 5 лет после перенесенного ОСГН у ребенка никаких патологических изменений не было и при комплексном функциональном исследовании почек в стационаре отклонений от нормы также не выявлено, то его можно считать выздоровевшим и снять с диспансерного учета.

### **Прогноз**

При доказанном ОСГН обычно благоприятный. Выздоровливают около 90–95% детей, переживших острый период. У 1–2% больных ОСГН трансформируется в быстро прогрессирующий ГН. Хронический нефрит развивается у 3–5% детей, заболевших ОСГН в дошкольном возрасте, у 12–15% — заболевших в старшем школьном возрасте. Обострения и повторные приступы ОСГН не типичны, но могут быть.

### **Профилактика**

Ранняя диагностика и обязательное антибактериальное лечение (пенициллин, макролиды, полусинтетические пенициллины) всех заболеваний стрептококковой этиологии — важное звено профилактики ОСГН. Курс антибиотиков должен быть не менее 10 дней. Обязательный анализ мочи в середине — конце 2-й недели болезни при скарлатине, ангине и других заболеваниях стрептококковой этиологии способствует раннему выявлению и отсюда более гладкому течению ОСГН. Контактные дети и члены семьи больного, у которого выявлена тяжелая острая стрептококковая инфекция, должны получить курс лечения пенициллином или эритромицином. Профилактика ОСГН должна складываться из мероприятий по повышению иммунитета к стрептококковой инфекции и санации очагов инфекции. В полной мере эти подходы не могут быть реализованы по многим причинам. Антибактериальную терапию (пенициллины, макролиды) с целью профилактики стрептококковой инфекции рекомендуют проводить в семьях, где имеется больной, чтобы ограничить распространение инфек-

ции. Важным фактором являются индивидуальные гигиенические мероприятия с целью предотвращения стрептодермии. Проведение этих мероприятий способствует снижению частоты случаев ОСГН.

### **IGA-НЕФРОПАТИЯ (БОЛЕЗНЬ БЕРЖЕ, ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ВОЗВРАТНАЯ МАКРОГЕМАТУРИЯ, МЕЗАНГИОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛИТ)**

Впервые выделена как самостоятельная болезнь в 1968 г. J. Berger и N. Hingalais. Мальчики болеют в два раза чаще девочек. Отмечена высокая ассоциация IgA-нефропатии с наличием HLA: Bw35, DR4.

**Распространение** не установлено, ибо болезнь в подавляющем большинстве случаев протекает субклинически, и ее частота по данным разных авторов определяется частотой использования биопсии почек для диагностики причинной стройкой гематурии. Разные авторы полагают, что болезнь Берже составляет от 4 до 64% и более от числа детей с гломеруло-нефритами.

#### **Этиология**

Этиология неизвестна. Может быть самостоятельным или вторичным заболеванием или симптомом при капилляротоксикозе, заболеваниях желудочно-кишечного тракта (целиакия, болезнь Крона), печени, а также вирусных инфекциях (парагрипп, вирусы группы герпес).

#### **Патогенез**

Общепризнанной точки зрения нет, но несомненно — у разных больных патогенез гетерогенен. При биопсии почек с последующей световой микроскопией материала обнаруживают очаговую и сегментарную пролиферацию мезангия или его диффузную пролиферацию, увеличение матрикса иногда в сочетании с сегментарным склерозом, образованием «полулуний». Характерным является обнаружение в мезангии гломерулярных отложений иммуноглобулинов, главным образом иммуноглобулина A<sub>1</sub>, хотя имеются и другие иммуноглобулины, и C3-комplement, пропердин. Депозиты в клубочках почек при IgA-нефропатии преимущественно состоят из патологических гликолизированных полимерных форм изотипа подкласса IgA<sub>1</sub>, что дает основание полагать нарушение структуры IgA при этом заболевании.

У 50% больных в крови и слюне находят высокие концентрации IgA, а также циркулирующих иммунных комплексов, в которых доминирует IgA. Причину видят в гиперсекреции IgA с измененными свойствами. Генез гиперсекреции IgA не ясен.

## **Клиническая картина**

Обычно через 1–3 дня после острой респираторной или кишечной инфекции, охлаждения возникает макрогематурия, боли в мышцах и пояснице, нередко рези при мочеиспускании, продолжающиеся 2–5 дней, но в дальнейшем подобные эпизоды макрогематурии сохраняются в течение ряда лет. Как правило, других признаков ГН нет (отсутствуют отеки, гипертензия, признаки почечной недостаточности).

Между эпизодами макрогематурии может сохраняться микрогематурия. У большинства пациентов макро- и микрогематурия чередуются с длительными бессимптомными периодами и даже нормальными анализами мочи. Частота эпизодов гематурии не влияет на исход заболевания. Протеинурия обычно не превышает 1 г/сут. У ряда больных протеинурия достигает величин, характерных для нефротического синдрома, повышается артериальное давление, увеличивается уровень креатинина в моче, то есть развивается клиника ОПН.

## **Диагноз**

Диагноз устанавливают на основании характерной клинической картины (волнообразная гематурия с обострениями после вирусных инфекций при нормальном уровне в крови С3-комплемента), обнаружения повышенных уровней IgA в крови, слюне, моче, результатов биопсии почек.

## **Дифференциальный диагноз**

Дифференциальный диагноз проводят с острыми и хроническими ГН, вторичной нефропатией при капилляротоксикозе, туберкулезом почки, мочекаменной болезнью, наследственными тромбоцитопатиями. При дифференциальном диагнозе с тромбоцитопатиями следует иметь в виду то, что при них у ребенка всегда имеются (или были анамнестически) другие проявления повышенной кровоточивости: кожный геморрагический синдром, носовые кровотечения и др.

## **Лечение**

Больным IgA-нефропатией с изолированным мочевым синдромом и протеинурией менее 1 г/сут, нормальной функцией почек и минимальными морфологическими изменениями необходимо наблюдаться у нефролога с проведением мероприятий по исключению нефротоксичных агентов и лечению острых инфекций.

Назначение полиненасыщенных жирных кислот в виде рыбьего жира или препаратов типа  $\omega$ -3-жирных кислот способствует снижению активности процессов склероза в почках. Устранение глутена из диеты больных

с IgA-нефропатией, как это рекомендуют некоторые московские нефрологи, может быть полезным у ряда больных.

Тонзиллэктомия и/или антибактериальная терапия могут уменьшать частоту эпизодов гематурии, но не предохраняют от нарушения функции почек.

Пациентам с протеинурией 1,5–2 г/сут при сохранной функции почек показано назначение глюкокортикостероидов (преднизолон в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> на 12 нед, затем альтернирующий прием 30 мг/м<sup>2</sup> более 6 мес, до 2 лет).

При наличии артериальной гипертензии препаратами первого ряда являются ИАПФ или антагонисты рецептора ангиотензина II. При необходимости препараты этой группы сочетаются с мочегонными средствами и/или блокаторами кальциевых каналов.

Больные с протеинурией более 1–2 г/сут, нормальной функцией почек и умеренными изменениями по данным биопсии почек должны получать ИАПФ или антагонисты рецептора ангиотензина, что позволяет в ряде случаев уменьшить выраженность протеинурии на 50 % от исходного уровня (менее 1 г/сут).

При достижении этого показателя рекомендуется выжидательная тактика. При отрицательном результате назначают глюкокортикостероиды в дозе 1–1,5 мг/кг/сут с медленной отменой или 3 ежемесячных 3-дневных курса внутривенных введений метилпреднизолона (25 мг/кг на инъекцию) в сочетании с преднизолоном per os в дозе 0,5 мг/кг/сут в течение 3–6 мес.

Детям с нефротическим синдромом, снижением клубочковой фильтрации, артериальной гипертензией целесообразно назначение цитостатиков, глюкокортикоидов, антикоагулянтов и антиагрегантов. Иммуносупрессивную терапию в сочетании с плазмаферезом назначают больным, имеющим обширное повреждение клубочков с полулуниями (более 75%), но в этом случае благоприятный исход маловероятен.

В некоторых клиниках используют внутривенное введение иммуноглобулинов в больших дозах больным с тяжелым течением болезни (протеинурия до 5 г/сут) и прогрессирующим снижением функции почек.

## Прогноз

У большинства детей в течение 5 лет наступает самоизлечение, но у 10–20 % взрослых пациентов заболевание достигает терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) после 10 лет от клинического начала болезни и у 20–30 % — после 20 лет. У детей через 5 лет от начала болезни ХПН развивается у 5 % и к 15 годам — у 11 % пациентов с IgA-нефропатией. Степень протеинурии имеет прямую корреляцию с выраженностью морфологических изменений почек и прогнозом.

## БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ (БПГН)

БПГН — объединяющий термин для ГН, прежде называвшихся подострыми, характеризующихся быстро развивающейся и стойкой к обычной терапии почечной недостаточностью и развитием терминальной уремии в сроки от нескольких недель до нескольких месяцев. Патогномоничный признак БПГН — наличие «полулуний» в биоптате почек.

### Этиология

БПГН может осложнить течение как первичных заболеваний клубочков (ОСГН, IgA-нефропатия, мембранозная нефропатия, мембранозно-пролиферативный ГН, синдром Альпорта и др.), так и системных болезней (васкулиты, диффузные болезни соединительной ткани и др.). Л. Зериф и Дж. Седор (1999) приводят следующую классификацию БПГН.

### Классификация БПГН

#### *Первичный:*

- Болезнь с антителами против гломерулярной базальной мембраны (анти-ГБМ-антител, болезнь Гудпасчера).
- Гранулярные гломерулярные отложения иммунных комплексов.
- Малоиммунный гломерулонефрит.
- Осложняющий первичное заболевание клубочков.

#### *Вторичный:*

- Постинфекционный.
- Постстрептококковый гломерулонефрит.
- Висцеральный абсцесс.
- Васкулитный.

#### *Мелкий сосуд:*

- Микроскопический полиангиит.
- Гранулематоз Вегенера.
- Синдром Чарджа—Штраусса.
- Системная красная волчанка.
- Пурпура Шенлейна—Геноха.
- Криоглобулинемия.

#### *Средний сосуд:*

- Узелковый периартериит.
- Синдром Гудпасчера.



- Карцинома.
- Лекарственный (аллопуринол, пеницилламин).

### Патогенез

Выделяют формы БПГН с линейными отложениями IgG вдоль гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), с гранулярными отложениями иммунных комплексов и без иммунных отложений в клубочках («малоиммунный» БПГН). Согласно L. Zarif и J. Sedor (1999), частота этих трех форм среди БПГН составляет соответственно 20 %, 30 % и 50 %.

Формирование полулуний – неспецифическая реакция на сильное повреждение стенки капилляра клубочка, приводящее к утечке фибрина в пространство Боумена, пролиферации париетальных эпителиальных клеток, миграции в клубочек мононуклеарных фагоцитов. Большие полулуния сдавливают капилляры клубочков и снижают фильтрацию. Процесс образования полулуний обратим, но другие хемотаксические сигналы вызывают приток фибробластов, с участием которых происходит рубцевание как полулуния, так и всего клубочка. Интенсивный процесс замещения клубочка соединительной тканью завершается развитием почечной недостаточности, в конце концов, становящейся терминальной.

Предрасположены к БПГН лица с HLA DR2, Bw44, SC01, GL02.

### Клиническая картина

Большая часть заболевших – старшие школьники. У половины больных за 4–6 нед до начала БПГН отмечались респираторные инфекции, фарингит. У части были контакты с органическими растворителями, прием нефротоксичных лекарств. БПГН обычно начинается остро, с олигурии и даже анурии, то есть явлений ОПН, которая не только не разрешается, но неуклонно прогрессирует. Больной очень бледный, у него нарастают отеки, гипертензия, азотемия, гипопроteinемия, анемия. В моче нефритические изменения, но могут быть нефротические (протеинурия неселективная). Типичны изостенурия, олигурия, при высокой относительной плотности и осмолярности мочи (в начале болезни). Могут быть единичные геморрагии на коже, микроангиопатическая гемолитическая анемия. Типична азотемия различной степени. Часто наблюдается макрогематурия с эритроцитарными, лейкоцитарными и восковидными цилиндрами. В анализе крови выраженная анемия и лейкоцитоз. По данным УЗИ почки сначала увеличены в размерах, а затем они прогрессивно уменьшаются. В моче и крови высокий уровень продуктов деградации фибриногена и фибрина. Необходимо внимательно обследовать состояние других внутренних органов, ибо у 40% больных БПГН – признак системного заболевания.

*Синдром Гудпасчера* — легочно-ренальный синдром — вариант БПГН, при котором (у лиц с HLA-антигенами DR2, B7 или DRw2, B7), наряду с клиникой БПГН, развиваются легочные кровотечения, обусловленные тем, что антитела к базальной мембране клубочков поражают легочные капилляры, вызывая геморрагический альвеолит. Уровень С3-комплемента в крови в пределах нормы. У детей встречается исключительно редко.

### **Диагноз**

У больных с БПГН активность комплемента (С3, С4) сохраняется в пределах нормы, но выявляют анти-ГБМ-антитела и антинейтрофильно-цитоплазматические антитела (АНЦА). Анти-ГБМ-антитела нацелены на домен NC1  $\alpha 3$  цепи коллагена IV типа, который является компонентом ГБМ. У АНЦА-позитивных пациентов часто обнаруживают первичный васкулит мелких сосудов, хотя заболевание может быть ограничено лишь почками. Решающее значение имеет обнаружение в биоптате почек замещения более 50% клубочков «полулуниями».

### **Лечение**

Без иммуносупрессивной терапии 80% пациентов достигают терминальной стадии ХПН в пределах 6 мес. При анурии без диализа пациент погибает через несколько недель. В то же время под воздействием терапии функция почек может улучшиться у пациентов с постинфекционным гломерулонефритом, системной красной волчанкой, узелковым периартериитом. Прогноз заболевания является неблагоприятным у пациентов с прогрессирующей почечной недостаточностью при наличии в 75% клубочков полулуний. Эффективность терапии во многом определяется ранним началом. Результаты лечения значительно лучше, если терапия проводится при уровне сывороточного креатинина менее 0,4 ммоль/л и до наступления обширного повреждения нефронов. Рекомендуют пульс-терапию метилпреднизолоном (внутривенно в течение 3–5 дней в дозе 25–30 мг/кг/сут, но не более 1 г/сут) с последующим приемом преднизолона через рот в дозе 1 мг/кг/сут. Эта терапия ведет к снижению уровня сывороточного креатинина у 50% пациентов. Больным с положительной реакцией на антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) дополнительно показано назначение циклофосамида в дозе от 1,5 до 2 мг/кг/сут через рот.

При отсутствии эффекта от лекарственной терапии или ее недостаточной эффективности рекомендуют использовать плазмаферез, который будет способствовать удалению свободных антител, иммунных комплексов и медиаторов воспаления. Сочетанная терапия глюкокортикостероидами и плазмаферез также минимизирует образование новых антител. При наличии антител к базальной мембране плазмаферез является методом выбора.

При отсутствии эффекта от проводимой активной терапии и быстром прогрессировании ГН в терминальную почечную недостаточность больным проводят гемодиализ и трансплантацию почки. После пересадки сохраняется риск возникновения БПГН в пересаженной почке.

## Прогноз

До сих пор остается достаточно серьезным. Он лучше при БПГН на фоне ОСГН, системной красной волчанки, капилляротоксикоза. У остальных детей даже на фоне четырехкомпонентной терапии (глюкокортикостероиды, цитостатик, антикоагулянт, антиагрегант) и плазмафереза добиваются лишь временного успеха.

## НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (НС)

НС — клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий массивную протеинурию ( $40 \text{ мг/м}^2/\text{ч}$  или  $1 \text{ г/м}^2$  в сутки, то есть в зависимости от возраста ребенка протеинурия достигает  $2,5 \text{ г}$  в сутки и более) и гипоальбуминемию (менее  $25 \text{ г/л}$ ), гиперлипидемию (холестерин более  $6,5 \text{ ммоль/л}$ ) или увеличение показателя белок/креатинин в  $\text{мг}\%$  более  $2,5$  (при норме у детей до 2 лет менее  $0,5$  и меньше  $0,2$  — у детей более старшего возраста), а клинически — прежде всего выраженные отеки.

## Классификация

Н. Д. Савенкова и А. В. Папаян (1997) предлагают следующую классификацию НС.

### *1. Клинические формы НС:*

#### *Первичный НС:*

#### 1. Врожденный и инфантильный:

- врожденный «финского типа» с микрокистозом и «французского» типа с диффузными мезангиальными изменениями;
- НС с минимальными изменениями (генуинный, идиопатический НС);
- НС с мезангио-пролиферативными изменениями или с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС).

#### 2. НС при первичном гломерулонефрите:

- НС с минимальными изменениями;
- НС с мембранозными или ФСГС, мембранозно-пролиферативными, мезангио-пролиферативными, экстракапиллярными, с полулуниями, фибропластическими (склерозирующими) изменениями.

### *Вторичный НС:*

1. Врожденный и инфантильный НС:
  - ассоциативный с эндокринопатиями, кистозной гипоплазией легких и микрогирией, порэнцефалией, тромбозом почечных вен, внутриутробными инфекциями (сифилис, токсоплазмоз, цитомегалия, гепатит В, ВИЧ-инфекция и др.).
2. НС при почечном дизэмбриогенезе, рефлюкс-нефропатии.
3. НС при наследственных и хромосомных заболеваниях.
4. НС при системных васкулитах и диффузных заболеваниях соединительной ткани, ревматизме, ревматоидном артрите.
5. НС при острых и хронических инфекционных заболеваниях (гепатите В, энтеровирусных, герпес-вирусных, ВИЧ-инфекциях, сифилисе, туберкулезе, дифтерии, инфекционном эндокардите), протозоозах (лейшманиоз, малярия), гельминтозах (аскаридоз, трихинеллез, описторхоз, эхинококкоз).
6. НС при первичном, вторичном, наследственном амилоидозе.
7. НС при саркоидозе, злокачественных опухолях (опухоль Вильмса), лейкозах, лимфосаркоме, лимфогранулематозе.
8. НС при эндокринных заболеваниях (сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит), псориазе.
9. НС при гемоглобинопатиях.
10. НС при тромбозе почечных вен и гемолитико-уремическом синдроме.
11. НС при укусах змей, пчел, ос, а также НС при введении вакцин и лекарственном поражении почек.

**II. Стадии активности НС:** активная, неактивная — клиничко-лабораторная ремиссия (полная или частичная, на или без поддерживающей терапии).

### **III. Тяжесть НС:**

- средней тяжести — гипоальбуминемия до 20 г/л;
- тяжелая — гипоальбуминемия ниже 20 г/л;
- крайне тяжелая — гипоальбуминемия ниже 10 г/л;

### **IV. Вариант ответа на глюкокортикоидную терапию:**

- гормоночувствительный НС;
- гормонозависимый НС;
- гормонорезистентный НС.

**V. Течение НС:**

- острое с исходом в ремиссию без последующих рецидивов;
- хроническое рецидивирующее, персистирующее, прогрессирующее;
- быстро прогрессирующее — подострое, злокачественное.

**VI. Функция почек:**

- сохранена — ПН<sub>0</sub>;
- нарушение функции почек в остром периоде;
- ОПН, ХПН.

**VII. Осложнения НС:**

- нефротический гиповолемический криз (шок, абдоминальный болевой синдром, рожеподобные эритемы), почечная эклампсия, тромбозы артериальные и венозные, ОПН, ХПН, вирусная, бактериальная, микотическая инфекции;
- осложнения, обусловленные проводимой терапией глюкокортикоидами, цитостатиками, антикоагулянтами, антиагрегантами; нестероидными противовоспалительными и 4-аминохинолинового ряда препаратами.

Согласно данным указанных авторов, у детей в 65–70% случаев НС — первичный и в 30–45% — вторичный, обусловленный многочисленной группой врожденных, наследственных и приобретенных заболеваний.

У детей раннего и дошкольного возраста чаще всего встречается генуинный НС (липоидный нефроз, гломерулонефрит с минимальными изменениями, идиопатический НС). Максимально часто он встречается в возрасте 2–6 лет и составляет, по данным английских педиатров, 180 новых случаев в течение года на 100 000 детского населения до 5 лет. НС как проявление ХГН чаще бывает у школьников, у них чаще развивается и вторичный НС.

Необходимость выделения липоидного нефроза обусловлена своеобразием клинико-лабораторной диагностики, лечения и прогноза. Считают, что если НС возник у ребенка в возрасте от 1 до 7 лет, то в 90% случаев это липоидный нефроз, если в возрасте 7–16 лет — в 50%, а у взрослых — в 20%. Мальчики болеют в 2 раза чаще девочек.

**Этиология**

Этиология идиопатического НС (НС с минимальными изменениями — МИНС) неизвестна, что подчеркивается уже самим названием. Несомненно влияние наследственного предрасположения, ибо у больных МИНС

достоверно чаще встречаются антигены HLA B12 (по некоторым данным и B8, B13, DR5, DR7). Учитывая это (B8, B12, DR7 — маркеры лиц с наследственной атопией), а также то, что у некоторых больных в родословной высока частота аллергических заболеваний (примерно у 50% больных), в прошлом были проявления пищевой аллергии, а в крови у них обнаруживают высокий уровень IgE, можно предполагать, что у части детей с МИНС (около 15% от общего числа с МИНС) имеет место атопический генез («астма» нефрона).

У части детей МИНС развивается после профилактических прививок, вирусных, стрептококковых инфекций, введения иммуноглобулина, чужеродных сывороток.

Предполагается важная роль хронических латентных вирусных инфекций в этиологии болезни и ее патогенезе. В частности, по данным разных исследователей, у 10–25% детей с МИНС можно обнаружить HB<sub>s</sub>-антиген и хронический гепатит, у части — цитомегалию и другие медленно текущие вирусные инфекции.

Из других инфекционных агентов, которые могут быть причастны к развитию НС у детей, указывают на стрептококки, лептоспиры, ВИЧ, плазмодий малярии, токсоплазму, шистосомы, а также возбудителей, вызвавших инфекционный эндокардит, шунтовый нефрит. Подчеркивается возможность лекарственной болезни как причины НС (длительное применение антисудорожных средств, в частности триметина, D-пенициллина, бутамида, препаратов тяжелых металлов и др.). И все же у конкретных больных с бесспорностью говорить об этиологическом факторе в большинстве случаев затруднительно.

## Патогенез

Патогенез МИНС не ясен. При биопсии почек с помощью световой микроскопии в начале болезни находят *минимальные изменения*, но при электронной — обнаруживают слияние педикул эпителиальных клеток — подоцитов, покрывающих капилляры. Подоциты как бы стремятся «закрыть пробоины» в стенке капилляра, «обезноживаются». Базальная мембрана теряет сиалопротеины, что изменяет свойства гликокаликса, увеличиваются межмолекулярные поры мембран, которые и закрываются подоцитами.

Эти изменения трактуют как дистрофические. Создается впечатление, что подоциты при МИНС вовлекаются в какие-то процессы обмена, в норме им не свойственные. Каков биохимический дефект подоцитов при МИНС — не ясно. В настоящее время МИНС рассматривают как проявление гломерулопатии с уменьшением или исчезновением сиалопротеинов, которые в норме тонким слоем покрывают эпителий и его отростки, расположенные на базальной мембране. В результате этих изменений происходит

потеря анионов и отрицательного заряда стенки гломерулярных капилляров и скопление здесь лейкоцитов, лизосомальные ферменты которых вызывают повреждения базальной мембраны и повышенную проницаемость гломерулярного фильтра для белка.

Поражение канальцевого аппарата почек в виде вакуольной и гиалиновой дистрофии их эпителия является вторичным и обусловлено избыточным количеством профильтрованного белка, что в дальнейшем ведет к блокаде лимфатической системы почки, ее отеку и развитию очагов бесклеточного склероза.

Ряд авторов считают, что в основе патогенеза МИНС лежат дисфункция в системе Т-клеточного иммунитета, гиперпродукция интерлейкина-2, вероятнее всего обусловленные перенесенными вирусными инфекциями (корь и др.).

В отличие от ОСГН и других видов ГН, при МИНС в почках не находят отложений комплемента, иммуноглобулинов, электронно-плотных депозитов. Иногда, правда, в мезангиальной зоне недалеко от сосудистого полюса и в склерозированном сегменте выявляют отложения IgM и C3-комплемента (*ГН с очаговым гломерулосклерозом*). Небольшая часть (20%) и этих больных стероидочувствительна, у большей же части через 3–5 лет развивается ХПН. Больные с НС при БПГН, других вариантах ГН (всегда первично-хронический ГН), а также при вторичном НС имеют совершенно другие изменения при биопсии почек: *мембранозную гломерулопатию* — равномерное утолщение клубочковой мембраны; мембранозно-пролиферативные изменения; мезангио-капиллярный гломерулонефрит двух типов; экстракапиллярные, фибропластические поражения.

Все эти типы поражения почек при НС имеют иммунопатологический генез и обусловлены иммунными комплексами больших размеров с избытком антигена или комплемента, а также развитием реакции гиперчувствительности замедленного типа к разным антигенам клубочков (сосудов, базальной мембраны, мезангии) и часто канальцев на фоне Т-клеточного дефицита.

Таким образом, НС гетерогенен по патогенезу и объединяет группу разнородных болезней. Патогенез отдельных синдромов при липоидном нефрозе суммирован на рис. 89.

### **Клиническая картина**

Клиника МИНС разворачивается постепенно, причем преобладают *экстраренальные симптомы*, особенно отечный: появляются нарастающие отеки, вначале век, лица (рис. 90), поясничной области (в дальнейшем могут достигать степени анасарки — распространенный отек подкожной клетчатки), половых органов, асцит (рис. 91), гидроторакс с затрудненным дыханием, реже — гидроперикард с загрудинной болью. Характерна значительная

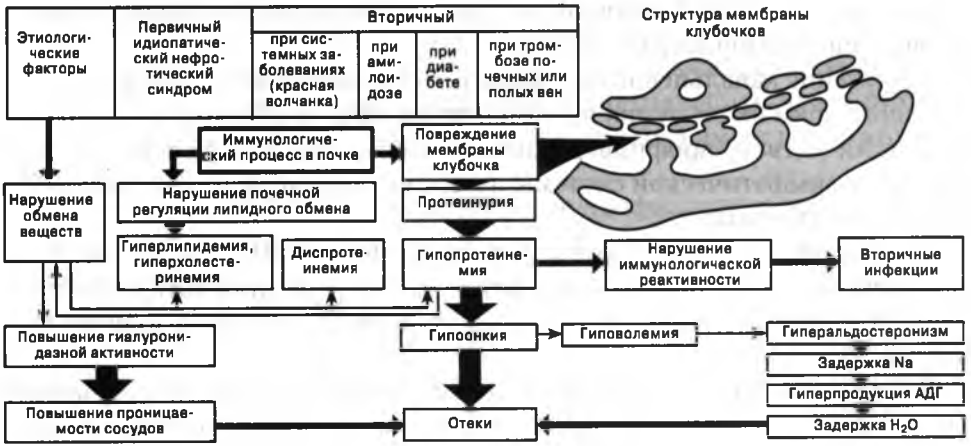


Рис. 89. Патогенез нефротического синдрома.



Рис. 90. Лицо больного с нефротическим синдромом.





Рис. 91. Массивные отеки и асцит у больного с идиопатическим нефротическим синдромом.

гепатомегалия вследствие дистрофии печени. При выраженных и длительных отеках кожа становится бледной («перламутровая» бледность) при отсутствии анемии, сухой, появляются дистрофические изменения. Могут наблюдаться ломкость и потускнение волос, на коже — трещины, из которых вытекает жидкость, *striae distensae*. Ребенок вялый, плохо ест, развивается одышка, тахикардия, систолический шум на верхушке («гипопротеинемическая кардиопатия»). По мере схождения отеков становится все заметнее уменьшение массы скелетных мышц.

Тяжелым осложнением у больных анасаркой, то есть выраженной гипопротеинемией, может быть *гиповолемический шок*, которому предшествуют анорексия, рвота, резкие боли в животе. В наблюдениях Н. Д. Савенковой и А. В. Папаяна (1997) абдоминальный болевой синдром развивался у 23,5% детей с гипоальбуминемией менее 15 г/л, а мигрирующие рожеподобные эритемы у 33,3%, тромботические эпизоды у 12,5%, ОПН у 3,3% детей с той же выраженностью гипоальбуминемии, тогда как нефротический гиповолемический шок отмечен лишь при уровне белка в сыворотке менее 10 г/л (у 5%). Артериальное давление обычно нормальное, лишь у 4–10% детей может быть кратковременная артериальная гипертензия. Уровень альбумина в сыворотке крови у таких детей менее 10 г/л.

Содержание общего белка в плазме (сыворотке) крови уменьшено иногда до 40 г/л. Особенно резко снижена концентрация альбуминов и  $\gamma$ -глобулина, тогда как уровень  $\alpha_2$ -глобулинов повышен, то есть наблюдается резкая диспротеинемия. Сыворотка крови имеет молочный цвет, в ней находят высокий уровень липидов, холестерина, фибриногена. Уровень азо-

тистых шлаков крови, как правило, нормальный, а содержание калия и натрия снижено. СОЭ резко увеличена (до 50–70 мм/ч).

*Ренальная симптоматика* — олигурия с высокой относительной плотностью (1,026–1,030) мочи и выраженная протеинурия. При исследовании клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину получают нормальные и даже повышенные показатели, но это ложное впечатление. Если учесть степень протеинурии, то клубочковая фильтрация при МИНС всегда снижена.

Клиническая картина, течение и исход НС, осложнившего диффузный гломерулонефрит, отличаются от клиники МИНС (табл.164).

Мочевой синдром при МИНС складывается из следующих симптомов:

- 1) протеинурия;
- 2) олигурия с высокой относительной плотностью мочи;
- 3) цилиндрурия;
- 4) липидурия.

*Протеинурия* при МИНС, как правило, селективная, то есть в моче находят белки плазмы крови с молекулярной массой менее 85 000 (альбумин и его полимеры, преальбумины, сидерофилин, гаптоглобин, трансферрин,  $\alpha_1$ - и  $\beta$ -глобулины,  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -гликопротеины и др.). В большинстве случаев у детей с селективной протеинурией прогноз лучше, и они чувствительны к терапии глюкокортикоидами. В генезе протеинурии имеет значение и нарушение реабсорбции белка в почечных канальцах. Неселективная протеинурия, когда в моче есть много крупномолекулярных белков, как правило, следствие фибропластического процесса, склероза, то есть для МИНС нехарактерна. Ранний признак протеинурии — «пенистая моча». Напомним, что у здорового ребенка старше 4 лет в суточной моче может быть до 100–150 мг белка.

*Олигурия* связана с гиповолемией, гиперальдостеронизмом, поражением канальцев. Из-за протеинурии относительная плотность мочи увеличена, достигает 1,040. Высока активность в крови больных и АДГ.

Иногда при НС отмечают лейкоцитурию, обусловленную иммунопатологическим процессом в почках. Лейкоцитурия чаще кратковременная и не связана с бактериальной инфекцией, то есть пиелонефритом. Частота выявления лейкоцитурий и эритроцитурий при МИНС по данным разных авторов не превышает 10%.

*Липидурия* проявляется потерей с мочой липопротеинов и обнаружением в моче жировых телец (слущенные клетки канальцевого эпителия, наполненные жировыми капельками, реабсорбированными из клубочкового фильтрата), восковидных цилиндров.

При большом количестве белка в моче он может свернуться еще в канальцах, принимая их форму; на этот слепок наслаивается жироперерожденный почечный эпителий — так образуются гиалиновые, зернистые и восковые цилиндры.

*Отеки.* Массивная и длительная альбуминурия у больного с НС в конце концов неизбежно вызывает гипопроотеинемию, так как потери белка превышают интенсивность его синтеза. Гипопроотеинемия ведет к нарушению старлингова равновесия между гидродинамическим, фильтрационным и коллоидно-осмотическим давлением. Это приводит к преобладанию оттока жидкости из артериального русла над притоком. Отеки начинают появляться, когда уровень альбумина плазмы ниже 27 г/л, и развиваются всегда, если гипоальбуминемия достигает 18 г/л.

В патогенезе отеков важную роль играет и вторичный гиперальдостеронизм, типичный для НС. В результате этого в организме задерживается натрий, а следовательно и вода, хотя в крови имеется гипонатриемия.

*Гипопроотеинемия.* Основной причиной гипопроотеинемии у больных с НС являются большие потери альбуминов с мочой и перемещение их в ткани. Кроме того, имеют значение повышенный катаболизм альбуминов, нарушение белоксинтезирующей функции печени. Уменьшение содержания  $\gamma$ -глобулинов в крови больных прежде всего связано с нарушением их синтеза. Гипоальбуминемия и гиповолемия, дефицит антикоагулянтов — антитромбина III и протеинов C и S, гиперфибриногенемия, гиперлипидемия создают угрозу для тромботических нарушений у больных МИНС.

*Гиперлипидемия.* Некоторые авторы связывают увеличение уровня липопротеинов низкой и очень низкой плотности, холестерина и липидов (свободные жирные кислоты, триглицериды, фосфолипиды и др.) при НС с нарушением функции печени, другие объясняют это явление понижением функции щитовидной железы. В связи с тем, что внутривенное введение раствора альбумина препятствует нарастанию гиперхолестеринемии, предполагают, что увеличение уровня холестерина в крови происходит компенсаторно вследствие уменьшения содержания альбуминов. Поскольку липидемия в эксперименте можно получить после перевязки мочеточников, высказывают мысль о том, что гиперхолестеринемия и липидемия при МИНС имеют почечное происхождение и зависят от повреждения интермедиарного обмена в ферментной системе канальцев. В генезе гиперлипидемии имеет значение также низкий уровень в крови лецитин-холестеринацетилтрансферазы, в больших количествах выделяющейся с мочой, и низкая активность липопротеидлипазы. При МИНС обычно диагностируют II<sub>a</sub> и II<sub>b</sub> типы гиперлипидемий.

Нарушения *фосфорно-кальциевого обмена* (гипокальциемия, остеопороз, остеомалация) обусловлены нарушением функции почек, а также метаболизма витамина D.

Нарушения обмена железа и микроэлементов с низкими уровнями в крови как железа, так и цинка, меди, кобальта определяют в значительной степени склонность таких больных к анемиям, трофическим расстройствам кожи, задержке роста, а возможно — иммунодефицитам.

*Вязкость* крови при МИНС повышена за счет гиперлипидемии, повышенной адгезивности тромбоцитов. В то же время уровни факторов свертывания крови (прокоагулянтов) и антисвертывания (антитромбин III, протеины C и S) снижены, что и объясняет сравнительно низкую частоту декомпенсированного ДВС-синдрома при МИНС.

*Инфекции* — прежде одно из очень частых осложнений МИНС. Особенно часто наблюдаются перитониты, которые в большинстве случаев вызывались пневмококками, но в 25–50% случаев — кишечной палочкой.

### Диагноз

Характерная клинико-лабораторная картина МИНС в подавляющем большинстве случаев (90–95%) у детей 2–7 лет позволяет поставить диагноз без биопсии почек. Хороший и быстрый ответ на терапию глюкокортикоидами подтверждает диагноз. В то же время, целесообразно у ребенка с НС определить уровень IgE, выяснить наличие хронических персистирующих вирусных инфекций (гепатит В, цитомегалия, герпес-вирусные инфекции и др.), так как положительные результаты существенно дополняют и модифицируют терапию. О рецидивирующем течении НС свидетельствуют 2 рецидива в год, а о часто рецидивирующем — 3 и более рецидивов в год. О ремиссии свидетельствует выделение белка с мочой менее 4 мг/м<sup>2</sup>/ч или отсутствие белка в моче (dipstix) в течение 3 последовательных дней и достижение уровня альбуминов сыворотки 35 г/л. Угроза рецидива — протеинурия между 4 и 40 мг/м<sup>2</sup>/ч. Рецидив НС — выделение белка более 40 мг/м<sup>2</sup>/ч или белок в анализах мочи (dipstix +++ или больше) в течение 3 последовательных дней. Различают также *стероидозависимость*, о которой судят по двум последовательным рецидивам в период отмены стероидов или в течение 14 дней после их отмены. *Резистентность к стероидам* констатируют при отсутствии ремиссии в течение 6–8 нед стандартной терапии с использованием преднизолона, и она является показанием для обсуждения с педиатром-нефрологом целесообразности биопсии почек для уточнения диагноза.

### Дифференциальный диагноз

МИНС дифференцируют от НС при ГН (см. табл. 164), то есть от БПГН, первично-хронических ГН, врожденного и семейного НС, первичного амилоидоза, вторичного НС (отравления, диффузные болезни соединительной ткани и др.). Наряду с анализом анамнеза и клинической картины, лабораторных данных принимают во внимание и результаты биопсии почек.

Таблица 164

## Дифференциально-диагностические признаки МИНС и НС при ГН

Анамнез, возраст, симптом	Первичный нефротический синдром (липидный нефроз) — МИНС	Нефротический синдром при диффузном гломерулонефрите — НС при ГН
1	2	3
Анамнез	В прошлом симптомов поражения почек и изменений в моче не было	Чаще в прошлом эритроцитурия, протеинурия
Возраст	Преимущественно ранний (преддошкольный), реже школьный	Преимущественно школьный, реже дошкольный
Отеки	Выраженные, с развитием анасарки, асцита, гидроторакса, отека половых органов	Выражены умеренно, скопление жидкости в плевральной и брюшной полости не бывает слишком большим
Кожные покровы	Очень бледные с перламутровым оттенком, сухие; шелушение эпидермиса, трещины; могут быть striae distensae; ломкость и потускнение волос и ногтей; признаки гиповитаминоза А, группы В, С, выражены ярко и на слизистых оболочках	Умеренная бледность, цвета разведенного молока; признаки дистрофии кожи и ее придатков чаще отсутствуют
Гипотрофия скелетной мускулатуры при отхождении отеков	Характерна	Нехарактерна
Диспепсия	»	»
Увеличение печени	Типично, значительное	Умеренное
Артериальное давление	Как правило, в пределах нормы и лишь у 5–10% повышено	Как правило, повышено
Диурез	Снижен	Снижен
Изменения в моче, протеинурия	Чаще селективная, содержание белка в моче 40 мг/м <sup>2</sup> /ч	Неселективная, содержание белка в моче чаще не превышает 40 мг/м <sup>2</sup> /ч, в моче наряду с альбуминами есть макроглобулины
Гематурия	Нехарактерна (около 10% больных)	Характерна
Цилиндрурия	Много, помимо гиалиновых – зернистых, восковидных цилиндров	Чаще преобладают гиалиновые цилиндры, другие наблюдают реже
Фильтрационная функция почки	Снижена	Снижена
<b>Биохимический анализ крови:</b>		
– мочевины, креатинин	В пределах нормы	Чаще уровень повышен
– холестерин, липиды (общие, триглицериды, свободные жирные кислоты, фосфолипиды)	Всегда резкая гиперхолестеринемия и гиперлипидемия	Умеренная или незначительная гиперхолестеринемия, гиперлипидемия

1	2	3
– белки и их фракции	Гипопротеинемия, резкое снижение уровня альбумина, $\gamma$ -глобулинов, повышение $\alpha_2$ -глобулинов	Умеренная гипопротеинемия, уровень $\gamma$ -глобулинов чаще повышен
– титр С3-комплемента	Нормален	Снижен умеренно или резко
<b>Анализ крови:</b>		
– анемия	Нехарактерна в начале болезни	Умеренная, развивается часто
– СОЭ	Резко увеличена (более 30–40 мм в час)	Увеличена
Морфологические изменения клубочков при биопсии	Спаение педикул, «обезвоживание» и набухание подоцитов при наличии минимального гломерулонефрита	Мембранный или мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, ФСГС, полунлиния и др.
<b>Течение</b>	Как правило, чувствителен к гормональной терапии; у большинства больных исход заболевания – выздоровление, хотя у 30–50% больных бывают рецидивы	Как правило, гормонорезистентные формы: у половины больных исход в хронический нефрит

Показанием для биопсии почек у больных с НС являются: неэффективный 1–2-месячный курс преднизолонотерапии в полной дозе, наличие у больного с НС стойких признаков «нефритического синдрома» (гипертензии, азотемии, гематурии), а также низких величин комплемента в периферической крови, данных родословной о нескольких больных с нефропатиями в семье ребенка.

### Течение

МИНС обычно протекает волнообразно (у 80% больных, обострение могут вызвать профилактические прививки, ОРВИ, охлаждение). Вследствие низкого уровня IgG, пропердина и других белков у детей с МИНС часто развиваются интеркуррентные инфекции, которые и могут вызвать обострение НС. Осложнения НС во многом определяют течение, исход и прогноз основного заболевания.

*Нефритический гиповолемический криз, гиповолемический шок, острая почечная недостаточность* могут наблюдаться у больных с выраженным НС (анасарка, полостные отеки, гипоальбуминемия менее 10 г/л, снижение ОЦК). В развитии криза выделяют стадии абдоминального болевого синдрома, обусловленного отеком брыжейки, мигрирующей рожеподобной эритемы («кининовые кризы»), нефритического гиповолемического шока. Абдоминальный синдром и рожеподобные эритемы часто сочетаются или проявляются изолированно. Рожеподобные эритемы необходимо дифференцировать с рожистым воспалением кожи.

Абдоминальный синдром у ребенка с НС требует наблюдения не только педиатра, но и хирурга из-за возможности развития перитонита.

Гиповолемический шок часто развивается при выраженном нефротическом синдроме при снижении альбуминов сыворотки крови менее 10–8 г/л с дефицитом объема циркулирующей крови 25–30%. Клиническая картина шока — бледные, мраморные с цианотическим оттенком кожные покровы, холодные конечности, малый и частый пульс, снижение систолического артериального давления и центрального венозного давления.

*Тромботические осложнения* относят к состояниям, которые необходимо рано выявлять и активно лечить. К тромбозам предрасполагают потери с мочой IX и X факторов, тромболитических компонентов (урокиназа, антитромбин III) и повышение в крови VIII фактора, фибриногена и тромбоцитов. Положение усугубляется гиповолемией, ограничением жидкости, применением преднизолона и диуретиков. В клинической практике наблюдались одно и двусторонний острый тромбоз почечной вены, тромбоз сосудов нижних конечностей и головного мозга по типу флеботромбозов и тромбофлебитов, а также тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда.

*Инфекционные осложнения* — дети с НС склонны к инфекционным заболеваниям (поражение кожи, первичный перитонит, болезни органов дыхания, инфекция мочевыводящих путей, сепсис и др.). При первичном перитоните причиной, вызвавшей воспаление, могут быть *Streptococcus pneumoniae* или грамм-отрицательные микроорганизмы (*E. coli*). Родителей и детей необходимо предупреждать об опасности контактов с больными инфекционными заболеваниями.

*Почечная эклампсия (ангиоспастическая энцефалопатия)* развивается при НС с артериальной гипертензией (в 5–6% случаев). Развитие эклампсии обусловлено повреждением мембраны клубочков, снижением клубочковой фильтрации и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ангиотензин II обладает мощным вазоконстриктивным свойством, приводя к ангиоспазму. При этом усиливается секреция альдостерона, который повышает реабсорбцию натрия в дистальных канальцах. В патогенезе почечной эклампсии, кроме ангиоспазма, рассматривают нарушения мозгового кровообращения, отек мозга.

Клиника лекарственных осложнений указана ниже.

## Лечение

В период развернутых проявлений болезни терапия должна проводиться в стационаре. *Режим* в активный период болезни полупостельный. Важно помнить, что длительное обездвижение вредно, так как способствует деминерализации костей, тромбозам, что делает целесообразным проведение

ЛФК. Показаны постоянная гигиена тела, особенно полости рта, и профилактика запоров.

*Диета* с ограничением соли, жидкости, животных жиров, исключением продуктов, богатых экстрактивными веществами, приправ, острых блюд. Необходимо помнить, что для больных МИНС ограничения жидкости нужны лишь при выраженных отеках и нарушении функции почек. Более того, при гиповолемии на фоне назначения мочегонных средств и стероидов ограничение жидкости способствует ухудшению реологических свойств крови и возникновению тромбозов. Диета для больных с липоидным нефрозом должна содержать 1 г/кг/сут белка с высокой биологической ценностью. Рекомендовано снизить в диете содержание насыщенных жирных кислот и холестерина. Белковые добавки необходимы только в случаях выраженного нарушения питания (дистрофия). Ограничивать белок необходимо в случаях нарушения азотовыделительной функции почек. Необходимо отметить, что повышение содержания белка в диете способствует протеинурии.

Содержание калия в диете не должно превышать 1 ммоль/кг/сут, а натрия не более 100 ммоль/сут или 1–2 г/м<sup>2</sup>/сут. При гипонатриемии рекомендуют ограничить прием жидкости. При схождении отеков содержание натрия в диете необходимо повысить. Пациентам с выраженным асцитом полезны частые, но малые по объему приемы пищи. У детей с доказанным по анамнестическим, клиническим и лабораторным данным атопическим НС следует исключать такие продукты, как молоко, творог, сыр, рыба, цитрусовые, клубника, земляника, смородина, мед. Конечно, у таких больных необходимо провести аллергологические обследования на пищевые продукты и устранить из диеты выявленные аллергены.

*При выраженной гиповолемии и гипоальбуминемии* (менее 15 г/л) для поддержания диуреза внутривенно назначают альбумин и диуретик. Эта терапия должна проводиться с учетом наполнения сосудистого русла. О гиповолемии можно судить по клинике заболевания и лабораторным данным (экскретируемая фракция натрия —  $EF_{Na}$  — менее 0,5%; показатель К в моче:  $(K+Na \text{ в моче}) \times 100\% = 75 - 28\%$ ). В этом случае рекомендуют внутривенно вводить альбумин и диуретик. При отсутствии клинической картины гиповолемии и показателях  $EF_{Na} = 0,5-2,0\%$  и К в моче:  $(K+Na \text{ в моче}) \times 100\% = 35 - 17\%$  можно использовать только диуретик.

Введение альбумина, наряду с ограничением натрия и назначением преднизолона, показано детям с тяжелой анасаркой, целлюлитом и абсцессами кожи, гидротораксом с нарушением дыхания (в острых ситуациях плевральная пункция). Изолированное назначение альбумина показано при острой почечной недостаточности (ОПН), обусловленной снижением



перфузии почек на фоне гиповолемии (часто после применения диуретиков).

Лечение гиповолемических состояний (гиповолемический криз, рожеподобные эритемы, гиповолемический шок с острой почечной недостаточностью) заключается в восстановлении объема циркулирующей крови и улучшении ее реологии. Инфузионная терапия включает назначение 10 или 20 % альбумина в дозе 0,5–1 г/кг 1–2 раза в сутки или реополиглюкина/реоглюмана в дозе 10–15 мл/кг внутривенно капельно, со скоростью 25–30 капель /мин. После окончания введения волемических препаратов вливают лазикс в дозе 0,5–2 мг/кг. При введении альбумина необходимо контролировать частоту дыхания и артериальное давление. Одышка, затруднение дыхания или повышение артериального давления требуют прекращения вливания и введение диуретика. Больному также показаны глюкокортикостероиды и антикоагулянты (гепарин). При наличии рожеподобных эритем дополнительно рекомендуют проводить местное лечение гепариновой или метиндоловой мазью.

Лечение гиповолемического шока начинают с экстренного восстановления объема циркулирующей крови — быстрое внутривенное введение альбумина (1 г/кг) с последующим назначением глюкозо-солевого раствора (изотонический раствор хлорида натрия с 5 % глюкозой в соотношении 1:1) до общего объема 20–30 мл/кг в течение 1 ч, затем глюкозо-солевой раствор 10 мл/кг/час до исчезновения симптомов шока. При острой почечной недостаточности (ОПН) после восполнения объема циркулирующей крови для поддержания диуреза назначают лазикс в дозе 1–4 мг/кг. Показано также внутривенное введение гидрокортизона или метилпреднизолона в дозе 5–7 мг/кг. Метаболический ацидоз корригируется 2–4 % раствором бикарбоната натрия. Обязательным является назначение антикоагулянтов (гепарин). При гипотонии, устойчивой к инфузионной терапии, показано введение адреналина в дозе 0,1–1 мкг/кг/мин или дофамина (дофамина) в дозе 10 мкг/кг/мин. Анурия, если отсутствует эффект от инфузионной и диуретической терапии, является показанием к проведению диализа.

*Назначение глюкокортикостероидов* — основной вид патогенетической терапии при МИНС. Предпочтителен преднизолон, который по сравнению с гидрокортизоном действует медленнее и продолжительнее. Предложены различные схемы лечения МИНС. Стандартный режим терапии для начального этапа заболевания (схема 4 × 4): преднизолон в дозировке 60 мг/м<sup>2</sup> (максимум 60–80 мг/сут) или 2 мг/кг ежедневно в 3 приема в течение 4 нед. Затем 40 мг/м<sup>2</sup> в альтернирующем режиме (каждые 48 ч) утром в один прием в течение 4 нед с последующим снижением дозы на 0,25–0,5 мг/кг в неделю.

Предлагают «продолженные» схемы лечения: лечение на начальном этапе и в альтернирующем режиме по 6 нед (схема 6 × 6) или снижение дозы преднизолона ежемесячно на 25% в течение 4 мес с последующей отменой. При длительной схеме можно после начального этапа лечения снижать преднизолон по 5 мг в неделю до дозы 0,5 мг/кг, которую принимать ежедневно до 4–5 мес с последующей постепенной отменой.

Выбор схемы лечения определяют совместно с педиатром-нефрологом.

При отсутствии эффекта от лечения кортикостероидами на 5-й неделе заболевания рекомендуют провести три внутривенных пульс-введения метилпреднизолона ежедневно или через день в дозе 25–30 мг/кг, но не более 1 г. Переход от одного этапа терапии к другому должен осуществляться в режиме полной клинико-лабораторной ремиссии. Ранняя или резкая отмена стероидов грозит рецидивом заболевания. Считают, что дети с МИНС к концу 1-й недели преднизолонотерапии дают ремиссию в 10% случаев, 2-й недели — 70%, 3-й недели — 85% и, наконец, к концу 4-й недели в 92% случаев. Однако эта ремиссия стойкая (при прекращении гормонотерапии) лишь у 20–30% детей.

Согласно общепризнанному мнению, первоначальный курс гормональной терапии при МИНС должен быть не менее 3 мес и не более 6 мес. Именно такой режим обеспечивает наименьший процент рецидивов. Н. Д. Савенкова и А. В. Папаян (1997) на основании десятилетнего опыта клиники рекомендуют продолжительность первоначальной глюкокортикоидной терапии дебюта МИНС ограничивать 3 мес: преднизолон 2 мг/кг в сутки ежедневно до 3–4 последовательных отрицательных анализов суточной мочи на белок. Затем 2 мг/кг через день в течение 4–6 нед; 1,5 мг/кг через день — 2 нед; 1 мг/кг через день — 4 нед; 0,5 мг/кг через день — 2 нед с последующей отменой. Рецидив МИНС авторы рекомендуют лечить по той же схеме. Лечение рецидива МИНС проводят по следующим принципам: преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup>/сут (максимум 60–80 мг) до 3 анализов мочи без белка (dipstix — следы или 0 в течение 3 последовательных дней). После этого дозу преднизолона снижают до 40 мг/м<sup>2</sup> в течение 4–6 нед в альтернирующем режиме с последующей постепенной отменой препарата.

В период ремиссии протеинурия может провоцироваться интеркуррентной инфекцией, травмой, экзаменами в школе и другими состояниями, которые можно отнести к стрессовым. По этой причине пациентам при стрессовых состояниях, независимо от тактики снижения преднизолона, требуется «гормональная поддержка» в дозе 10–12,5 мг/сут в течение 3–5 дней с последующим возвратом к прежней дозе. При появлении протеинурии, свойственной рецидиву, показана стандартная терапия.

Лечение частых рецидивов проводят с использованием кортикостероидов по схеме — 60 мг/м<sup>2</sup>/сут (максимум 60–80 мг), пока моча не освобо-

дится от белка (dipstix следы или 0 в течение 3 последовательных дней) с последующим приемом преднизолона в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> в альтернирующем режиме в течение 4 нед. Далее тактику и стратегию терапии определяет педиатр-нефролог в зависимости от течения заболевания (частоты рецидивов, дозы преднизолона, при которой наступало обострение). Обычно лечение продолжают преднизолоном в дозе не менее 0,5 мг/кг/сут или 1 мг/кг в альтернирующем режиме в течение 6 мес. Лечение по предложенной схеме может быть проведено при последующих рецидивах, но с изменением дозы и продолжительности цикла на этапе после альтернирующего режима.

*Иммunosупрессоры.* При появлении стероидозависимости и/или стероидотоксичности (задержка роста, появление катаракты, стрий, выраженного синдрома Кушинга и остеопроза) показано назначение циклофосфамида в дозе 2 мг/кг/сутки в течение 12 нед или 3 мг/кг/сутки в течение 8 нед (до достижения суммарной дозы 170 мг/кг). На начальном этапе терапии циклофосфамид может назначаться внутривенно в 150–200 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение ч 2 раза в неделю из расчета 2 мг/кг/сут. После введения 50% суммарной дозы прием продолжается через рот. При частых рецидивах без выраженной гормонозависимости можно использовать 8-недельные курсы цитостатика. Установленная гормонозависимость делает целесообразным 12-недельный курс циклофосфана.

Для цитостатической терапии также используют хлорамбуцил (Лейкеран) в суточной дозе 0,15–0,2 мг/кг в течение 8–10 нед (до суммарной дозы 8–11 мг/кг).

Цитостатики назначают во время перехода на альтернирующий курс преднизолона. Дозу преднизолона постепенно снижают, начиная со второго месяца альтернирующего курса, и его отменяют примерно через 2 нед после прекращения лечения цитостатиком.

Осложнения терапии цитостатиками включают, прежде всего, цитопенические состояния. Лейко- и лимфопенические эффекты препаратов можно ожидать со 2–3-й недели лечения. В связи с этим в процессе терапии цитостатиками необходимо контролировать анализы периферической крови не реже 1 раза в неделю, и в случае снижения уровня лейкоцитов менее 2500/мкл или лимфоцитов — менее 800 клеток/мкл, необходимо снизить или отменить препарат на срок не более 2 нед. Цитостатическая терапия повышает риск осложнений при превышении предельно допустимых суммарных доз (200–250 мг/кг для циклофосфамида и 8–11 мг/кг для лейкерана).

Сравнительные оценки клинического действия циклофосфамида и лейкерана не выявили преимуществ этих препаратов друг перед другом, хотя некоторые авторы считают, что последний несколько более предпочтителен по эффективности, но циклофосфамид менее гонадотоксичен, что де-

лает его более предпочтительным для использования в период полового созревания.

При часто рецидивирующем и гормонозависимом НС предлагают проводить пульс-терапию циклофосфамидом или метилпреднизолоном. Пульс-терапию циклофосфамидом проводят на фоне альтернирующего лечения преднизолоном с его постепенным снижением по окончании курса циклофосфана. Циклофосфан вводят внутривенно капельно в дозе 12–17 мг/кг 1 раз в 3–4 нед (8–12 курсов), затем 1 раз в 3 мес в течение 6–12 мес.; вторая схема — 1 раз в месяц на протяжении 6–12 мес в суммарной дозе не более 250 мг/кг. Пульс-терапию метилпреднизолоном проводят в виде 3–6 внутривенных вливаний через день в дозе 30 мг/кг (не более 1 г на пульс). Пульс-терапию выполняют до или на фоне 4-недельного курса преднизолона внутрь в дозе 2 мг/кг/сут с последующим переходом на альтернирующий курс (каждые 48 ч) в дозе 1,5–2 мг/кг/сут с постепенным снижением дозы и отменой преднизолона через 3–5 мес.

Повторные курсы цитостатиков обеспечивают более длительные ремиссии. Второй курс рекомендуют проводить препаратом другой группы и промежуток между их приемом не должен быть менее 4 мес. Перед следующим этапом лечения цитостатиком упорно рецидивирующего НС необходимо провести морфологическое исследование ткани почек.

Рецидив НС после первого или второго курса цитостатика предполагает использование циклоспорина А. Назначение этого препарата разрешается только при наличии результатов биопсии почки. Лечение циклоспорином А является длительным, поскольку короткий курс часто заканчивается рецидивом. Терапия с применением циклоспорина А позволяет отказаться от использования преднизолона, что важно для пациентов со стероидотоксичностью. Рекомендуемый промежуток после отмены алкилирующих агентов и назначением циклоспорина А — не менее 3 мес, что объясняется риском цитотоксических эффектов. Доза циклоспорина А 5–6 мг/кг/сут в 2 приема в сочетании с преднизолоном 0,5 мг/кг/48 ч с последующим снижением дозы и отменой кортикостероида. Лечение циклоспорином А проводят в течение 6–12 мес. Для предотвращения нефротоксичности препарата рекомендуют поддерживать его концентрацию в крови на уровне не более 80–150 нг/мл и провести повторное морфологическое исследование через 18 мес от начала лечения.

Длительное применение глюкокортикоидов может привести к развитию ряда *побочных явлений и осложнений*: усилению процессов глюконеогенеза, что вызывает гипергликемию, ожирение, стероидный диабет, катаболизм белков (задержка и остановки роста, азотемия); задержке в организме натрия и значительным потерям калия (астения, боли в мышцах,

удлинение на ЭКГ интервала Q–T, снижение сегмента S–T, инверсия зубца T, появление зубца U), кальция (остеопороз позвоночника и трубчатых костей, патологические переломы); нарушение функции пищеварительной системы (увеличение аппетита, боли в эпигастрии, язвы желудочно-кишечного тракта, геморрагические панкреатиты); сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, расстройства сердечного ритма); ЦНС (эйфория, раздражительность, нарушение психики, сна и др.); поражениям кожи (гирсутизм, полосы растяжения, угри), глаз (катаракта), системы крови (лимфопения, лейкоцитоз, уменьшение свертываемости); снижению устойчивости организма к инфекциям (частые сопутствующие инфекционные заболевания, активизация латентных очагов инфекции). Особенно часто ( $\frac{2}{3}$  детей с НС) развивается *вторичный синдром Иценко–Кушинга* (лунообразное лицо, ожирение, гирсутизм, артериальная гипертензия).

Триамцинолон и дексаметазон оказывают меньшие побочные влияния на углеводный и водно-минеральный обмен, но длительное назначение их нецелесообразно, так как они сильнее, чем преднизолон, угнетают синтез глюкокортикоидов надпочечниками больного. Надпочечниковая недостаточность — возможное осложнение терапии глюкокортикостероидами при нарушении рекомендованного режима лечения, при интеркуррентных заболеваниях, травмах в течение 2 лет у ребенка, длительно получавшего гормональную терапию. Хроническая надпочечниковая недостаточность развивается у детей, длительно принимающих кортикостероиды в дозе 18 мг/м<sup>2</sup>/сут и более (по преднизолону).

При выраженном остеопорозе целесообразно провести 2–3-недельный курс лечения витамином D<sub>2</sub> в суточной дозе 2000 МЕ.

Этиотропная и патогенетическая терапия инфекционных процессов у больных МИНС может включать назначение антибиотиков при доказанных бактериальных инфекциях, ацикловира — при доказанной герпетической инфекции, дифлюкана — при кандидозах и др.

**Диспансерное наблюдение в поликлинике.** Ребенка наблюдают нефролог и участковый врач до перевода во взрослую поликлинику. Важно вовлекать в процесс наблюдения родителей, которые ежедневно перед сном с помощью тестовых полосок (dipstix) или 20% сульфосалициловой кислоты (2 капли на 5 мл мочи) контролируют наличие белка в моче ребенка. При положительной реакции надо количественно определить уровень белка в моче. Проведение профилактических прививок таким детям противопоказано даже в период ремиссии в ближайший год, а далее проводят лишь по эпидемическим показаниям. Периодически (1 раз в 2 нед в первые 3 мес после выписки из стационара, 1 раз в мес в следующие 9 мес и 1 раз в квартал в последующие 2 года) делают анализ мочи и измеряют артериальное давление. Очень важно рационально лечить острые и хронические инфек-

ции у больного (в частности, противопоказан иммуноглобулин!). При интеркуррентных заболеваниях делают анализ мочи как в разгар заболевания, так и через 10–14 дней после его окончания. С целью исключения хронических очагов инфекции больного 2 раза в год консультирует стоматолог и отоларинголог, делают анализы на яйца глистов (осенью и весной).

### **Прогноз**

При МИНС при рациональной терапии прогноз чаще благоприятный — выздоравливают 90–95% больных к окончанию 2-го десятилетия жизни.

**Профилактика** не разработана.

## **ХРОНИЧЕСКИЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ**

Хронический гломерулонефрит (ХГН) — группа разнородных первичных гломерулопатий, характеризующихся персистирующими прогрессирующими воспалительными, склеротическими и деструктивными процессами с последующим поражением и других отделов нефрона, в частности, и тубуло-интерстициальным склерозом. Клинически ХГН характеризуется длительным, чаще волнообразным течением и выраженным полиморфизмом клинической картины у разных больных. ХГН является у детей (за исключением новорожденных и детей раннего возраста) одной из причин хронической почечной недостаточности (ХПН) и составляет около 12% случаев, при которых показан диализ и трансплантация почки.

### **Этиология**

В настоящее время нет сомнений в том, что ХГН, как правило, является первично-хронической болезнью, то есть заболеванием *sui generis*. И все же нельзя исключить, что нерациональная лекарственная терапия (длительный прием нефротоксических медикаментов, полипрагмазия, отсутствие антибактериальной терапии при стрептококковой инфекции и др.), хронические очаги инфекции, персистирующие вирусные инфекции, чрезмерные антигенные нагрузки (сочетанные и рецидивирующие инфекции, повторные введения иммуноглобулинов, неправильно проводимые профилактические прививки), нерациональное питание при ОСГН или после его перенесения имеют отношение к трансформации ОСГН в ХГН.

В то же время у большинства больных детей с ХГН в анамнезе нет данных за типичное течение ОСГН, а, соответственно, и этиология ХГН у них остается не ясной. В последние годы особо подчеркивают роль латентных и медленно текущих инфекций в этиологии ХГН — гепатита В, цитомегалии, парагриппозной и др.

## Патогенез

Определяющая роль иммунопатологического процесса в патогенезе ХГН у большинства детей не вызывает сомнений. При этом решающее значение может иметь либо повреждение почки, ведущее к длительному и массивному *поступлению почечных антигенов в кровоток* (вызванному как иммунологическими причинами — иммунными комплексами, аутоантителами, цитотоксическими лимфоцитами, так и неиммунными — нестабильностью мембран нефрона, повреждением гистогематического барьера разными факторами, в том числе лекарствами, дисплазией почек разного генеза), либо *расстройства иммунологической реактивности*, при которых возможен аутоиммунный процесс в неповрежденной ткани (чаще это системные болезни, при которых поражение почек вторично, то есть является одним из проявлений болезни).

Персистирующие вирусные инфекции могут вызвать оба процесса, так как у определенных индивидуумов они могут интенсивно повреждать почку, а также обладают способностью угнетать функцию Т-супрессоров, макрофагов. Дефицит Т-супрессоров может быть наследственно обусловленным. Длительная циркуляция у человека микроорганизмов и их антигенов может быть предопределена генетически, если человек гомозиготен по Ig-генам, определяющим слабый иммунный ответ. Генетически детерминированный антигенный состав почки, свойства ее клеточных мембран, от которых зависит, в частности, стабильность гистогематического барьера, способность стрептококков, вирусов повреждать этот барьер и вызывать выход «скрытых» почечных антигенов в кровоток, врожденные и приобретенные почечные дисплазии — факторы, предрасполагающие к ХНГ.

Изучают роль и других наследственных иммунодефицитов, в частности, системы комплемента в генезе рецидивирующих заболеваний почек. Известно, что недостаточность C1g, C4, C2, C5 компонентов комплемента может проявляться как системная красная волчанка, как волчаночноподобный синдром или сегментарным мезангио-пролиферативным ГН. ХГН следует отнести к болезням с генетической предрасположенностью, которые имеют полигенное наследование или мультифакторность. Примером служит IgA-нефropатия, при которой выделены факторы предрасположенности (ген I- $\alpha_1$  — переключатель продукции IgG в антенатальном периоде, C3 FF — аллель комплемента), так и генетические маркеры, способствующие прогрессированию (фенотип GT/TT, ответственный за структуру фактора активации тромбоцитов, DD — аллель ангиотензинпревращающего фермента, утероглобин G 38A, GG — генотип). Средовым фактором, который приводит к реализации генетической предрасположенности, являются повторные инфекции дыхательных путей.

## Классификация

Различаются клинические формы течения:

- 1) гематурическая;
- 2) отечно-протеинурическая (нефротическая);
- 3) смешанная.

По стадиям заболевания выделяют гломерулонефрит без нарушения функции почек, с нарушением функции, ХПН.

Морфологическая классификация приведена выше.

При ХГН наиболее часто обнаруживают мембранозно-пролиферативный ГН, фокально-сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатию, мембранозную нефропатию.

## Клиническая картина

При *гематурическом* варианте течения иногда начало болезни неясно: при плановом обследовании или после перенесенного заболевания в анализах мочи обнаруживают микрогематурию и небольшую протеинурию (не более 1 г/сут). Эритроциты покрывают все поля зрения (либо количество их невелико). В период обострения заболевания может иметь место макрогематурия (болезнь Берже). Жалоб ребенок обычно не предъявляет, артериальное давление нормальное, а функциональные пробы почек не выявляют отклонений от нормы. Нередко у больных находят скрытые очаги инфекции (хронический тонзиллит и др.).

Как правило, изолированный мочевого синдром очень стойкий, и гематурия полностью не исчезает, хотя интенсивность ее меняется. Волнообразное течение изолированной гематурии характерно для болезни Берже. Нередко изолированный гематурический синдром без какой-либо клиники держится в течение 10–15 лет. Периодически у некоторых больных могут быть жалобы на нерезкие боли в пояснице, отеки, боли в животе, утомляемость, головную боль. Присоединение артериальной гипертензии свидетельствует о развитии ХПН. При биопсии почек обычно находят мезангио-пролиферативный гломерулонефрит (IgA-нефропатию).

При *отечно-протеинурической* форме симптоматика гораздо более отчетливая. Основными симптомами болезни являются массивная протеинурия (более 3% при обычных анализах мочи) и разной выраженности отеки. Не всегда имеется четкая связь между тяжестью протеинурии и отечного синдрома. Эта форма ХГН чаще имеет острое начало: после перенесенной респираторной инфекции, ангины, охлаждения, вакцинации, а иногда и внешне беспричинно развивается клиника острого нефрита с массивной протеинурией. Несмотря на лечение, существенного обратного развития протеинурии и отеков не происходит, хотя гипертензия и азотемия обычно исчезают. Развиваются гипопроteinемия, гиперлипид-



демия и другие симптомы, изложенные в разделе «Нефротический синдром». При биопсии почек типичны минимальные изменения клубочков, мембранозная нефропатия, фокально-сегментарный склероз (гиалиноз), мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит. Заболевание протекает длительно, волнообразно, с выраженной склонностью к интеркуррентным инфекциям. Длительное время азотовыделительная функция почек не нарушается, но в конце концов наступает ХПН.

*Смешанная форма* ХГН (сочетание гематурии, отеков, гипертензии, массивной протеинурии) протекает особенно неблагоприятно, рано развивается ХПН. Обычно начало болезни протекает как острый нефрит, но курабельность процесса невелика. К упомянутой выше симптоматике присоединяются проявления гипертензии: боли в пояснице, головная боль, головокружение, раздражительность или вялость, ухудшение зрения. Иногда паралич лицевого нерва может быть единственным проявлением тяжелой гипертензии. Гипертензионной энцефалопатии может предшествовать (или сопровождать ее) рвота, гиперрефлексия, атаксия и очаговые или генерализованные судороги. Границы относительного сердечного притупления расширены влево, часто выслушивают систолический шум на верхушке. У больного часто отмечают анемию. При рентгенографии обнаруживают сердце в виде «сидячей утки», на ЭКГ — признаки перегрузки левого желудочка. Артериальное давление значительно превышает возрастные нормативы (максимальное давление в мм рт. ст. =  $90 + 2n$ , где  $n$  — число лет, минимальное =  $\frac{1}{2}$  максимального + 10). Результаты исследования глазного дна свидетельствуют о наличии гипертонической ангиоретинопатии. При этом течении хронического нефрита ХПН наступает через 1–5 лет болезни, а то и раньше. При биопсии почек обычен пролиферативно-фибропластический гломерулит.

Клиническая картина ХПН изложена ниже.

### **Диагноз**

ХГН диагностируют на основе комплекса клинико-лабораторных исследований, объем которых изложен в аналогичном разделе, посвященном ОГН. Диагностику стадий ХПН см. ниже. ХГН необходимо подозревать у всякого больного с «острым гломерулонефритом», если заболевание протекает с нефротическим синдромом, гематурией и стойким повышением артериального давления. В современных условиях диагноз ХГН требуется подтверждать морфологическим исследованием почки.

Смысл биопсии заключается в уточнении диагноза, то есть в выявлении морфологического типа поражения почек, а отсюда и в решении вопроса о целесообразности назначения глюкокортикостероидов, цитостатиков (иммунодепрессантов). Световая, электронная и иммунофлуоресцентная мик-

роскопия биопсийного материала позволяют говорить и о прогнозе нефропатии. Выявление гипоплазии и дизэмбриогенеза почечной ткани делают практически бессмысленным терапию иммунодепрессантами, так как повреждающий эффект их велик, а положительного влияния лечения, конечно, не будет. При НС, осложнившим течение ГН с фокальным и диффузным склерозом, лобулярными и экстракапиллярными изменениями (клинически у таких больных всегда есть гипертензия), неэффективно изолированное назначение глюкокортикоидов. Противопоказаны глюкокортикоиды и при амилоидозе, инфекциях, опухолях.

### **Дифференциальный диагноз**

Обострение ХГН часто приходится дифференцировать с постинфекционным гломерулонефритом, который возникает после острого фарингита, инфекции дыхательных путей (см. ОСГН) и инфекционного повреждения кожи, инфицирования шунтов, острого или подострого бактериального эндокардита. Возбудителем инфекции могут быть стрептококки, стафилококки, вирусы (аденовирусы, вирусы гриппа и др., в том числе и вирус иммунодефицита человека). Отмечена взаимосвязь гломерулонефрита с болезнью кошачьей царапины, трихинеллеза и токсоплазмоза. Постинфекционный гломерулонефрит протекает с нефритическим синдромом и имеет циклическое течение. Последнее не свойственно ХГН. ХГН дифференцируют от хронического пиелонефрита, учитывая то, что лейкоцитурию нередко выявляют у больных с гломерулонефритом за счет интерстициального поражения. Систематические посевы мочи, тесты на степень бактериурии, иногда внутривенная урография позволяют поставить правильный диагноз.

Наличие лиц с заболеваниями почек среди прямых родственников ребенка, наличие дизэмбриогенетических стигм, отставание ребенка в росте, снижение слуха, торпидность процесса к терапии направляют врача на поиски данных, указывающих на наследственный нефрит или кистозные или бескистозные дисплазии, пороки развития почек и мочевыводящих путей. Если у больного помимо поражения почек имеются артропатии, кожные изменения, лихорадка, необходимо исключить системную красную волчанку. При изолированной стойкой гематурии проводят дифференциальную диагностику с почечнокаменной болезнью, опухолями, туберкулезом почек, наследственным нефритом, поражениями почечных сосудов, интерстициальным нефритом (в том числе, лекарственным), синдромом Гудпасчера.

### **Лечение**

Терапия должна быть *строго индивидуальной* в зависимости от клинической формы и морфологического варианта болезни, наличия и стадии почечной недостаточности, сопутствующих заболеваний и осложнений.

Врач должен оценить активность процесса, возможность прогрессирования болезни и после этого взвесить риск тех или иных активных медикаментозных схем терапии. Приступая к активной терапии, необходимо быть уверенным в том, что риск побочных эффектов, осложнений (как ближайших, так и отдаленных) гораздо меньше, чем возможность замедления или остановки прогрессирования ХГН. К сожалению, именно для больных с ХГН в литературе существует обилие зачастую взаимно противоречащих рекомендаций, что и диктует целесообразность биопсии почек при установлении диагноза ХГН.

*Диета* зависит от функционального состояния почек. При отсутствии нарушения функции почек целесообразно исключение из питания всех продуктов промышленного консервирования, грибов и блюд из них, мясных и рыбных бульонов, пряностей, копчений, солений, продуктов, содержащих много гистамина или вызывающих его освобождение. Таким образом, ограничения в диете лишь качественные. При обострении у больных с гематурической и смешанной формами течения азотемии рекомендуют бессолевую малобелковую диету (суточное количество белка около 1 г/кг). Длительность строгого ограничения поваренной соли зависит от степени гипертензии, выраженности отеков и функционального состояния почек. Принципы жидкостной нагрузки те же, что при ОГН.

*Режим* зависит от общего состояния больного, выраженности гипертензии и отеков. Постельный режим назначают лишь при тяжелом состоянии больных в период обострения.

*Фитотерапия.* Применение растений для терапии гломерулонефрита (фитотерапия) имеет давнюю историю, и начало ее скрывается в глубине столетий, но этот опыт нельзя назвать доказанным. Лечебный эффект трав трудно контролировать, поскольку отсутствуют четкие границы по разделению их действия и естественного течения болезни. У детей благоприятное течение могут иметь острый постстрептококковый гломерулонефрит, липоидный нефроз, некоторые варианты IgA-нефропатии. Эффективность фитотерапии также не подтверждена проспективными рандомизированными исследованиями. В качестве доказательства приводят данные, полученные на ограниченном числе больных или отдельных пациентах. В то же время, нельзя оспорить важность фитотерапии с применением пищевых растений в качестве дополнительного источника витаминов и микроэлементов.

Выбор трав надо проводить с учетом их действия в зависимости от состояния ребенка, периода гломерулонефрита и активности заболевания. При гломерулонефрите сборы трав целесообразно применять после прекращения лекарственного лечения или стихания острых явлений, или переходе на поддерживающую дозу глюкокортикостероидов. Противопоказаны травы, раздражающие ткань почки. В эту группу входят горец птичий

(спорыш) и хвощ полевой. Они содержат кремниевые соединения и способны образовывать в почках микрокристаллы кремния. Ткань почки повреждают смолистые вещества, содержащиеся в плодах можжевельника и почках березы.

В период ремиссии и/или при снижении дозы глюкокортикостероидов непрерывный прием может продолжаться 2–6 мес, затем сборы или отдельные растения назначают каждые 2–3 мес с перерывами в 1–2 нед. При стойкой клинико-лабораторной ремиссии можно проводить профилактические курсы (3–4 раза в течение года по 20–30 дней).

Пациентам с гломерулонефритом рекомендуют следующие сборы:

1. Листья березы, цветы календулы, трава крапивы, листья земляники лесной — поровну. 8 г сбора на 250 мл кипятка, томить на водяной бане (не кипятить!) 10 мин, настаивать в тепле 1 ч, процедить; принимать по  $\frac{1}{4}$  стакана 4 раза в день перед едой.
2. Листья березы, цветы календулы, трава крапивы, кукурузные рыльца, трава череды — поровну. 6 г сбора на 200 мл кипятка, настаивать в тепле 1 ч, процедить; принимать по 50 мл 4 раза в день за 30 мин до еды в теплом виде<sup>1</sup>.

Использование отдельных растений:

1. Солодка голая (измельченные корни) содержит природные глюкокортикостероиды и ее можно использовать у пациентов с гормонозависимостью при отмене синтетических препаратов этого ряда. 10–15 г томить или настоять на стакане воды; принимать отвар или настой по 1 столовой ложке 4–5 раз в день<sup>2</sup>.
2. Крапива двудомная — 15 г измельченных сухих листьев настоять на стакане кипятка 10 мин. Принимать в охлажденном виде по 1 столовой ложке 3–4 раза в день<sup>3</sup>.
3. Трава тысячелистника — 6 г на 200 мл кипятка, кипятить 3 мин, настаивать в тепле 1 ч. Принимать по 30–50 мл 3 раза в день перед едой (с медом или сахаром)<sup>4</sup>.
4. Листья и/или плоды шиповника — 10 г на 400 мл кипятка, настаивать в термосе 6 ч. Принимать по 100–150 мл 3 раза в день в теплом виде вместо чая с медом или сахаром<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Дозы для детей от 10 до 14 лет.

<sup>2</sup> Дозы для детей 15 лет и старше.

<sup>3</sup> Дозы для детей 15 лет и старше.

<sup>4</sup> Дозы для детей от 10 до 14 лет.

<sup>5</sup> Дозы для детей от 10 до 14 лет.

5. Солому овса зеленую — 10 г на 200 мл кипятка, кипятить 3 мин, настаивать в тепле 1 ч. Принимать по 50 мл 3 раза в день в теплом виде после еды<sup>1</sup>.

Приготовленные отвары и настои хранятся при комнатной температуре в темном месте в течение суток, а в холодильнике — 2 сут.

Суточная доза сырья для взрослых обозначается на упаковке. Сырье рекомендуют приобретать в аптеке. Для детей дозы сухого сырья определяются возрастом: — до 1 года —  $\frac{1}{2}$ –1 чайная ложка, от 1 года до 3 лет — 1 чайная, от 3 до 6 лет — 1 десертная, от 6 до 10 лет — 1 столовая, старше 10 и взрослым — 1–2 столовых ложки. Для детей до 3 лет готовят 1–3%, а старшим пациентам — 5% отвары и настои. Суточная доза приготовленного отвара или настоя распределяется равномерно на 3–4 приема.

В фазе ремиссии гломерулонефрита рекомендуют принимать растительные адаптогены в дозе 1 капля на год жизни на прием:

1. Настойка женьшеня (аптечная) — принимать 2 раза в день перед завтраком и в обед в течение 2–3 нед;
2. Настойка золотого корня (родиолы розовой) аптечная на 70° спирте 1:20 — принимать 2 раза в день за 30 минут до еды в течение 10–20 дней;
3. Настойка лимонника китайского (аптечная) — принимать 2 раза в день в течение 3–4 нед или порошок семян с сахаром или медом (для 10–14-летнего возраста по 0,1 г на прием);
4. Настойка элеутерококка (аптечная) — принимать утром и днем за 30 минут до еды в течение 3 нед.

Санация хронических очагов инфекции, лечение сопутствующих заболеваний — важное звено терапии больных. При этом важно избежать нефротоксических медикаментов, необоснованной витаминотерапии, не применять  $\gamma$ -глобулин, препараты крови, то есть средств, которые резко активизируют иммунокомпетентную систему.

Симптоматическая терапия аналогична той, которая изложена в разделе «Острый диффузный гломерулонефрит».

*Медикаментозное лечение* гематурической формы ХГН рекомендуют ограничивать симптоматическими средствами и фитотерапией с обязательным исключением нефротоксичных агентов и особым вниманием к вопросам режима и диетических мероприятий.

Появление в клинике ХГН нефротического синдрома (НС) необходимо рассматривать как показание к началу терапии с использованием иммунодепрессантов. Эту терапию нельзя проводить без подтверждения диагноза

<sup>1</sup> Дозы для детей от 10 до 14 лет.

морфологическим исследованием, поскольку иммуносупрессивные средства при наследственном нефрите и дисплазии почек противопоказаны. Кроме того, подходы к лечению ХГН во многом определяются морфологическим вариантом заболевания.

*Гломерулонефрит с минимальными изменениями в клубочках* (см. «Нефротический синдром»).

*Фокально-сегментарный гломерулосклероз* — при отсутствии НС иммуносупрессивная терапия не показана. Артериальная гипертензия требует назначения антигипертензивной терапии до целевого уровня артериального давления 120–125/80 мм рт. ст. В этом случае применяются препараты первого уровня — ИАПФ, которые обеспечивают и антипротеинурическое действие, замедляя прогрессирование гломерулонефрита. Лечение при первом эпизоде НС рекомендуют начинать с приема преднизолона в дозе 1–1,2 мг/кг/сут в течение 3–4 мес.

При полной или частичной ремиссии дозу снижают до 0,5 мг/кг/сут или 60 мг через день, и лечение продолжается еще 2 мес. Затем преднизолон в течение 2 мес постепенно отменяют. При отрицательном ответе на лечение дозу преднизолона снижают в течение 4–6 нед.

Возникновение поздних рецидивов, когда ребенок не получает кортикостероиды, требует повторного курса гормональной терапии. При частых рецидивах и/или стероидозависимости показано применение цитостатиков или циклоспорина А.

Назначают циклофосфамид (2 мг/кг/сут) или хлорамбуцил (0,1–0,2 мг/кг/сут) в течение 8–12 нед в сочетании с преднизолоном (1 мг/кг/сут) 1 мес с последующей отменой. Циклоспорин А (5–6 мг/кг/сут) назначают на продолжительное время.

Пациентам, резистентным к стероидам, проводят также лечение с использованием 8–12 курсов пульс-терапии циклоспорина А или циклофосфамида.

*Мембранозная нефропатия* — при отсутствии НС и нормальной функции почек иммуносупрессивная терапия не показана. Пациентам с протеинурией более 1,5–2 г/сут рекомендуют назначать ИАПФ для снижения протеинурии и замедления прогрессирования гломерулонефрита.

Пациентам с НС и сохранной функцией почек в медикаментозное лечение включают ИАПФ, диуретики, антикоагулянты и антиагреганты для предупреждения тромботических осложнений. Продолжается дискуссия о необходимости назначения иммунодепрессантов. Их назначение обычно рекомендуют при нарушении функции почек, выраженной протеинурии (более 10 г/сут) или тяжелом НС. В то же время, высказывается мнение о необходимости проведения активной терапии всем пациентам с этой патологией. Предлагают использовать сочетанную терапию алкилирующими

ми цитостатиками (циклофосфан или хлорамбуцил) и кортикостеридами: лечение с ежемесячным чередованием метилпреднизолона и хлорамбуцила — в течение первых 3 дней первого месяца внутривенное введение метилпреднизолона (по 1000 мг), последующие 27 дней — метилпреднизолон через рот в дозе 0,4 мг/кг/сут; 2 месяц — лечение хлорамбуцилом в дозе 0,2 мг/кг/сут и далее повторении этого цикла 3 раза в течение 6 мес. Назначение циклоспорина А рекомендуют при высоком риске прогрессирования заболевания или при наличии противопоказаний к алкилирующим цитостатикам, а также при их неэффективности.

*Мезангиопролиферативный гломерулонефрит (IgA-нефропатия, см. «Болезнь Берже»).*

*Мезангиокапиллярный гломерулонефрит* — больные с протеинурией менее 3 г/сут и нормальной функцией почек в медикаментозной терапии не нуждаются. При артериальной гипертензии рекомендуют назначение ИАПФ. Пациентам с НС назначается преднизолон, цитостатики, антикоагулянты и антиагреганты.

При дебюте НС и нормальной функции почек рекомендуют прием кортикостероидов в дозе 1 мг/кг в течение 2 мес. Эффективно также назначение гормонов с цитостатиками (циклофосфамид в виде пульс-терапии, хлорамбуцил, азатиоприн). При выраженном НС и снижении функции почек используют кортикостероиды и цитостатики (пульс-терапия циклофосфамидом).

Лечение при ХПН см. ниже.

## **Прогноз**

При ХГН прогноз зависит от морфологической и клинической формы болезни. Прогноз для полного выздоровления наиболее благоприятен при болезни Берже, нефротическом синдроме с минимальными изменениями мембраны клубочков (до 80–90% выздоровлений). В то же время, постоянно совершенствующаяся комплексная терапия позволяет в настоящее время улучшить прогноз и при других формах. Благодаря современным методам гемодиализа и пересадке почки прогноз для более длительной жизни даже у больных с ХПН существенно улучшился. И все же нефрологи-терапевты считают, что ХГН — заболевание, характеризующееся неуклонным прогрессированием: начавшись, процесс постепенно приводит к склерозированию почечной ткани. Случаи выздоровления казуистически редки.

## **Диспансерное наблюдение**

За больным ХГН диспансерное наблюдение осуществляют до перехода его во взрослую поликлинику: участковый педиатр осматривает и измеряет артериальное давление 1 раз в месяц после того, как больному сделают

анализ мочи. 2 раза в год необходимы: оценка функции почек по удельному весу (плотности) мочи, содержанию в сыворотке крови креатинина, мочевины, электролитов; ЭКГ, консультация стоматолога и отоларинголога. Лекарственную терапию проводят в зависимости от формы и течения заболевания.

При лечении хронических очагов инфекции и сопутствующих заболеваний важно не прибегать к полипрагмазии, нефротоксичным медикаментам, иммуноглобулинам. Показаны: диета без избытка соли, исключение консервов и других добавок, курсы фитотерапии, медотвод от прививок и занятий физкультурой.

Предохранять ребенка от охлаждений и других чрезмерных изменений внешней среды. К решению вопроса о хирургическом удалении миндалин, аденоидов при хронических очагах инфекции в них следует в каждом конкретном случае подходить индивидуально, помня о возможности обострений болезни под влиянием операции.

**Профилактика** не разработана.

## ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ (ИН)

ИН — объединяет гетерогенную группу неспецифических поражений тубулоинтерстициальной ткани почек инфекционного, аллергического и токсического генеза, протекающих, как правило, остро. Однако у ряда больных заболевание приобретает хроническое течение с уменьшением массы функционирующих канальцев, появлением очагов склероза, некроза и развитием ХПН.

**Частота** ИН у детей не установлена.

### Этиология

Из бактериальных возбудителей токсины стрептококка и дифтерийной палочки могут вызвать ИН за счет тропности их к эндотелию капилляров интерстиция, а также базальной мембраны стенок канальцев почек. Такой же тропностью у ряда пациентов могут обладать вирусы гриппа, парагриппа, аденовирус, цитомегаловирус, вирус кори, а также токсоплазмы и лептоспиры, микоплазмы. ИН могут вызвать и разнообразные медикаменты (см. табл. 165).

В этиологии хронического интерстициального нефрита (ХИН) решающую роль отводят почечным дисплазиям, последствиям гемолитико-уремического синдрома (ГУС); в этиологии острого интерстициального нефрита (ОИН) — инфекционным и лекарственным повреждениям. Первичный ХИН в детском возрасте очень редок.



Таблица 165

## Возможные этиологические факторы интерстициального нефрита

Инфекция	Кристаллурия, нефротоксичные агенты и заболевания	Медикаменты
Стрептококк группы А. Стафилококк. Пневмококк. Дифтерия. Лептоспироз. Микоплазмоз. Псевдотуберкулез. Бруцеллез. Болезнь легионеров. Токсоплазмоз. Инфекционный мононуклеоз. Сальмонеллез. Туберкулезная интоксикация. Вирусы	Гиперкальциемия. Гиперурикемия. Тяжелые металлы. Этиленгликоль. Рентгеноконтрастные средства. Пестициды. Фунгициды. Отравления. Ожоги. Внутрисосудистый гемолиз. Шок. Коллапс. Дисплазии почек. Последствия гемолитико-уремического синдрома	Антибиотики и противомикробные средства: пенициллины, синтетические аналоги пенициллина, сульфаниламиды, аминогликозиды, тетрациклины, цефалоспорины 1-го поколения, ко-тримоксазол. Диуретики: фуросемид, тиазидовые диуретики. Цитостатики и иммуносупрессивные агенты: циклофосфан, циклоспорин А, азатиоприн. Другие лекарства и химические агенты: мочевая кислота, кальций, препараты висмута, железа, лития и меди, нестероидные противовоспалительные средства, маннитол, гемодез, реополиглюкин, антиконвульсанты, гипервитаминазация D

## Патогенез

Участие иммунопатологических реакций в патогенезе ИН не вызывает сомнений, ибо в основе его лежит лимфогистоцитарная инфильтрация межтубулярной ткани почек. Полагают, что при ОИН решающее значение имеет повреждение лекарством, токсинами (и бактериальными тоже), вирусами базальной мембраны канальцев, образование комплексных антигенов (чужеродный антиген и антиген канальцев), привлечение в место повреждения комплемента, лейкоцитов, иммунных комплексов. У части больных ведущее значение имеет синтез аутоантител к белкам базальной мембраны (например, гликопротеину канальцев Тэмма—Хосфолла). Этот белок и антитела к нему появляются и в моче больных ИН. У части детей выявляют atopию — высокий уровень в крови IgE, отложение его в периваскулярных

инфильтратах в интерстиции. Не исключено и участие реакции ГЗТ в патогенезе ИН. Предрасполагающим фактором к развитию ИН могут быть наследственные и приобретенные дефекты фагоцитарного звена.

Воспаление и отек в межпочечной ткани мозгового слоя почек приводят к механическому сдавливанию сосудов, канальцев, снижают почечный кровоток и повышают внутриканальцевое давление, что даже при интактных клубочках вызывает олигурию, азотемию. Вовлечение в процесс воспаления канальцев может привести к их дистрофии, некрозам, нарушению функции — гипоиозстенурии, ацидозу и полиурии, гипокалиемии.

Морфологически различают:

1) серозный (отечный);

2) клеточный с преобладанием лимфоцитов, плазматических клеток или эозинофилов;

3) тубулонекротический вариант ИН.

ИН — основа для развития пиелонефрита.

### **Клиника**

ОИН может протекать по разному. У большинства больных отеков не бывает и лишь при присоединении олигурии или анурии появляется пастозность лица, век и голеней. Типична боль в животе (в пояснице), олигурия с гипостенурией и изостенурией, невысокие гематурия и протеинурия (более 1 г/сут), гипонатриемия, гипохлоремия и гипокалиемия, ацидоз с характерными для них слабостью, тошнотой, рвотой, астенией, потерей массы тела, сухостью кожи и слизистых оболочек. Иногда отек интерстиция приводит к снижению фильтрационного давления и возникает повышение концентрации мочевины и креатинина, мочевой кислоты с резкой олигурией, анурией, головной болью, то есть развитием ОПН. При остром тубулярном некрозе развивается обструкция канальцев и далее происходит обратная утечка тубулярной жидкости, уменьшение гломерулярной перфузии, вторичное сужение афферентных артериол, развивается ОПН. В моче обнаруживают обилие эпителия, клеток лимфо-моноцитарного характера, коричневые клетки, коричневые цилиндры.

Для аллергических реакций на медикамент типична триада симптомов: лихорадка с ознобом, кожные высыпания, артралгии, а также пиурия, олигурия, эозинофилурия. Визуально моча мутная, при лекарственно-индуцированном ОИН может быть скрытый период от 1–2 дней до нескольких недель. Протеинурия канальцевая, а не клубочковая, и в этом случае в моче много  $\beta_2$ -микроглобулинов, низкомолекулярных белков из-за низкой их реабсорбции в проксимальных канальцах. В анализе крови анемия, увеличенная СОЭ. ОИН может быть проявлением системной красной волчанки,

эссенциальной криоглобулинемии, а также быть идиопатическим. Описан вариант ОИН у девочек-подростков в сочетании с увеитом и гранулемами в костном мозге и лимфатических узлах. Заболевание характеризуется внезапным проявлением общих симптомов (утомляемость, слабость, астения, анорексия, потеря массы тела), полиурии, глюкозурии, аминокацидурии, гипергаммаглобулинемии, азотемии, болей в пояснице, животе, суставах, кожных высыпаний. Увеит появляется позже нефропатии. Лечение преднизолоном обычно оказывает хороший эффект.

ХИН клинически начинается малосимптомно и чаще его диагностируют случайно при проведении анализов мочи по разным поводам. ХИН нередко вторичен и развивается у детей с дисплазиями почечной ткани, ГУС и других заболеваний. Специфической картины нет, но более постоянны 4 симптома: гематурия, дизурия-полиурия, канальцевый ацидоз и «сольтеряющая почка». Потеря с мочой солей ведет к развитию мышечной гипотонии и артериальной гипотензии, слабости, вялости, остеодистрофии, образованию камней. Могут быть боли в животе по типу почечной колики, плохой аппетит, задержки прибавок массы тела. Исход ХИН — нефросклероз с вторичной артериальной гипертензией, развитие ХПН. Типичным осложнением является развитие пиелонефрита.

## Диагноз

Объем рекомендуемого обследования больных ОИН и ХИН представлен в табл. 166.

Таблица 166

## Обследование больных с острым и хроническим\* интерстициальным нефритом

Клинический анализ крови*	Биохимический анализ крови — общий белок и фракции белка, креатинин, мочеви́на, натрий, калий*
Клинический анализ мочи*	Биохимический анализ суточной мочи — натрий, калий, креатинин, ураты, оксалаты, кальций, фосфор*
Белок в суточной моче*	Экскретируемая фракция натрия*
Проба Зимницкого*	Клубочковая фильтрация*
Посев мочи на флору*	Кислотно-основное состояние крови*
Посев кала на патогенную флору	Биопсия почки*
Реакция непрямой геммагглютинации с сыворотками против различных микроорганизмов	Иммунологические исследования (по показаниям): иммуноглобулины, Т- и В-лимфоциты, фагоцитоз, проба Манту и др.*
Микроскопическое исследование крови на лептоспироз (по показаниям)	
Посев крови	
Проба Сульковича*	

\* Обязательные исследования для больных с хроническим интерстициальным нефритом.

ИН нередко трудно диагностировать, так как наряду с описанной выше клинической картиной существуют стертые, abortивные формы. ОПН (у больного без предшествующего поражения почек) на фоне ОРВИ, шока, гемолиза, отравлений дает основание заподозрить ИН. ОПН обычно не-олигурическая обратимая, сочетается с гипо- и/или изостенурией. Эозинофилия, лимфоцитарный характер лейкоцитурии, невыраженная эритроцитурия, гипостенурия, обнаружение в крови и моче высокой активности трансаминадазы,  $\beta_2$ -микроглобулина, антител к белку Тэмма—Хосфолла, метаболический ацидоз, гипокалиемия, гипергаммаглобулинемия, иногда азотемия у больных с клинической картиной типичного ИН позволяют поставить правильный диагноз. Типичны также оксалурия или уратурия. Посев мочи — стерилен.

УЗИ — почки увеличены в размерах.

### Классификация

В основу отечественной классификации интерстициального нефрита [Коровина Н. А., 1984] положен этиологический принцип с выделением характера течения, стадии заболевания и функциональной способности почек (табл. 167).

Таблица 167

### Классификация интерстициального нефрита (Коровина Н. А., 1984; с изменениями)

Основные варианты	Характер течения	Стадии заболевания	Функция почек
1. Токсико-аллергический, в том числе инфекционный, лекарственный 2. Дисметаболический 3. На фоне почечного дизэмбриогенеза 4. Иммунный: аутоиммунный, при саркоидозе, склеродермии, системной красной волчанке, болезни Стилла и др. 5. Идиопатический	Острое Хроническое	Неактивная Активная	1. Сохранена 2. С нарушением функций почек (тубулярных и/или гломерулярных) 4. ОПН (острая почечная недостаточность) 5. ХПН (хроническая почечная недостаточность)

### Дифференциальный диагноз

Интерстициальный нефрит дифференцируют от пиелонефрита, диффузных и наследственных гломерулонефритов, туберкулеза почек, опухолей почек, почечнокаменной болезни, дисметаболических нефропатий.

### Лечение

В период выраженных клинических проявлений ОИН режим постельный. Прекращают воздействие предполагаемого этиологического фактора.

Отменяют лекарственный препарат, если есть подозрение, что он вызвал у ребенка ИН. Это приводит к быстрому исчезновению всех симптомов. Если ИН развился в результате инфекционного воздействия, то показана терапия с учетом природы возбудителя. При этом не рекомендуется использовать нефротоксичные лекарственные средства. Дозы препаратов и сроки их применения должны быть минимальными. Целесообразно назначение преднизолона в дозе 1 мг/кг в течение 1 нед с постепенной отменой препарата. При тяжелом течении можно назначать метилпреднизолон внутривенно в дозе 2 мг/кг в течение 2 дней, затем 1 мг/кг 1 день с переходом на прием через рот и постепенной отменой в течение 4 дней. При ОПН для уменьшения отека тубуло-интерстициальной ткани назначают лазикс в дозе 2–7 мг/кг на введение и преднизолон в дозе 3–5 мг/кг/сут.

Многообразие форм ХИН требует дифференцированного подхода к терапии. Из рациона больных ИН любой этиологии исключают продукты, увеличивающие нагрузку на канальцевый аппарат почки: облигатные аллергены, пряности, маринады, копчености, искусственные напитки с ксенобиотиками, продукты с пищевыми добавками и консервантами. Жидкость не ограничивают. Выявляют и saniруют хронические очаги инфекции. Обязательным условием лечения ХИН является соблюдение диеты, направленной на коррекцию обменных нарушений.

Важно исключить или уменьшить действие факторов, поддерживающих воспаление в строме почек (медикаменты и др.).

При обострении ХИН с развитием гиперволемии назначают лазикс в дозе 2–5 мг/кг в разовой дозе и преднизолон 3–5 мг/кг/сут. При иммунном ИН используют глюкокортикоиды изолированно или их комбинация с цитостатическими препаратами. Лечение гипервитаминоза D см. главу 5.

При всех вариантах хронического ИН полезна фитотерапия (чередa, крапива, овес, брусничный лист и другие травы) в течение 2 нед каждого 2-го месяца.

## Прогноз

Прогноз ОИН благоприятный, при ХИН — определяется причиной, приведшей к нему. Описаны больные с исходом ОИН в ХПН.

Диспансерное наблюдение за больными, перенесшими ОИН, проводят в течение 2 лет. На этот срок противопоказаны профилактические прививки, введение  $\gamma$ -глобулина, нефротоксические препараты (особенно сульфаниламиды, аминокликозиды, анальгин, тетрациклины). Дают медицинское освобождение от занятий спортом. Диета по типу печеночного стола № 5. Анализы мочи делают ежемесячно и при любом интеркуррентном заболевании. Отсутствие изменений в моче и нормальная функция почек через 2 года (обследование в стационаре) — показание к снятию с учета. При ХИН

диспансерное наблюдение педиатра и нефролога, уролога продолжают до передачи ребенка во взрослую поликлинику и осуществляют по индивидуальному графику в зависимости от этиологии нефрита, активности процесса и функции почек.

## ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НЕФРОПАТИИ

Этим термином объединяют поражения почек, обусловленные тяжелыми нарушениями обмена веществ: первичные и вторичные гипероксалурии и гиперуратурии, при сахарном диабете, гипермагниемии и гипокалиемии, гиперкальциемиях различного генеза. Общим для дисметаболических нефропатий является преимущественное поражение интерстициальной ткани почек с отложением в ней солей и дальнейшим развитием клеточных инфильтратов, фиброза, нарушения трофики канальцев почек, очагами атрофии, дилатации и регенерации в них. Все дети с дисметаболическими нефропатиями имеют патологию желчных путей (дискинезии, холециститы).

### Оксалатная нефропатия

Это заболевание — следствие гипероксалурии. Она может быть первичной, в основе которой лежит нарушение обмена глицина (редкая наследственная ферментопатия с повышенным синтезом оксалатов из-за дефицита глиоксалат-аланиновой аминотрансферазы или D-глицератдегидрогеназы), или вторичной (наследуемая по полигенному типу семейная нестабильность мембран, на фоне которой провоцирующую роль играет дефицит витаминов B<sub>6</sub>, A, E, бактериальные токсины, фосфолипазы, гипоксия, гипероксия, гиперуратемия, гиперкальциемия, в частности, при гипервитаминозе D, операции на кишечнике — илеостомия и др.). Среди родственников детей с первичной гипероксалурией повышена частота желчнокаменной болезни, мочекаменной болезни, холецистопатий, гастродуоденитов, язвенной болезни.

### Клиническая картина

**Оксалоз.** Оба энзимных дефекта наследуются по аутосомно-рецессивному типу и при первом из них в моче обнаруживают много гликолата (до 100 мг при норме 15–16 мг в сутки), глиоксалатов и оксалатов, тогда как при втором — D-глицериновой кислоты (в норме ее нет) и оксалатов (при отсутствии повышенной экскреции гликолата и глиоксалатов). Суточное выделение оксалатов при оксалозах обоих вариантов превышает 200 мг (при норме не более 1 мг/кг в сутки). Клиническая картина идентичная:

уже в раннем возрасте возникают рецидивирующие боли в суставах и их припухлость, боли в животе (почечные колики), легочные поражения, обусловленные отложением оксалатов в перечисленных органах. Отеки и гипертензия не характерны.

Клинически наиболее важно поражение почек из-за развития ИН с последующим ПЕН, фиброзом и развитием ХПН. До развития (обычно в подростковом возрасте) ХПН оксалоз проявляется гематурией, лейкоцитурией, протеинурией, клиникой мочекаменной болезни (МКБ): почечные колики, гематурия, в моче кристаллы оксалата кальция, песок, небольшие камни. ХПН прогрессирует быстро. Осадок мочи при оксалурии насыщенного желтого цвета.

*Вторичные оксалатные нефропатии* типичны для состояний с повышенным всасыванием оксалатов (в норме всасывается лишь около 2% оксалатов пищи): резекция более 50 см подвздошной кишки; воспалительные заболевания кишечника; хронические панкреатит и болезни печени, желчных путей; анастомоз между тощей и подвздошной кишкой. Вероятно, при этих заболеваниях повышенное всасывание оксалатов обусловлено нарушениями утилизации жиров, когда свободные жирные кислоты в просвете кишечника связывают кальций, оставляя, таким образом, большое количество оксалатов для всасывания. В копрограмме типична стеаторея. В то же время, у больных повышен и синтез оксалатов из гликолата в печени.

Ю. Е. Вельтищев и Э. А. Юрьева полагают, что существует «*оксалатный диатез*», наследуемый полигенно и проявляющийся в основном в виде мультифакториально развивающейся оксалатной нефропатии.

В родословной таких детей отмечают наличие у родственников не только повышенной частоты БОМС, но и заболеваний желудочно-кишечного тракта, аллергозов, патологии сердца и сосудов, обменных нарушений. Маркерами «оксалатного диатеза» у детей являются фосфолипидурия, повышенная экскреция с мочой этаноламина и его конъюгатов с липидами, активация фосфолипазы С в моче, повышенное содержание в моче оксалатов (норма 1 мг/кг в сутки), фосфатов (норма 0,01–0,04 г/кг в сутки), снижение антикристаллообразующих свойств мочи и появление в моче значительных количеств водорастворимых липидов. Все это свидетельствует о нестабильности клеточных мембран нефрона, способствующей образованию повышенного количества оксалатов в почке.

Клиническую оксалатную нефропатию чаще выявляют у детей с атопическим диатезом и аллергическими заболеваниями, патологией желчевыводящих путей, вегетососудистыми дистониями, кариесом зубов. Характеризуется она рецидивирующими болями в животе, признаками ИН с уролитиазом или пиелонефритом: протеинурия, лейкоцитурия, гематурия,

оксалурия, бактериурия, рН мочи обычно сдвинута в основную сторону (7,0–8,4). У  $1/3$  детей имеется никтурия, гипотензия. В крови нередко выявляют гиперхолестеринемию, гипер- $\alpha_2$ -глобулинемию. Изменения в моче чаще выявляют случайно при плановых обследованиях. При рентгенологическом исследовании часты пиелоэктазии, другие признаки МКБ. Склонность к развитию ХПН не велика, но к МКБ — типична.

### Диагноз

Диагноз ставят на основании обнаружения вышеописанных клинико-лабораторных признаков (основной — повышение экскреции оксалатов с мочой более 1 мг/кг за сутки).

### Лечение

Повышенное потребление жидкости (400 мл/м<sup>2</sup>, то есть около 15 мл/кг массы тела каждые 6 ч) способствует уменьшению кристаллообразования и камнеобразования. Особенно полезно дать выпить на ночь 200–400 мл щелочной минеральной воды. Диету см. табл. 168.

*Медикаментозное лечение:* 2-недельные последовательные курсы витаминов E, B<sub>6</sub> (20–40 мг в сутки), A, жженой магнезии (окись магния по 0,1 г 2 раза в день внутрь), магурлита, цитратной смеси.

При сочетании оксалурии и стеатореи эффект оказывает курс лактата кальция и холестирамина в сочетании с ферментами поджелудочной железы.

При первичном оксалозе дозу пиридоксина рекомендуют повышать до 0,7 г в сутки.

### Уратная нефропатия

Среди родственников детей с первичной уратурией повышена частота мочекаменной болезни (МКБ), подагры, ожирения, артропатий, сахарного диабета 2-го типа. Классическими заболеваниями с наследственно обусловленным повышенным синтезом уратов являются подагра и синдром Леша—Найхена (оба заболевания наследуются по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу). Подагра обычно проявляется у детей в виде нервно-артритического диатеза (см. главу 3), а у взрослых — чаще артрита и МКБ. Однако даже при достоверной подагре у взрослых частота МКБ, по данным разных авторов, не превышает 25–35%. Кристаллы мочевой кислоты в моче образуются в кислой среде, но в щелочной среде интестиция мочевая кислота откладывается в виде урата натрия, способствуя развитию ИН, ПЕН.



Таблица 168

### Особенности диетотерапии больных с метаболическими нарушениями (Коровина Н. А. и соавт., 1999)

Разрешают	Ограничивают	Исключают
<b>Оксалурия</b>		
<p>Оксалурия развивается при наличии щавелевой кислоты в пищевых продуктах более 0,9 г/кг.</p> <p>Показаны брюссельская, белокочанная, цветная капуста, абрикосы, бананы, бабчевые, груши, виноград, тыква, огурцы, горох. Рекомендуют все виды круп. Периодически картофельно-капустная диета. Белый хлеб, растительное масло</p>	<p>Продукты, содержащие оксалаты от 1 до 0,3 г/кг:</p> <p>морковь, зеленая фасоль, цикорий, лук, помидоры, крепкий настой чая; продукты, содержащие много кальция; говядина, курица, заливное, печень, треска; продукты, содержащие большое количество витамина С — смородина, антоновские яблоки, редис</p>	<p>Продукты, содержащие оксалаты от 10 до 1 г/кг:</p> <p>какао, шоколад, свекла, сельдереи, шпинат, шавель, ревен, лист петрушки; экстрактивные вещества (бульоны)</p>
<b>Уратурия</b>		
<p>Молочные продукты в первую половину дня. Картофельно-капустная диета. Цветная и белокочанная капуста, крупы (гречневая, овсяная, пшенная), фрукты. Продукты, богатые магнием (курага, чернослив, морская капуста, пшеничные отруби). Хлеб пшеничный, ржаной из муки грубого помола. Нежирное мясо и рыбу 3 раза в неделю по 150 г старшим детям в отварном виде в первой половине дня. Отвар овса, ячменя</p>	<p>Продукты, содержащие пурины от 30 до 50 мг/100 г:</p> <p>горох, бобы, говядина, курица, кролик</p>	<p>Продукты, содержащие пурины от 50 мг/100 г:</p> <p>крепкий чай, какао, кофе, шоколад, сардины, печень животных, чечевица, свинина, субпродукты, жирная рыба; мясные и рыбные бульоны</p>
<b>Кальциурия</b>		
<p>Мясо и мясные продукты в первую половину дня, масло сливочное, скумбрия, окунь, судак, пшено, манная, перловая крупы, макароны, картофель, капуста, зеленый горошек, арбузы, абрикосы, вишня, яблоки, виноград, груши</p>	<p>Продукты, содержащие кальций от 50 до 100 мг/100 г:</p> <p>сметана, яйца, гречневая и овсяная крупы, горох, морковь, сельдь, сазан, ставрида, икра</p>	<p>Продукты, содержащие кальций более 100 мг/100 г:</p> <p>сыры, молоко, кефир, творог, фасоль, петрушка, лук зеленый, искусственные напитки, изготовленные с добавками соединений кальция</p>
<b>Фосфатурия</b>		
<p>Масло сливочное, растительное, рис, манная крупа, макароны, мука высшего и 1-го сорта, картофель, капуста, морковь, огурцы, свекла, томаты, абрикосы, арбуз, груши, слива, клубника, вишня</p>	<p>Продукты, содержащие фосфор от 50 до 200 мг/100 г:</p> <p>говядина, свинина, колбаса вареная, яйцо, крупа кукурузная, мука 2-го сорта, молоко, сметана; слабощелочные минеральные воды</p>	<p>Продукты, содержащие фосфор более 200 мг/100 г:</p> <p>сыр, творог, печень говяжья, мясо куриное, рыба, икра, фасоль, горох, шоколад, крупы овсяная, перловая, гречневая, пшенная; щелочные минеральные воды</p>
<b>Цистинурия</b>		
<p>Усиленный питьевой режим (детям старшего возраста до 2 л в сутки), особенно в вечерние часы и ночное время. Слабощелочные минеральные воды. Картофельно-капустная диета. Животный белок в первой половине дня</p>	—	<p>Творог, рыба, яйца, сыр, грибы</p>

механизма, которым можно было бы объяснить все случаи уролитиаза. Основными факторами риска камнеобразования являются:

- 1) диетические нарушения обмена веществ, ведущие к гиперкальциемии, гипероксалурии, гиперурикозурии;
- 2) инфекции мочевых путей;
- 3) застой мочи.

Однако два последних фактора не обязательны. В то же время, дефицит в моче ингибиторов камнеобразования, стойкие изменения рН, обусловленные указанными причинами, — существенные факторы риска МКБ.

Состав камней мочевых путей представлен в табл. 170.

*Таблица 170*

**Состав камней при МКБ у детей (Полинский М. С., 1987)**

Состав камней	США (340 больных)	Европа (315 больных)
Кальций	58%	37%
Струвит (инфекционные камни)	25%	54%
Цистин	6%	3%
Мочевая кислота	9%	2%
Другие	2%	4%

Кальциевые камни, как правило, оксалатные, реже состоят из фосфата кальция.

Наследственные аномалии обмена веществ со стойким повышением в крови уратов или кальция, оксалатов, ксантина, глицина обнаружены лишь у 10% больных МКБ. Уролитиаз — мультифакториальное заболевание, в основе которого лежит наследственное предрасположение, в большинстве случаев сводящееся, прежде всего, к тубулопатиям [Лопаткин Н. А., Яненко Э. К., 1995].

Способствуют гиперкальциемии (выделение за сутки более 4 мг/кг кальция): дистальный тубулярный ацидоз, длительное лечение мочегонными (фуросемид, гипотиазид), избыток коровьего молока в диете, длительная иммобилизация, гипервитаминоз D, экзогенный и эндогенный избыток глюкокортикоидов, тиреотоксикоз, гиперпаратиреозидизм, гипероксалурия (энтерогенная или наследственная), гиперурикозурия, гипоцитратурия. По сводным данным литературы, у 10–15% больных с кальциевыми камнями имеется гиперпаратиреоз, а если образование кальциевых камней рецидивирует — у 40–50% больных. Считают, что трипельфосфатные камни (фосфаты магния, аммония и кальция) свидетельствуют о важной роли инфекции в камнеобразовании.

## Патогенез

Органический матрикс камня состоит в основном из вещества А (гликопротеин с низкой массой 30 000–40 000), которое может выделяться из сопочков почки под влиянием токсинов бактерий, гипоксии почки, других причин. Другими идентифицированными активаторами кристаллизации являются урат натрия, брусит ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), мочевиная инфекция, изменяющаяся рН мочи, активизирующая уреазу. С другой стороны, перенасыщение канальцевой жидкости сверх предела ее стабильности и дефицит ингибиторов перенасыщения мочи (белок Тамма–Хорсфалля, уропонтин, нефрокальцин, пептид протромин F<sub>1</sub>, цитрат, магний, пирофосфат, гликозаминогликаны, дифосфонат, мелкие пептиды, мочевиная и рН раствора), кислая рН мочи способствуют выпадению кристаллов мочевиной кислоты, щелочная — фосфатов, карбонатов.

Повышенному выделению кальция с мочой (гиперкальциурии) способствуют: злоупотребление молоком и антацидами при лечении язвы желудка (молочно-щелочной синдром), длительное обездвиживание ребенка (при долгой иммобилизации кости теряют мукопротеины, которые и могут быть в моче центром кристаллизации для камня), гипервитаминоз D, гиперпаратиреоз (в том числе и вторичный, например при иммобилизации), дистальный почечный канальцевый ацидоз, саркоидоз, некоторые формы рака, болезнь Кушинга, интенсивная и длительная терапия глюкокортикоидами.

## Клиническая картина

Клиника МКБ у детей отличается от взрослых тем, что гораздо реже бывают типичные приступы почечных колик. У них чаще при уролитиазе в раннем возрасте отмечают отхождение мелких камней. При спазмах мочевыводящих путей малыши отвечают общим беспокойством, плачем, тошнотой, рвотой, подъемом температуры тела, ригидностью брюшной стенки, дизурией и реже макрогематурией. Чем старше ребенок, тем реже при отсутствии наслоения инфекции у больной МКБ имеются общие симптомы интоксикации, лихорадки, тем более четко он локализует боли (в пояснице, спине), но в то же время все чаще появляются периоды макрогематурии. В моче у больных МКБ почти всегда имеется микрогематурия, но может быть также лейкоцитурия, умеренная протеинурия и очень часто — кристаллы солей. У старших детей уже нередко встречается типичная картина почечной колики взрослых, как правило, возникающая внезапно во время или после физической нагрузки, ходьбы, бега, обильного приема жидкости. Острая боль распространяется на всю соответствующую половину живота, иррадирует в паховую область. Нередко возникают частые болезненные мочеиспускания, макрогематурия или императивные позывы

к мочеиспусканию с выделением мочи по каплям. Больные непрерывно меняют положение, пытаясь облегчить боль. При осмотре можно обнаружить напряжение мышц передней брюшной стенки, явления пареза кишечника, болезненность почки при пальпации, положительный симптом Пастернацкого. Почечная колика может сопровождаться тошнотой, рвотой, задержкой стула, олигурией.

МКБ — фактор застоя мочи, способствующий инфицированию мочевых путей, и у 60–70% больных имеется сопутствующий пиелонефрит.

Таким образом, для МКБ клинически характерны боль, гематурия, пиурия.

### Осложнения

Калькулезные пиелонефрит, гидронефроз, пионефроз, уросепсис.

### Диагноз

Большинство почечных камней состоит из солей кальция (фосфаты, оксалаты, карбонаты), которые хорошо видны на обзорных снимках почечной области. Если же камни рентгеногегативны (пропускают рентгеновские лучи), состоят преимущественно из мочевой кислоты, ксантина или цистина, то для их обнаружения делают внутривенную пиелографию. При этом на фоне контрастного вещества виден дефект заполнения, который соответствует величине и форме камня. Из дополнительных методов обследования при подозрении на мочекаменную болезнь прибегают к посевам мочи, по показаниям — к обзорному снимку почек и мочевыводящих путей, компьютерной томографии, почечной ангиографии при кораллоподобном уролитиазе, изотопной ренографии, сканированию почек. Ультразвуковое исследование (УЗИ) — ценнейший диагностический метод, позволяющий вести за пациентом динамическое наблюдение.

Всем больным желательно определить суточную экскрецию с мочой кальция, оксалатов, мочевой кислоты, фосфатов, провести анализ аминокислотного состава мочи. Различные кристаллы солей хорошо различают и в осадке мочи (рис. 92).

**Дифференцировать** МКБ следует от гломерулонефрита, IgA-нефropатии (в том числе при системных заболеваниях), опухоли почки, острого живота (аппендицит, печеночная колика, холецистит, панкреатит, перекрут кисты яичка и др.), межреберной невралгии, пиелонефрита, аномалий мочевой системы, туберкулеза почек, нарушений обмена, которые могли привести к уролитиазу.

МКБ как одну из форм *первичного гиперпаратиреоза* (ГПТ) описал еще в 1934 г. Ф. Олбрайт. Частота первичного ГПТ — 3 : 10 000 населения, но у детей до 10 лет его диагностируют очень редко. При первичном ГПТ, как

## КИСЛАЯ МОЧА



Мочевая кислота

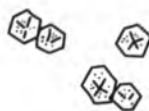
## ЩЕЛОЧНАЯ МОЧА

Трипельфосфаты  
(«крышки гроба»)Оксалат кальция  
(«конверт»)

Фосфат кальция



Аморфные ураты

Карбонат или оксалат кальция  
(«гантели»)Цистин  
(«шестиугольник»)

Мочекислый аммоний

**Рис. 92.** Типичные формы кристаллов различных солей.

правило, имеется аденома и редко (10–15%) лишь гиперплазия. МКБ при ГПТ, как правило, двухсторонняя, нередко сопровождается нефрокальцинозом, видимым рентгенологически. Типична также полиурия. Костными проявлениями ГПТ являются: системный остеопороз — «прозрачные» кости; образование кист в трубчатых костях; череп, «изъеденный молью»; патологические переломы. Как характерные симптомы ГПТ у детей описыва-

ют именно костные изменения, боль в ногах, искривление конечностей, костей таза, облысение, кариес, изменение зубной эмали, прекращение роста, гипертензию и неврологические явления, как следствие гиперкальциемии (адинамия, утомляемость, мышечная слабость, парезы, параличи, упорные рвоты, реже запоры). Возможны язвы желудка. Паратиреотоксический криз (боли в надчревьe, неукротимая рвота, резкая адинамия, олигурия с анурией) у детей бывает очень редко.

Диагноз ставят на основании обнаружения в крови гиперкальциемии (более 3 ммоль/л), гиперкальциурии (более 5 мг/кг за сутки), гипофосфатемии (менее 0,6 ммоль/л), повышенной активности щелочной фосфатазы и высокого уровня паратиреоидного гормона в крови.

### **Лечение**

Эффективная терапия может предотвратить формирование нового камня или увеличение уже имеющегося, а также облегчить освобождение от «песка», и все же единичный камень, не осложненный мочевиной инфекцией или нарушением оттока мочи, не требует каких-либо специальных лечебных мероприятий, кроме диетических рекомендаций.

При почечной колике показаны тепловые процедуры — ванна, грелка, а также назначение атропина или но-шпы, платифиллина с анальгетиками (баралгин, диклофенак натрия, морфина гидрохлорид), а при неэффективности их — новокаиновая анестезия семенного канатика или круглой маточной связки с обязательной госпитализацией в урологический стационар.

*Показаниями к операции при МКБ служат (по А. Я. Пытелю):*

- 1) сильные, часто повторяющиеся приступы почечной колики;
- 2) острый и хронический пиелонефрит, осложнившийся уролитиазом;
- 3) олигурия и анурия (обусловленные камнем);
- 4) большие камни мочеточника и камни, осложненные его стриктурой;
- 5) блокада почки, вызванная камнем, если спустя примерно неделю функция почки не восстанавливается;
- 6) неподвижные, не мигрирующие в течение трех месяцев камни мочеточника;
- 7) камни единственной почки;
- 8) гематурия, угрожающая жизни больного.

*Показанием к методам дистанционного дробления камней (литотрипсия) являются камни почек и мочеточников размером менее 25 мм в диаметре.*

*Диетическое лечение* направлено на то, чтобы концентрация солей в моче, из которых состоит камень, была минимальной. Концентрацию солей уменьшают путем увеличения диуреза до 2 л в день. Обязателен прием 1–2 стаканов жидкости перед сном. Рекомендуют пить воду. Подкисленные и сладкие жидкости повышают выделение кальция с мочой. Ограничивают употребления блюд, богатых этими солями (см. раздел «Лечение дисметаболических нефропатий»). При фосфатурии усиливать диурез не рекомендуется, так как повышается рН мочи (алкалоз), что способствует образованию фосфатных и карбонатных камней. Растворимость солей в моче зависит от ее реакции, поэтому следует рационально менять реакцию мочи.

В щелочной моче повышается растворимость мочевой кислоты, цисти-на и ксантина. В этих случаях нужно «ощелачивать» организм, делая мочу слабощелочной или нейтральной реакции путем назначения молочно-растительной диеты. Можно давать и ощелачивающие препараты в виде гидрокарбоната натрия по 2–3 г в день или цитрата натрия по 0,15 г в день. Полезны фруктовые соки, цитрусовые. При обилии в моче мочевой кислоты рекомендуется ежедневно употреблять сок двух лимонов. При кислой реакции мочи увеличивается растворимость фосфатов кальция, поэтому при щелочных мочевых камнях, фосфатурии рекомендуют смешанную диету (отварные мясные и рыбные блюда, каши, черный хлеб, сахар, мед, виноград, яблоки, груши) и из рациона исключают продукты, содержащие много кальция, молоко, яйца, бобы. С целью подкисления мочи применяют метионин, фосфорнокислый натрий.

При уратурии применяют щелочные *минеральные воды* (эссендуки № 4 и № 17, смирновская, славяновская, боржом), при оксалурии — слабоминерализованные воды (эссендуки № 20, нафтуся, саирме), при фосфатурии — воды, способствующие окислению мочи (доломитный нарзан, нафтуся, арзни). Чрезмерное употребление минеральных вод может ухудшить течение МКБ.

При лечении мочекаменной болезни назначают ряд *медикаментозных средств*, тормозящих рост камней и препятствующих рецидиву камнеобразования после операции. При уратных камнях с этой целью используют уродан, аллопуринол, микстуру Айзенберга: лимонной кислоты 40 г, цитрата натрия 60 г, цитрата калия 66 г, настойка померанцевого корня 6 г, сахарного сиропа 600 мл (по 1 чайной, десертной или столовой ложке 3 раза в день в течение 3–12 нед). Установлено снижение синтеза уратов при длительном приеме колхицина (0,5–2 мг в сутки), аллопуринола (10 мг/кг в сутки), оротата калия (20 мг/кг в сутки). Положительный эффект дают урикуретики: урикован — 1 таблетка в день, усидион — по 1 таблетке 4 раза в день в течение нед, а затем по 1 таблетке 2 раза в день. Показаны также

уролит-И — 1 ложка 3 раза в день после еды; магурлит — 1 порошок 3 раза, солимока, солуран. Больным с карбонатными и фосфатными кальциевыми камнями назначают препараты марены красильной. Экстракт марены красильной сухой, обладая диуретическим и спазмолитическими свойствами, окисляет мочу. При оксалатном литиазе применяют окись магния (0,15–0,2 г в день), витамин В<sub>6</sub> (0,05–0,1 г в день), марилин, сукцинамид, витамины А, Е. Однако минеральными водами, препаратами марены красильной, цистеналом и другими указанными выше препаратами можно лечить только больных с удовлетворительной функцией почек.

При нефролитиазе применяют также *фитотерапию*. Рекомендуют такой сбор: укропа (семена) 20 г, корня солодки 20 г, петрушки 20 г, чистотела 10 г, земляники 20 г, березового листа 10 г, шиповника 30 г. Все смешать и растереть. Заварить 1 столовую ложку сбора 300 мл кипятка и пить по 1–2 столовые ложки 4 раза в день.

Дети с нефролитиазом должны находиться под *диспансерным наблюдением* с контролем за анализами мочи до перехода во взрослую поликлинику. Санаторно-курортное лечение проводят в Железноводске, Ессентуках, Трускавце, Боржоми.

## Прогноз

Для жизни благоприятный.

## Профилактика

Изучение естественного течения МКБ у взрослых показало, что после первого обращения вероятность повторного возникновения камня прослеживается у 15% больных в течение 1 года, 40% — 5 лет и у 50% — 10 лет. Анализ частоты рецидивов камнеобразования необходим, чтобы планировать профилактические мероприятия. У части больных с мочекаменной болезнью не обнаруживают каких-либо метаболических нарушений, которыми можно было бы объяснить камнеобразование. Вероятно, у них нормальное содержание солей в моче, но повышена их кристаллизация. Эту ситуацию можно изменить, назначая тиазидовые диуретики (гидрохлортиазид в дозе 25–50 мг/сутки и др.), подщелачивающие средства (цитраты) и увеличивая потребление жидкости. Пациентам с гиперкальциурией особенно показано назначение тиазидовых диуретиков, что способствует снижению частоты рецидивов камнеобразования. Пациентам с гипоцитратемией рекомендуют назначать цитрат калия (при уровне сывороточного калия не менее 3,5 ммоль/л), что увеличивает содержание цитратов в моче.

Всем больным с угрозой камнеобразования необходимо увеличить потребление жидкости до 3 л в день.



Профилактические мероприятия для пациентов с гипероксалурией (содержание оксалатов в моче более 40 мг/сут или более 440 мкмоль/сут) и патологией кишечника включают ограничение в диете продуктов с большим содержанием оксалатов и жира. При первичной гипероксалурии рекомендуют назначение пиридоксина в дозе от 5 до 500 мг/сут.

Пациентам с гиперуратурией (ураты в моче более 750–800 мг/сут или более 4–5 ммоль/сут) необходимо уменьшать в диете содержание мяса, рыбы, домашней птицы, шоколада. Если диетические мероприятия не приносят эффекта, рекомендуют прием аллопуринола в дозе 10–20 мг/кг каждое утро после еды. При применении препарата суточное количество потребляемой жидкости должно быть не менее 2 л (под контролем диуреза). Рекомендуют также повышение объема потребляемой жидкости и прием через рот, назначение препаратов, оказывающих подщелачивающее действие (цитрат калия в дозе от 40 до 80 ммоль/сутки в 2 или 3 приема), для поддержания рН мочи в диапазоне 6 и 6,5 ед. Камнеобразование при хронической мочевой инфекции является показанием для продолжительной противорецидивной терапии.

## ПИЕЛОНЕФРИТ (ПЕН)

ПЕН — микробно-воспалительное заболевание почек с поражением чашечно-лоханочной системы, интерстициальной ткани паренхимы почек и канальцев. В неонатальный период ПЕН чаще встречается у мальчиков, поскольку у них большая частота пороков развития почек и мочевыводящих путей. В последующие возрастные периоды повышается частота этой патологии у девочек: в возрасте 1–5 лет 0,03–2%, соответственно, и до 5% — у девушек старше 10 лет. По данным разных авторов, ПЕН обнаруживают у 2–3% взрослых (на аутопсийном материале морфологические признаки ИН и ПЕН выявляют у 15% взрослых), в 50–70% случаев болезнь начинается в раннем детстве. В дальнейшей жизни может быть длительная клиническая ремиссия (рис. 93).

### Этиология

Бактериями, вызывающими ПЕН, являются, как правило, комменсалы кишечника, то есть микробы, обитающие в кишечнике здоровых лиц: кишечная палочка, протей, энтерококки, клебсиеллы, реже золотистый или кожный стафилококки, палочка сине-зеленого гноя. Чаще всего из мочи выделяют кишечную палочку и протей, но особых уропатогенных разновидностей (*E. coli* O-6, O-2, O-4, O-75, O-1 серотипов по O-антигенам, 1 и 2 — по K-антигенам; *proteus* чаще вида *rettgeri*, а также *mirabilis*). При хроническом пиелонефрите у детей в последнее десятилетие чаще стали высевать из мочи энтеробактеры, клебсиеллы, эпидермальные стафилококки, грибы рода *Candida*.

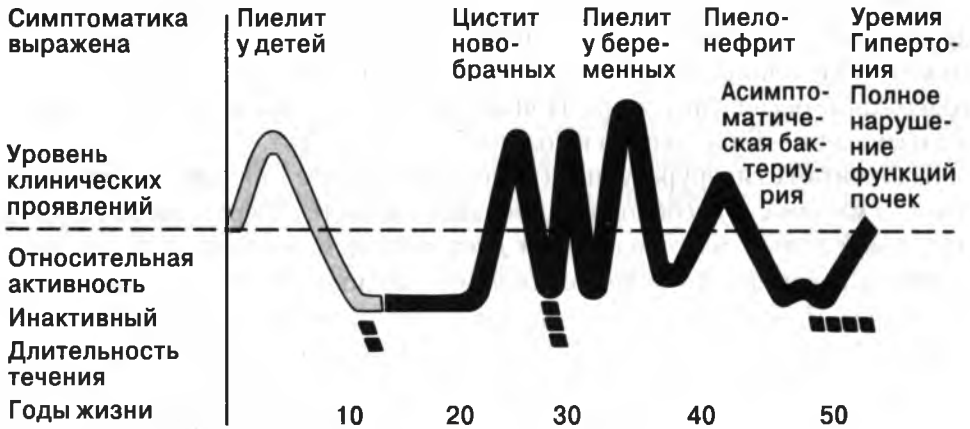


Рис. 93. Кривая естественного течения пиелонефрита (З. Виктор).

В персистенции бактериальных антигенов в почках определенную роль играют вирусы, микоплазмы (*urealyticum*, *genitalium*, возможно, *hominis*), хламидии, вызывающие также и уретрит.

Одним из важнейших предрасполагающих факторов к возникновению ПЕН являются хронические заболевания почек, и прежде всего, ПЕН у других членов семьи, особенно у матери (в частности, ПЕН во время беременности). Л. С. Лозовская показала, что примерно у 50% больных ПЕН из крови и мочи можно выделить определенные виды вируса Коксаки В (у детей без ПЕН в 5–10 раз реже). Примерно у 50% новорожденных от матерей с ПЕН, имеющих вирус Коксаки В, можно уже из пуповинной крови выявить тот же вариант вируса. При катамнестическом обследовании у подавляющего большинства таких детей развивался в дальнейшем бактериальный ПЕН. Несомненна роль наследственных факторов в патогенезе ХПЕН. В частности, ПЕН может быть проявлением ксантоматоза, наследственных аномалий обмена веществ и тубулопатий с повышенным выделением с мочой цистина, щавелевой кислоты и ее солей, мочевой кислоты, фосфатов, продуктов обмена триптофана, почечного тубулярного ацидоза. Наследственные дефекты иммунитета, фетопатии, приведшие к почечному дизэмбриогенезу, — все это факторы, предрасполагающие к возникновению пиелонефрита.

## Патогенез

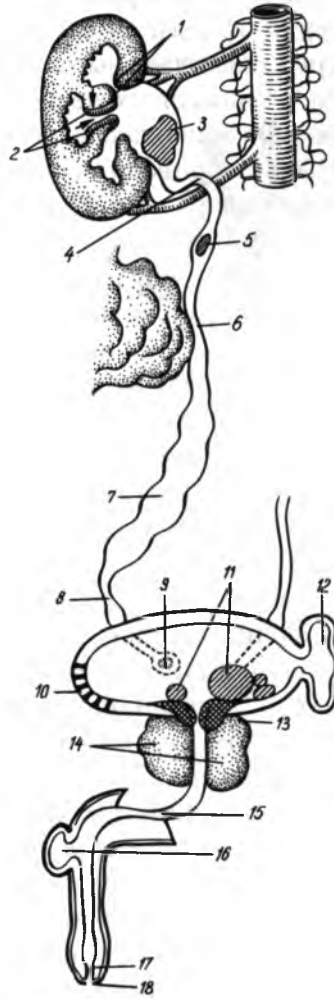
Подавляющее большинство уропатогенных грамотрицательных бактерий имеет своеобразные реснички белковой природы — Р-фимбрии, которые и определяют возможность бактерий успешно прикрепляться к клеткам мочевых путей. Рецепторами для Р-фимбрий являются гликофинголипиды уроэпителия. К-антигены бактерий препятствуют опсонизации и фаго-

цитозу, а О-антигены, являющиеся бактериальным липополисахаридом, определяют их эндотоксический эффект. Эндотоксин (липополисахарид А) грамотрицательных бактерий оказывает выраженное влияние на гладкую мускулатуру мочевых путей, снижает их перистальтическую активность, вплоть до ее полной блокады, функциональной обструкции.

Эти нарушения уродинамики приводят к повышению внутрилоханочного и внутримочеточникового давления, возникновению пиелотубулярного рефлюкса. Адгезия бактерий к уроэпителию препятствует механическому вымыванию их из мочевых путей, а эндотоксический эффект, ведущий к нарушению уродинамики, облегчает ретроградное продвижение бактерий по мочевым путям. Кроме того, протеи выделяют  $\alpha$ -уреазу, и образующийся под ее влиянием аммиак может вызывать некроз почечной ткани. В течение заболевания, как правило, происходит смена штамма или даже вида возбудителя; нередко повторные обострения уже вызывает смешанная бактериальная флора (в 20–25% случаев при хроническом течении ПЕН). Запоры и другая патология желудочно-кишечного тракта, сопровождающаяся дисбактериозом, — нередкие спутники ПЕН у ребенка (вероятно, и «поставщики» бактериальной флоры). Отсюда ряд авторов делает вывод, что основной путь проникновения уропатогенных штаммов бактерий — лимфогенный, а источником их является кишечник.

По данным современных исследований, у подавляющего большинства больных ПЕН имеются нарушения уродинамики, то есть затруднения или нарушения естественного тока мочи. При этом считают, что нарушения уродинамики предшествуют возникновению ПЕН, только при их наличии и может возникнуть ПЕН. Именно восходящий (уриногенный) путь инфицирования и является ведущим в попадании возбудителя сначала в лоханки, затем в канальцы, интерстиций почки. Объяснение, каким образом при постоянном токе мочи вниз микробы попадают в почку, дает учение о рефлюксах (рефлюкс — обратное течение).

*Рефлюксы* представляют собой патологическое явление (хотя могут наблюдаться достаточно часто и у здоровых детей раннего возраста без патологии почек), возникающее в результате анатомических дефектов, препятствующих току мочи (их описано около 100, и некоторые из них приведены на рис. 94), или нарушения нервной регуляции тонуса мускулатуры разных отделов мочевыводящей системы (чаще в нижних ее отделах). У детей младше 10 лет от 30 до 50% эпизодов обострений ПЕН связано с рефлюксом. Различают пузырно-мочеточниковый и лоханочно-почечный рефлюксы. Последний, в свою очередь, делят на пиелотубулярный и форникальный рефлюксы (разрыв свода чашечки). В восходящем инфицировании почки придают основное значение пузырно-мочеточниковому рефлюксу — везикоуретеральному рефлюксу (ВУР).

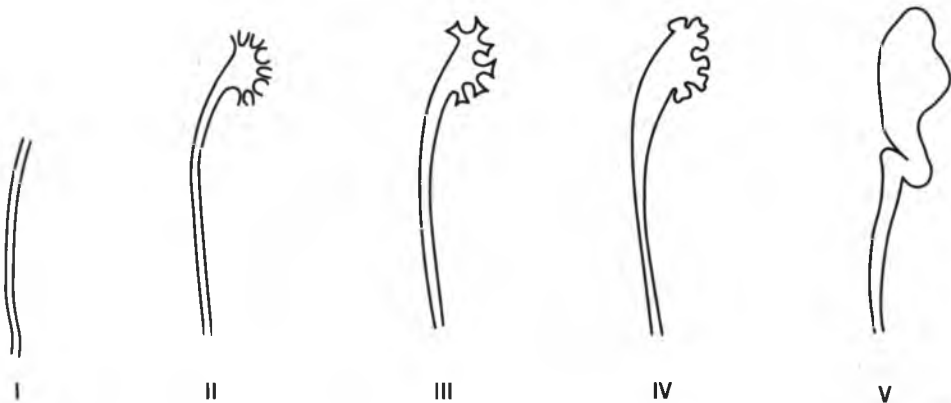


**Рис. 94.** Причины уростаза (Н. Е. Савченко и др.).

- |                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| 1 — дискинезия перешейка чашечки;     | 10 — мионейрогенная атония мочевого пузыря;                  |
| 2 — сужение перешейка чашечки;        | 11 — камни мочевого пузыря;                                  |
| 3 — камень лоханки;                   | 12 — дивертикул мочевого пузыря;                             |
| 4 — добавочный сосуд;                 | 13 — склероз шейки мочевого пузыря;                          |
| 5 — камень мочеточника;               | 14 — врожденные заболевания предстательной железы;           |
| 6 — опухоль, сдавливающая мочеточник; | 15 — стриктура мочеиспускательного канала;                   |
| 7 — ахалазия мочеточника;             | 16 — дивертикул мочеиспускательного канала;                  |
| 8 — стриктура мочеточника;            | 17 — сужение наружного отверстия мочеиспускательного канала; |
| 9 — уретероцеле;                      | 18 — фимоз.  |

Согласно Международной классификации, различают 5 степеней ВУР:

- I степень — контраст при цистографии попал только в мочеточник;
- II степень — контраст заполнил внешне неизмененные мочеточник, лоханку и чашечки;
- III степень — от легкого до умеренного расширения и (или) поворот мочеточника, умеренное расширение лоханки; сглаженный (притупленный) рисунок чашечек;
- IV степень — выраженное расширение и (или) поворот мочеточника, лоханок, чашечек; полное исчезновение острых углов в рисунке чашечек, но сохранение впечатления при этом папиллярного рисунка большинства чашечек;
- V степень — очень большое расширение и поворот мочеточника (мегауретер) и лоханок, чашечек; рисунок чашечек теряет черты сосочкового (рис. 95).



**Рис. 95.** Пять степеней пузырно-мочеточникового рефлюкса. Пояснения в тексте.

По мнению ряда авторов, описанный рисунок чашечек при IV–V степенях ВУР свидетельствует о лоханочно-почечных рефлюксах и является фактором высокого риска развития рубцовых изменений в почке.

ВУР может быть обусловлен:

- 1) анатомическими дефектами (дивертикул или удвоение уретера; эктопия мочеточника; короткая внутримышечная, то есть в стенке мочевого пузыря, часть уретера — в норме отношение ее длины к диаметру уретера 4–5 : 1, а при ВУР–1,5 : 1; патология мышц и нервных оконча-

ний в области треугольника Лъето — треугольник между отверстиями мочеточников и мочеиспускательным каналом, и др.);

2) циститом;

3) нарушениями нервной регуляции мышечной стенки и сфинктерного аппарата мочевого пузыря, приводящими к функциональным расстройствам, называемым «нейрогенный мочевой пузырь» (НМП). ВУР может быть и наследственного, врожденного генеза.

Основным осложнением ВУР является *рефлюкс-нефропатия*, характеризующаяся образованием фокального склероза, стойким нарушением тубуло-интерстициальных функций, постоянной протеинурией, снижением гломерулярной фильтрации, развитием артериальной гипертензии, создавая группу высокого риска по формированию ХПН. Дж. Леви замечает, что только возникшая у детей до 5 лет рефлюкс-нефропатия может привести к появлению рубцов в почке.

При многолетнем наблюдении за детьми (7–15 лет) ВУР прекращается (исчезает) при I степени в 89% случаев, II степени — в 86%, III степени — в 83%, а IV и V степени — лишь в 41% случаев. Тяжелый ВУР у плода может привести к большим потерям паренхимы почки и к почечной недостаточности уже в периоде новорожденности. У новорожденных ВУР ассоциируют с высокой частотой инфекции мочевых путей и последующего ПЕН. Инфекции мочевых путей могут приводить к транзиторному ВУР. Считают, что  $\frac{1}{3}$  детей с бессимптомной бактериурией (1–2% девочек и 0,05% мальчиков в школьном возрасте) имеют ВУР. Пациентам с IV–V степенью двухстороннего рефлюкса показано оперативное вмешательство, направленное на восстановление оттока мочи. Больные с I–III степенью и некоторые больные с IV степенью должны получать противорецидивное лечение с ежегодным исследованием (цистография) до исчезновения рефлюкса. Если рефлюкс не проходит до 5–6-летнего или подросткового возраста, пациентов нужно направлять к урологу для углубленного обследования и возможного оперативного лечения.

Термин *НМП* объединяет разнообразные формы нарушений резервуарной и эвакуаторной функций мочевого пузыря, развивающиеся вследствие поражений нервной системы на разных уровнях (от коры головного мозга до интрамурального аппарата). Наиболее тяжелые формы НМП с ВУР III–V степеней бывают при миелодисплазиях (некоторые авторы указывают, что у  $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$  таких больных имеются спинномозговые грыжи), травмах (в том числе родовой спинальной травме), опухолях, воспалительно-дегенеративных заболеваниях спинного мозга, патологии внеспинальных проводящих путей. Согласно В. М. Державину, наиболее частой формой НМП у детей является незаторможенный *гиперрефлекторный*, когда в ответ на поступление мочи детрузор (мышечная стенка мочевого пузыря) реагиру-

ет не дилатацией, а ритмическим незаторможенным сокращением с большими колебаниями давлений. Клинически у таких детей отмечают поллакиурию, усиление позывов на мочеиспускание. При втором варианте НМП — *гипорефлекторном* — отмечают редкие мочеиспускания, большой объем мочи за мочеиспускание, возможно недержание мочи по типу *ischuria paradoxa* (парадоксальное недержание, характеризующееся выделением мочи по каплям при переполненном мочевом пузыре). В табл. 171 указаны основные дифференциально-диагностические различия двух вариантов НМП.

Таблица 171

### Дифференциально-диагностические критерии различных форм нейрогенного мочевого пузыря (А. В. Папаян и Д. В. Марушкин, 1997)

Признак	Гиперрефлексия	Гипорефлексия
Тонус мочевого пузыря	Повышен	Снижен
Частота мочеиспусканий	Часто, мелкими порциями	Снижена
Характер позыва на мочеиспускание	Усиление, императивные позывы	Ослаблен или отсутствует
Характер акта мочеиспускания	Стремительный	Медленный, возможно в несколько порций
Объем мочевого пузыря	Уменьшен	Увеличен
Остаточная моча	Отсутствует	Имеется
Осложнения	Чаще отсутствуют	Часто присоединяются инфекции мочевых путей

Вторым условием возникновения ПЕН (первое — нарушение уродинамии) является *повреждение интерстициальной ткани почек*, ИН. Причинами его могут быть вирусные и микоплазменные инфекции (например, внутриутробные Коксаки В, микоплазменная, цитомегалия и др.), лекарственные поражения (например, гипервитаминоз D), дисметаболическая нефропатия, ксантоматоз и др. При тщательном исследовании В. М. Державин и соавт. обнаружили у 15–20% детей с хроническим ПЕН (ХПЕН) врожденные дисплазии почек, а у 12% — недоразвитие сосудистого русла почек.

В результате перечисленных обструктивных нарушений, сформировавшегося ВУР, поражений интерстиция почек в них создается «*locus minoris resistentiae*», и при развитии бактериемии и бактериурии на фоне ослабленной реактивности организма либо возникает, либо обостряется ПЕН.

Причиной *бактериурии* и бактериемии могут быть интеркуррентные заболевания половых органов (вульвиты, вульвовагиниты и др.), кариес зубов, хронический холецистит, колит, хронический тонзиллит и др. Клинический опыт свидетельствует о высокой частоте патологии желудочно-кишечного тракта у больных ПЕН.

В настоящее время считают, что в патогенезе ХПЕН у ряда больных определенная роль принадлежит *аутоаллергии*. На это указывает наличие у них положительных реакций, свидетельствующих о развитии реакции гиперчувствительности замедленного типа к возбудителю, выделенному из мочи (реакции лейкоцитоллиза, бласттрансформации, торможения миграции макрофагов и др.), обнаружение в крови антител к белку Гэмма–Хорсфелла.

Таким образом, в патогенезе ПЕН играют роль следующие факторы:

- 1) нарушения уродинамики — наличие аномалии мочевых путей, ВУР, приводящих к задержке мочи;
- 2) бактериурия, развивающаяся как при остром заболевании, так и вследствие присутствия хронического очага инфекции (чаще в желудочно-кишечном тракте при дисбактериозе или наружных гениталиях) или прорыв бактерий через мезентериальные лимфоузлы;
- 3) предшествующее поражение интерстициальной ткани почки (вследствие метаболической нефропатии, перенесенных вирусных заболеваний, злоупотребления некоторыми лекарствами, гипервитаминоза D и др.);
- 4) нарушения иммунологической реактивности организма: снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и завершенности фагоцитоза, дефицит общего количества Т-клеток, но при увеличении Т-супрессоров. При ОПЕН у 90% больных в моче выявляют бактерии, покрытые антителами, тогда как при ХПЕН — лишь у 10%.

При ПЕН, вследствие неравномерного проникновения бактерий, патологический процесс в почках не носит диффузного характера и даже может быть односторонним. Восходящая инфекция и интерстициальное воспаление повреждают в первую очередь мозговой слой почки, то есть ту часть, которая включает собирательные трубочки и часть дистальных канальцев. Гибель этих отрезков нефрона нарушает функциональное состояние и тех отделов канальцев, которые располагаются в корковом слое почки. Воспалительный процесс, переходя на корковый слой, вторично уже нарушает функцию клубочков, и тогда по прошествии лет может развиваться почечная недостаточность.

### **Классификация**

Различают следующие формы ПЕН *по патогенезу*:

- 1) первичный;
- 2) вторичный:
  - а) обструктивный;
  - б) необструктивный;



*по течению:*

- 1) острый,
- 2) хронический:

*по периоду:*

- 1) активная и неактивная стадии;

*по функции почек:*

- 1) без нарушения функции почек;
- 2) с нарушением функции почек;
- 3) ХПН.

*Первичный ПЕН* — микробновоспалительный процесс в почечной паренхиме, когда при использовании современных методов исследования не удается выявить факторы и условия, способствующие фиксации микробов и развитию воспаления в тубулоинтерстициальной ткани почек.

*Вторичный обструктивный ПЕН* — микробновоспалительный процесс, развивающийся при наличии органических (врожденных, наследственных или приобретенных) или функциональных (нейрогенный мочевой пузырь с везико-уретеральным рефлюксом) нарушений уродинамики.

*Вторичный необструктивный ПЕН* — микробновоспалительный процесс в почечной ткани, возникающий на фоне повреждения интерстиция паренхимы почек при обменных нарушениях (оксалурии, уратурии, фосфатурии, цистинурии и т. д.), дизэмбриогенезе почки как наследственного, так и врожденного характера при внутриутробных вирусных инфекциях и др., врожденных при приобретенных иммунодефицитных состояниях, эндокринных заболеваниях.

*Хронический пиелонефрит* диагностируют в тех случаях, когда клинические и (или) лабораторные признаки ПЕН наблюдаются у ребенка более 1 года. В диагнозе обязательно следует указать наличие и характер патологии верхних и нижних отделов мочевых путей, ВУР и его степень.

### **Клиническая картина**

Клиническая картина острого пиелонефрита (ОПЕН) у детей школьного возраста в типичном случае характеризуется:

- 1) болевым синдромом (боли в пояснице или в животе);
- 2) дизурическими расстройствами (императивные позывы, поллакиурия, болезненность или ощущение жжения, зуда при мочеиспускании, никтурия, энурез);

3) симптомами интоксикации (повышение температуры с ознобом, головная боль, вялость, слабость, плохой аппетит, бледность с легким желтушным оттенком и др.).

Боль в пояснице не острая, скорее это чувство напряжения и натяжения. Боль заметно усиливается при резкой перемене положения тела, наклоне, прыжке, уменьшается при согревании области поясницы. Интенсивность боли определяется выраженностью отека почки и нарушений уродинамики. Внезапно возникающая острая боль с подъемом температуры тела характерна для ВУР.

В то же время болевой синдром нередко слабо выражен и выявляется лишь при пальпации живота и поколачивании по пояснице в области проекции почек, что обычно упрощенно расценивают как положительный симптом Пастернацкого. Отеков у больных, как правило, нет, артериальное давление нормальное, диурез несколько увеличен. Моча часто бывает мутной, с неприятным запахом.

При обследовании можно обнаружить болезненность на стороне поражения при пальпации по ходу мочеточников, в области почек, в углу между позвоночным столбом и последним ребром, при поколачивании по поясничной области.

При анализах мочи отмечают минимальную протеинурию (менее 0,6 г/м<sup>2</sup>/сут, а отношение белок/креатинин в моче менее 0,6), нейтрофильную лейкоцитурию, микрогематурию (у 25–30% больных), большое количество клеточного эпителия и иногда солей. Суточный диурез несколько увеличен. Относительная плотность мочи нормальная или несколько сниженная. Реакция мочи может быть как щелочной, так и кислой (чаще). Цилиндрурии у большинства больных нет, так как у них отсутствует одно из важных условий образования цилиндров — уменьшение диуреза.

В крови обнаруживают лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево, увеличенную СОЭ.

*У детей раннего возраста* в клинической картине ОПЕН доминируют общие симптомы: вялость или беспокойство, анорексия, лихорадка, похудание, рвота, запор или диспепсия, иногда желтуха, судороги, менингеальные симптомы. Дизурические явления могут быть выражены нерезко. У грудных детей при ОПЕН имеется выраженная склонность к генерализации инфекции, быстрому развитию нарушений водно-солевого обмена с эксикозом, ацидозом, диареей, расстройству функции не только почек, но и печени, надпочечников, ЦНС с последующим появлением признаков тяжелой интоксикации и глубокого обезвоживания, коллапса. Клиническая картина напоминает сепсис.

В то же время при ХПЕН у детей раннего возраста могут отмечаться только такие общие симптомы, как снижение аппетита, недостаточное увеличение массы тела, роста, отставание психомоторного развития, субфебрилитет.

По этим причинам у детей раннего возраста с лихорадкой при всяком неясном заболевании необходимо подозревать пиелонефрит и производить анализ мочи. Жалобы на крик во время мочеиспускания, появление мутной мочи и дурно пахнущей мочи должны усилить это подозрение. Отсутствие в однократном анализе мочи лейкоцитурии не исключает пиелонефрит, и решение о диагнозе рекомендуют основывать на клинических данных, повторных анализах и посевах мочи.

У детей старшего возраста в клинической картине ХПЕН также могут преобладать признаки интоксикации: апатия, вялость, головные боли, плохой аппетит, расстройство питания, повышенная утомляемость, субфебрильная температура тела, неопределенной локализации боли в животе, реже боли в пояснице при минимально выраженных дизурических расстройствах или даже их отсутствии. У  $1/3$  больных все же имеется дизурия, а при обструктивном процессе иногда и недержание мочи. ПЕН может протекать клинически бессимптомно, с минимальными изменениями в моче.

Особенности клинической картины ПЕН у детей разного возраста представлены в табл. 172.

У большинства больных ПЕН имеются хронические очаги инфекции: хронический тонзиллит или аденоидит, кариес зубов, хронический холецистит, вульвовагинит и др.

При обследовании большого числа детей с ПЕН А. Л. Ческис обнаружил хронический цистит (по данным цистоскопии и морфологического изучения стенки мочевого пузыря) с одинаковой частотой (92%) как при обструктивных, так и при необструктивных формах пиелонефрита.

В. М. Державин у 41,2% из 360 детей с пиелонефритом в возрасте 3–15 лет диагностировал нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря, а также врожденный или приобретенный нейрогенный мочевой пузырь, склероз шейки мочевого пузыря с инфравезикальной обструкцией, эктопию пузырно-мочеточникового соустья. Напомним, что ВУР считают ответственным за 70–75% случаев пиелонефрита у детей.

## Осложнения

*Апостематозный нефрит* (множество абсцессов в почках), протекающий у детей как острейшее септического характера заболевание с высокой, чаще гектической, температурой тела, выраженной интоксикацией и тяжелым общим состоянием (рвота, тошнота, сухость кожных покровов, судороги, обезвоживание). Диагноз ставят при УЗИ почек.

### Клиническая картина пиелонефрита у детей раннего и старшего возраста (Коровина Н. А. и соавт., 1999)

Признаки	Дети первого года жизни	Дети старшего возраста
Пол	Половых различий нет	Чаще девочки
Дебют заболевания	Преобладание симптомов общеинфекционного характера над «местными»	Сочетание симптомов общеинфекционного характера и «местных» (боли в пояснице, животе, дизурия и т. д.)
Симптомы интоксикации	Выражены, вплоть до нейротоксикоза	Зависят от характера течения ПЕН, возраста, наличия обструкции
Менингеальные симптомы	Возможны	Крайне редко
Лихорадка	Фебрильная (в дебюте), реже субфебрильная. Возможны «беспричинные» подъемы температуры тела	Фебрильная, субфебрильная, часто «беспричинные» подъемы температуры тела
Срыгивания, рвоты	Частые срыгивания, возможна рвота	Рвота при выраженной интоксикации
Цвет кожных покровов	Бледно-серый колорит кожи (при выраженной интоксикации), периорбитальный цианоз, возможна субиктеричность	Бледность кожных покровов, периорбитальные тени; симптомы зависят от выраженности синдрома эндогенной интоксикации; при тяжелом течении сероватый оттенок кожных покровов
Аппетит	Слабое сосание, возможен полный отказ от еды	Чаще снижен
Вес	Отсутствие прибавок массы тела, развитие гипотрофии	Снижение массы тела при тяжелом течении ПЕН
Боли в животе, поясничной области	Эквивалент боли – беспокойство	Боли в пояснице, околопупочной области, иногда иррадиация по ходу мочеточников
Нарушение мочеиспускания	Учащенное или редкое, вплоть до острой задержки мочи	Недержание мочи, редкое или учащенное, безболезненное
Кишечный синдром	Нередко, чаще в дебюте заболевания	Редко
Вульвит, вульвовагинит	Часто, иногда синехии	Нередко
Баланит, баланопостит	Часто	Редко
Гепатолиенальный синдром	У 1/3 детей	Редко
Тахикардия	Характерна при интоксикации	Соответствует температурной реакции

*Карбункул почки* протекает как острое заболевание с лихорадкой и интоксикацией, выраженной болевой симптоматикой на стороне поражения.

При *паранефрите* (воспаление околопочечной клетчатки) ведущим симптомом тоже является боль в поясничной области; в дальнейшем появляются лейкоциты в моче. Может быть также высокая лихорадка, иногда гектического типа. Обнаруживают положительный симптом поколачивания по пояснице (Гольдфлама—Пастернацкого). Ребенок иногда принима-

ет вынужденное положение с согнутой в тазобедренном суставе ногой без ограничения подвижности в этом суставе. Это положение вызывается контрактурой поясничной мышцы в результате раздражения ее воспалительным процессом. Если ребенка поставить на ноги и смотреть на его спину, то можно заметить искривление позвоночника из-за сжатия больной области. Диагноз ставят при УЗИ почек. При рентгеноскопии на пораженной стороне может быть видно ограничение подвижности края легкого и отсутствие смещения почки при дыхании. В дальнейшем может появиться припухлость в поясничной области, чего не бывает при пиелонефрите. *Некроз почечных сосочков*, проявляющийся кровотечением — макрогематурией (иногда с отхождением секвестров почечной ткани), может быть следствием поражения артерий синуса почки (артериальный педункулит).

Указанные осложнения ОПЕН у детей развиваются значительно реже, чем у взрослых. Осложнениями ХПЕН могут быть, помимо указанных выше состояний, МКБ, *нефрогенная гипертензия*, ХПН вследствие вторично-сморщенной почки.

### Диагноз и дифференциальный диагноз

При остром течении заболевания или обострении ХПЕН диагноз не представляет больших трудностей. Необходимо провести следующий комплекс обследований (особенно тщательным обследование должно быть при малосимптомном течении заболевания).

1. Анализы мочи в динамике (1 раз в 7–10 дней). Для пиелонефрита характерны: лейкоцитурия и бактериурия; гематурия — не характерна, но у отдельных пациентов возможна микрогематурия.
2. Посевы мочи (не менее 3 раз; можно производить посев из «средней струи», так как катетеризация мочевого пузыря может способствовать рефлюксу и инфицированию мочевыводящих путей) с определением чувствительности выделенного микроба к антибиотикам. Обычные посевы мочи малоинформативны из-за частого загрязнения флорой половых органов. Поэтому важно обмывать наружные половые органы (в том числе и у мальчиков с необрезанной крайней плотью) теплой водой с мылом стерильными тампонами. Девочек подмывают спереди назад. Мочу для посева собирают в целлофановый мешочек или стерильную баночку «из средней струи». Положительный результат посева мочи считают «золотым стандартом», подтверждающим диагноз мочевого инфекции. Положительным рекомендуют считать анализ свежевыделенной мочи с наличием более 5 лейкоцитов в поле зрения и любого количества бактерий в моче при окраске их по Граму. В моче здорового человека, собранной при свободном мочеиспускании, может содержаться (ОМЧ — общее микробное чис-

ло) не более  $10^5$  бактерий в 1 мл. Для диагностики бактериурии также применяют «нитритный тест» и пробу с тетрафенилтетразолам хлоридом (ТТХ-тест). Эти тесты дают положительный результат, если число бактерий в 1 мл мочи более  $10^5$ .

3. Определение функционального состояния почек с помощью:

- а) оценки удельного веса (плотности мочи) в серии общих анализов и пробе Зимницкого (при поражении большого количества канальцев может быть снижена концентрационная функция почек, гипозостенурия);
- б) пробы Реберга — клубочковая фильтрация нарушается лишь при тяжелом поражении почек; уменьшение реабсорбции наступает раньше, чем фильтрации;
- в) желательно (в специализированных клиниках обязательно) исследование показателей, характеризующих функцию дистальных и проксимальных канальцев (определение рН мочи, экскреции аммония, титруемых кислот и бикарбонатов мочи, кальциурии, фосфатурии, КОС крови), петли Генле (осмотическая концентрация, плотность мочи), протеинурии.

4. *Биохимический анализ крови.* Для оценки активности воспалительного процесса определяют уровни острофазовых белков (С-реактивный протеин, фибриноген и др.) и сиаловых кислот, протеинограмму. При подозрении на нарушение функции почек оценивают уровни мочевины, креатинина и электролитов крови.

5. *Клинический анализ крови* 1 раз в 7–10 дней также позволяет судить об активности воспалительного процесса в почках.

6. *УЗИ почек и мочевыводящей системы* позволяет оценить наличие или отсутствие органа, размеры почек и лоханок, объем и размер мочевого пузыря, состояние паренхимы почек, существование кист, апостематозных участков в паренхиме, камней, нефрокальциноза и пороков органа, косвенных признаков ВУР, инородного тела в мочевом пузыре. В то же время необходимо отметить, что УЗИ не может решить все диагностические проблемы. Так, нормальная картина УЗИ не исключает ВУР.

7. *Рентгенологические и другие исследования* мочевыводящих путей оптимально проводить через 1,5–2 мес после ликвидации обострения инфекции.

*Микционную цистографию* проводят с целью диагностики ВУР (активного и пассивного), уретероцеле, атонии, дивертикула мочевого пузыря и др. и состояния мочевого пузыря. Цистографию необходимо проводить в обязательном порядке новорожденным и мальчикам до 2 лет при первом эпизоде инфекции мочевыводящих путей,

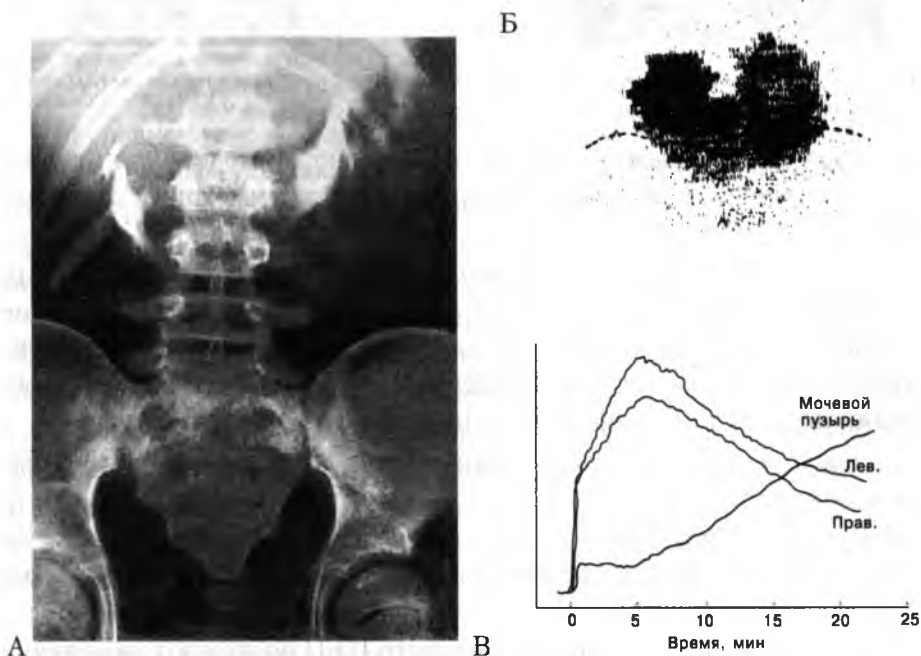
детям старше 2 лет и девочкам младшего и среднего школьного возраста после 2-го эпизода цистита, всем детям с пиелонефритом.

*Обзорная рентгенография брюшной полости* позволяет определить место расположения почек, их размеры и контуры, тени конкрементов в почке и по ходу мочевыводящих путей, установить анатомическую структуру костной системы.

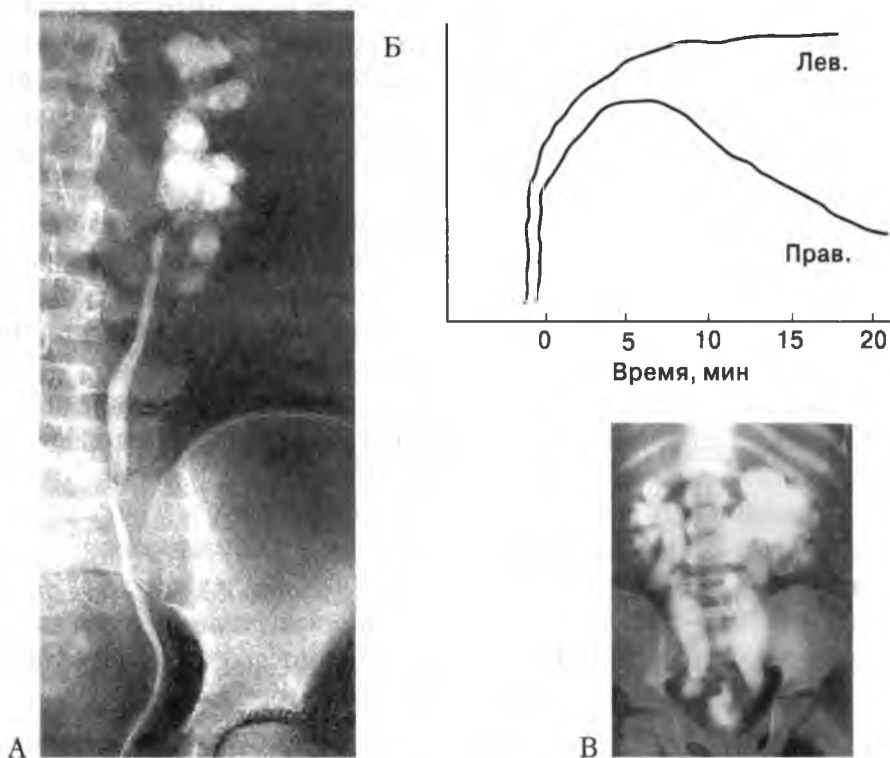
*Экскреторная урография* в дополнение к УЗИ позволяет установить положение почек, их величину, некоторые пороки почек и мочевыводящей системы, деформацию чашечно-лоханочной системы, состояние паренхимы, размеры и степень сокращения цистоидов мочеточников, размеры и форму мочевого пузыря.

Важна верификация грубых анатомических аномалий мочевыводящих путей, лежащих в основе пиелонефрита и вызывающих обструкции мочевых путей (рис. 96А, 97А, В).

По данным А. В. Папаяна и соавт. (1997), частота наиболее распространенных аномалий мочевых путей у детей следующая: удвоение почек — 1 : 150, дистопии почек — 1 : 800–1000, подковообразная почка — 1 : 400–500, дивертикул лоханки, чашечек — 1 : 500, удвоение мочеточников — 1 : 150, пороки развития мочевого пузыря и уретры — 1 : 40 000–50 000, эписпадия 1 : 50 000 новорожденных.



**Рис. 96.** Нисходящая урограмма (А), скенограмма (Б) и ренограмма (В) больного с подковообразной почкой.



**Рис. 97.** Нисходящая урограмма (А), ренограмма (Б) больной 8 лет с левосторонним гидронефрозом; нисходящая урограмма больной 5 лет с двусторонним гидронефрозом (В).

8. *Радиоизотопную ренографию* целесообразно проводить для оценки экскреторной и секреторной функции почек, асимметрии их поражения (рис. 96В, 97Б).
9. *Компьютерная и магнитно-ядерная томография* позволяют уточнить информацию, полученную при других исследованиях. Технические условия проведения этих исследований требуют относительно длительного и неподвижного нахождения в «контуре» аппарата. Поэтому детям до 5 лет томографию выполняют в состоянии наркоза.
10. Составление родословной с указанием всех лиц с хроническими заболеваниями.
11. Консультации специалистов (уролога, детского хирурга, окулиста, невропатолога, оториноларинголога, стоматолога, фтизиатра) по решению лечащего врача.
12. При резистентности к терапии больного ПЕН обследуют на наличие таких инфекционных агентов, как хламидии, микоплазмы, грибы, вирусы, микобактерии.



Острый пиелонефрит необходимо в первую очередь дифференцировать с «острым животом» (аппендицит, в том числе и с ретроцекальным расположением отростка, острый холецистит, панкреатит, прободная язва желудка и двенадцатиперстной кишки и др.). При атипичном расположении аппендикулярного отростка может наблюдаться дизурия, а перитонеальные симптомы слабо выражены или отсутствуют.

Эту проблему поможет решить учет основных симптомов «острого живота» и пиелонефрита, если ребенок с неясной природой болей в животе наблюдается в стационаре хирургом и педиатром с проведением ректального исследования, анализа крови и серии анализов мочи. Обычно при боли в животе до завершения осмотра болеутоляющие средства не назначают. Хирург должен иметь возможность оценить клиническую картину, не искаженную действием анальгетиков.

*Приступ почечной колики* начинается с сильных болей в поясничной области. Интенсивность болей нарастает. Боль локализуется в поясничной области, перемещаясь вниз по ходу мочеточника, в паховую область и половые органы.

В моче определяют эритроциты и небольшое количество белка. УЗИ, обзорный снимок брюшной полости, внутривенная урография позволяют обнаружить камень, гидронефроз, нефроптоз или редкие причины колики (обструкция мочеточников сгустками крови, опухолью, поликистоз и другие заболевания).

По сравнению с *циститом* пиелонефрит протекает значительно тяжелее с системными признаками, которые сопровождаются лейкоцитурией, бактериурией, микрогематурией, незначительной протеинурией, лейкоцитарными цилиндрами, снижением плотности мочи, увеличением СОЭ (более 25 мм/час), положительным СРБ, диспротеинемией.

Хронический пиелонефрит следует дифференцировать от *туберкулеза почек*. В последнем случае в анамнезе имеется указание на контакт с большим туберкулезом. У ребенка окажется положительной кожная реакция на туберкулин, и при рентгенографии легких могут быть обнаружены специфические поражения. В осадке мочи находят микобактерии туберкулеза. В моче у детей, как правило, преобладает гематурия.

Особенно важно своевременно распознать *острый постинфекционный гломерулонефрит* (табл.173).

При хронических пиелонефритах, протекающих с изолированной лейкоцитурией, необходима дифференциальная диагностика с *вульвитом*, *вульвовагинитом* у девочек и *баланопоститом* у мальчиков. У каждого ребенка при лейкоцитурии и бактериурии должны быть осмотрены наруж-

ные половые органы и при необходимости у девочек — проведена консультация детского гинеколога (с взятием и анализом влагалищных мазков).

Таблица 173

### Дифференциально-диагностические признаки острого постинфекционного гломерулонефрита и острого или обострения хронического пиелонефрита

Признаки	Острый гломерулонефрит	Пиелонефрит
Начало заболевания	На 2–3-й неделе после ангины, скарлатины, катара верхних дыхательных путей	На фоне острых бактериальных и вирусных инфекций
Дизурические расстройства	Не характерны	Характерны
Боли в пояснице	Встречаются у 25–30% больных	Наблюдаются у большинства детей школьного возраста
Температура тела	Как правило, нормальная или субфебрильная	Как правило, фебрильная или субфебрильная
Мочевой синдром	Гематурия и цилиндрурия (иногда лейкоцитурия в 2–3 первых дня) Олигурия Относительная плотность мочи нормальная или повышена	Лейкоцитурия преобладает над эритроцитурией. Нормальный или повышенный диурез. Монотонная, сниженная относительная плотность мочи в разных ее порциях
Посев мочи	Всегда стерильный	В 85% случаев имеется положительный высеv
Мочевина, креатинин крови	Повышены	Норма
Отеки	Характерны	Отсутствуют
Гипертензия	Имеется у большинства больных	Не характерна
Основные показатели функции почек:		
– фильтрация	Снижена	Нормальная
– реабсорбция	Нормальная	Чаще нормальная, но может быть снижена
– секреция	Чаще нормальная	Чаще снижена
Морфологические изменения почек	Типично поражение капилляров клубочков, пролиферация клеток капсулы клубочка (боуменовой)	Преимущественное поражение интерстициальной ткани почек

Если после лечения вульвита или вульвовагинита изменения в моче не исчезли, девочка должна быть обследована по подозрению на пиелонефрит. Спешить с диагнозом ПЕН при впервые выявленных признаках острой инфекции мочевых путей не следует. Сначала таким детям нужно назначать уросептики и проследить за эффектом лечения. Гипердиагностика

ПЕН не менее вредна, чем гиподиагностика, так как ведет к длительным курсам ненужной терапии.

### Лечение

*Цель лечения* ПЕН — устранить острую инфекцию, предотвратить развитие уросепсиса и уменьшить вероятность повреждения ткани почки.

*Показания к госпитализации* определяют с учетом тяжести состояния и возраста ребенка. При ОПЕН или обострении ХПЕН ребенок в возрасте до 2 лет должен быть госпитализирован для лечения и обследования при наличии выраженной активности процесса с дегидратацией и/или неспособности принимать жидкость через рот, а также в ситуациях, когда отсутствует возможность проводить терапию в домашних условиях. Дети старшего возраста, если отсутствует интоксикация, могут получать лечение в амбулаторных условиях. Госпитализации также подлежат дети с подозрением на апостематозный нефрит, уросепсис или бактериемию с последующим подтверждением этого диагноза при обследовании.

*Прием жидкости* при пиелонефрите определяется потребностями больного; если ребенок не может принимать жидкость из-за тошноты и рвоты, то необходимо вводить ее внутривенно капельно (0,33% раствор натрия хлорида и 5% глюкозы в соотношении 1:1) в объеме  $\frac{1}{4}$  от суточной физиологической потребности и патологических потерь в течение 6 ч и переходить на прием жидкости через рот при первой возможности.

Из *диеты* исключают острые блюда, экстрактивные вещества, продукты промышленного консервирования, жареное.

При уретерогидронефрозе, ВУР и/или НМП с нарушением оттока мочи в активную стадию заболевания может потребоваться катетеризация мочевого пузыря — периодическая или постоянная. Показания к катетеризации обсуждают с урологом. При болевом синдроме назначают но-шпу, баралгин.

*Антибактериальная терапия* — основа лечения больного с ПЕН. Препараты для антимикробной терапии активной стадии острого и хронического пиелонефрита представлены в табл. 174.

Непрерывную антибактериальную терапию проводят в течение 2–3 нед; первый ряд препаратов (эмпирическое назначение) — антибиотики, второй — антибиотики или уросептики с учетом чувствительности возбудителя. После стабилизации состояния рекомендуют переход с парентерального на энтеральный путь введения.

При высокой степени активности показано внутривенное введение препаратов и возможно их сочетание (аминопенициллины + аминогликозиды, цефалоспорины + аминогликозиды).

### Антимикробные препараты для лечения активной стадии острого и хронического пиелонефрита

Фармакологическая группа	Дозы, пути введения
1	2
<b>Аминопенициллины</b>	
– амоксициллин	<p>Внутрь разовая доза для детей старше 10 лет (масса тела более 40 кг) 250–500 мг; при тяжелом течении заболевания – до 1 г. Для детей в возрасте 5–10 лет разовая доза 250 мг; в возрасте от 2 до 5 лет – 125 мг; до 2 лет суточная доза 20 мг/кг. У пациентов с нарушением функции почек при клубочковой фильтрации (КФ) 10–40 мл/мин, интервал между приемами увеличить до 12 ч; при КФ менее 10 мл/мин – до 24 ч.</p> <p>В/м – 50 мг/кг/сут, разовая доза – 500 мг, частота введения – 2 раза/сут; в/в – 100–200 мг/кг/сут. Пациентам с нарушением функции почек дозу и интервалы между введениями корректировать в соответствии с уровнем КФ</p>
– ампициллин	<p>Внутрь разовая доза для детей с массой тела до 20 кг – по 12,5–25 мг/кг каждые 6 ч.</p> <p>Для в/м, в/в введения разовая доза 25–50 мг/кг каждые 4–6 ч</p>
<b>«Защищенные» аминопенициллины (амоксициллин + клавулановая кислота)</b>	
– Амоксиклав	<p>Внутрь 30–45 мг/кг/сут (в расчете на амоксициллин) в зависимости от тяжести инфекции, разделенная на 3 приема. При тяжелом течении инфекции в/в: разовая доза для детей старше 12 лет 1,2 г с интервалом 8 ч (в тяжелых случаях 6 ч); дети от 3 мес. до 12 лет 30 мг/кг* с интервалом 8 ч (в тяжелых случаях 6 ч). Пациентам с нарушением функций почек (КФ 10–30 мл/мин) интервал между введениями 24–12 ч</p>
– Аугментин	<p>Детям старше 12 лет при легком и среднетяжелом течении инфекций назначают по 375 мг 3 раза в сутки. При тяжелом течении инфекций 625 мг 3 раза в сутки или по 1 г 2 раза в сутки. Возможно в/в введение препарата в разовой дозе 1,2 г каждые 8 ч, а при необходимости 6 ч. Детям до 12 лет в виде сиропа (156 мг/5 мл), 7–12 лет – 10 мл, 2–7 лет – 5 мл, от 9 мес до 2 лет – 2,5 мл. Кратность назначения 3 раза в сутки. В/в разовая доза для детей от 3 мес до 12 лет составляет 30 мг/кг каждые 8 ч, при тяжелых инфекциях – каждые 6 ч. При почечной недостаточности (КФ менее 30 мл/мин) изменять режим дозирования</p>
<b>Цефалоспорины II поколения</b>	
– цефуросим	<p>Внутрь разовая доза для детей – 125–250 мг, кратность приема 2 раза/сут. При парентеральном введении детям в возрасте до 3 мес – 50 мг/кг/сут, частота введения – 2–3 раза, старше 3 мес – 45–80 мг/кг/сут, частота введения – 2–3 раза. Пациентам с нарушением функции почек режим дозирования с учетом уровня КФ</p>
– цефаклор	<p>Внутрь детям – 20 мг/кг/сут; кратность приема – 3 раза в сутки. Максимальная доза – 1,5 г/сут.</p>
<b>Цефалоспорины III поколения</b>	
– цефотаксим	<p>Детям с массой тела более 50 кг – по 1–2 г каждые 4–12 ч в/м или в/в. Детям с массой тела менее 50 кг – 50–180 мг/кг/сут; кратность введения – 2–6 раз. Максимальная доза для детей с массой тела менее 50 кг – 50–180 мг/кг/сут. С осторожностью применяют при нарушении функции почек</p>

## Окончание табл. 174

1	2
– цефиксим	Внутри детям старше 12 лет (с массой тела более 50 кг) по 400 мг 1 раз/сут или 200 мг 2 раза в сутки. В возрасте до 12 лет препарат в виде суспензии 8 мг/кг 1 раз/сут или по 4 мг/кг каждые 12 ч; в возрасте 5–11 лет суточная доза суспензии составляет 6–10 мл, в возрасте 2–4 лет – 5 мл, в возрасте от 6 мес до 1 года – 2,5–4 мл. При КФ 21–60 мл/мин или у пациентов, находящихся на гемодиализе, суточную дозу следует уменьшить на 25%. При КФ 20 мл/мин и менее или у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, суточную дозу следует уменьшить в 2 раза
Цефалоспорины IV поколения	
– цефепим	В/в и в/м детям до 13 лет – 0,5–1 г (при тяжелых инфекциях до 2 г). В/в (медленно, в течение 3–5 мин) или глубоко в/м с интервалом 12 ч (при тяжелых инфекциях – через 8 ч). При нарушении функции почек дозу корректируют в зависимости от КФ (11–30 мл/мин – по 1 г через 12 или 24 ч; менее 10 мл/мин – по 250–500 мг или 1 г каждые 24 ч). Пациентам, находящимся на диализе, после каждого сеанса необходимо вводить дозу, равную исходной
Аминогликозиды	
– амикацин	В/м или в/в начальная доза 10 мг/кг, затем по 7,5 мг каждые 12 ч
– нетромицин	В/м или в/в в суточной дозе 6–7,5 мг/кг (по 2,0–2,5 мг/кг каждые 8 ч); грудным детям – в суточной дозе 7,5–9,0 мг/кг (2,5–3 мг/кг каждые 8 ч)
– гентамицин	При в/в или в/м введении для детей старше 2 лет суточная доза 3–5 мг/кг/сут; кратность введения – 3 раза; до 2 лет суточная доза 2–5 мг/кг, кратность – 2 раза. Больным с нарушением выделительной функции почек коррекция режима дозирования в зависимости от уровня КФ
Карбапенемы	
– имипенем/цила- статин	В/в детям старше 12 лет – по 0,25–1 г каждые 6 ч. Детям старше 3 мес и с массой тела менее 40 кг – по 15 мг/кг массы тела каждые 6 ч. В/м детям старше 12 лет – по 500–750 мг каждые 12 ч
– меропенем	В/в детям с массой тела менее 50 кг – по 10–12 мг/кг каждые 8 ч; детям с массой тела более 50 кг от 500 мг до 2 г, частота введения зависит от показаний и тяжести течения заболевания
Сульфаниламид + триметоприм	
– сульфаметокса- зол + триметоприм	Препарат в дозе 6 мг триметоприма и 30 мг сульфаметоксазола на 1 кг массы тела/сут в 2 приема. Пациентам с нарушениями функции почек (КФ 15–30 мл/мин) доза снижается вдвое
Нитрофураны	
– фурадонин	7–8 мг/кг в сутки (в 3–4 приема)
Фторхинолоны	
– ципрофлоксацин	Внутри – по 250–750 мг 2 раза/сут или 10 мг/кг/сут в 2 приема. В/в разовая доза – 200–400 мг, кратность введения – 2 раза/сут. Капельное введение в течение 30 мин. В возрасте до 15 лет назначают по строгим показаниям

\* Каждые 30 мг амоксиклава содержат 25 мг амоксициллина и 5 мг клавулоновой кислоты.

При успешной антимикробной терапии температура тела должна снизиться, а через 2 дня нормализоваться. При сохранении лихорадки рекомендуют сменить антибиотик или прибегнуть к сочетанию препаратов.

Пациентам, у которых в течение 2 дней не получен ответ на антибактериальную терапию, необходимо сделать УЗИ в экстренном порядке для исключения возможных осложнений (абсцесс почки — апостематозный нефрит). При отсутствии причин, объясняющих подобное течение заболевания, необходимо планировать проведение цистографии для диагностики обструкции (ВУР).

УЗИ почек и мочевого пузыря также следует проводить пациентам с хорошим ответом на антибактериальную терапию.

При хроническом пиелонефрите с анатомической или функциональной обструкцией после окончания лечения активной стадии заболевания рекомендуют проводить противорецидивное лечение с использованием уросептиков — нитрофураны или сульфаниламид + триметоприм. При периоде ремиссии между рецидивами менее 3 нед профилактическую терапию проводят в течение 1 года и более, при интервале ремиссии от 3 нед до 3 мес, а при интервале более 3 мес противорецидивную терапию можно не проводить.

Уросептики назначают в  $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$  суточной дозы на ночь после мочеиспускания или в суточной дозе 2 раза в неделю. Нитрофураны: фурадонин — 1–2 мг/кг 1 раз в день перед сном после мочеиспускания или в суточной дозе 3 мг/кг каждые 6 ч с пищей 2 раза в неделю. Сульфаметоксазол + триметоприм (бисептол) — 2 мг/кг по триметоприму, 10 мг/кг по сульфаметоксазолу, однократно перед сном или 5 мг/кг по триметоприму, 25 мг/кг по сульфаметоксазолу 2 раза в неделю в 2 дозах.

Уросептики, при приеме которых не достигается их терапевтическая концентрация в крови (налидиксовая кислота, нитрофураны и др.), не должны использоваться у детей с лихорадкой.

Повторять посев мочи необходимо через 48 ч после начала антибактериальной терапии, чтобы убедиться в стерильности мочи под воздействием лечения.

После окончания антимикробной терапии и санации мочи дети в возрасте до 2 лет должны получать антимикробные средства в терапевтических или профилактических дозах до окончания обследования.

У пациентов с нарушением функции почек нефротоксичные агенты (аминогликозиды и др.) должны применяться осторожно с оценкой уровня сывороточного креатинина и их концентрации в крови.

**Фитотерапия.** Больным ПЕН назначают сборы лекарственных растений следующих групп:

## 1) мочегонные:

- а) эфирно-масличные (плоды шиповника, укроп, петрушка, сельдерей, хмель, розмарин, корень девясила);
- б) сапониновые (лист березы, брусника, адонис, толокнянка, корень солодки и стальника, почечный чай, золотая роза, бузина черная);
- в) содержащие силикаты и сапонины (хвощ полевой, птичий горец, пикульник);
- г) улучшающие почечный кровоток (спаржа, овес, кресс водяной);

## 2) литолитики (арбуз, птичий горец, брусника, земляника лесная, пырей, укроп, петрушка, хвощ полевой);

## 3) антисептики:

- а) содержащие антибиотические вещества (зверобой, подорожник, шалфей, лекарственная ромашка, можжевельник, бадан);
  - б) содержащие арбутин (толокнянка, брусника, вереск, будра плющевидная, грушанка, зимолюбка зонтичная);
- 4) действующие противовоспалительно (чистотел, буковица лекарственная, подорожник, корень девясила, будра плющевидная, календула, зверобой);
- 5) укрепляющие сосудистую стенку (рута, шиповник коричневый, тысячелистник, крапива двудомная, рябина черноплодная);
- 6) улучшающие витаминный и микроэлементный состав организма (черная смородина, крапива двудомная, земляника лесная, черника, брусника, рябина, малина).

Рекомендуют такие сборы при ПЕН у детей:

- 1) зверобой продырявленный, полевой хвощ, толокнянка, крапива, тысячелистник;
- 2) зверобой продырявленный, мать-и-мачеха, шиповник, ячмень обыкновенный, клевер пашенный;
- 3) зверобой продырявленный, крапива, брусничный лист, золототысячник зонтичный, шиповник.

Растения смешивают в равных количествах, заливают 1 столовую ложку сбора 0,5 л кипятка и настаивают полчаса; пить по 100–150 мл в сутки.

Фитотерапию рекомендуют проводить в течение 20 дней каждого месяца с ежемесячной сменой лекарственного растения или сбора. После ОПЕН продолжительность фитотерапии — 2–3 мес. У пациентов с ХПЕН после обострения продолжительность фитотерапии не менее 3–6 мес.

Важно своевременно обнаруживать и *санировать хронические очаги инфекции* и источники сенсбилизации (кариес зубов, хронические аденоидит и тонзиллит, синуситы, гельминтозы, особенно энтеробиоз и др.).

Ребенок с ПЕН на фоне ВУР, пороков развития почек и мочевыводящих путей, хронического цистита и НДМ должен быть *проконсультирован урологом*, и, если обнаружена причина застоя мочи, совместно с педиатром уролог намечает план обследования и ведения больного, устанавливает возможность и сроки оперативного вмешательства.

*Базисной терапией* при НМП для *гиперрефлекторных дисфункций*, по мнению урологов, является низкочастотный ультразвук и электростимуляция анального сфинктера с региональной гипертермией мочевого пузыря, назначением М-холинолитиков (атропин, белладонна и др.), нейротрофиков (пантогам или пирацетам и др.); М-холиномиметиков (ацеклидин и др.), антихолинэстеразных препаратов (прозерин, галантамин) в сочетании с препаратами, влияющими на биоэнергетику гладких мышц (АТФ, цитохром С, рибофлавина мононуклеотид), и нейротрофиками — для *гипорефлекторных дисфункций*.

*Лечение* детей с ВУР может быть хирургическим и консервативным. В качестве консервативной терапии используют антибактериальные средства в режиме противорецидивной терапии, метод принудительных мочеиспусканий каждые 2 ч. Необходим ультразвуковой контроль с оценкой размеров почек и полостных систем, состояния паренхимы, мочеточников и мочевого пузыря каждые 6 мес.

Хирургическая коррекция обструктивных анатомических нарушений крайне полезна, но антирефлюксные операции при функциональных обструкциях, по данным международной группы экспертов, дают такой же эффект, как и консервативная терапия. Выбор препаратов для лечения детей с НМП и ВУР зависит от формы нейрогенной дисфункции мочевого пузыря (табл.175).

### **Диспансерное наблюдение**

Проводят в поликлинике. Участковый педиатр ставит ребенка на диспансерный учет. Длительность диспансерного наблюдения при ОПЕН — 5 лет, при ХПЕН — до перехода ребенка во взрослую поликлинику. После выписки из стационара до окончания курса непрерывной антибактериальной терапии анализы и посев мочи делают 1 раз в 2 нед, в следующие 6 мес — 1 раз в 1 мес; через 1 год после начала последнего обострения анализы мочи производят 1 раз в 2–3 мес и обязательно при любой интеркуррентной инфекции.



Таблица 175

**Дифференцированная терапия при различных формах нейрогенных дисфункций мочевого пузыря (Папаян А. В., Марушкин Д. В., 1997)**

Группа фармпрепаратов	Формы дисфункций	
	гиперрефлекторная	гипорефлекторная
Антихолинэстеразные	–	++
Холиномиметики	–	++
Холинолитики	++	–
α-адреностимуляторы	–	++
β-адреностимуляторы	++	–
α-адреноблокаторы	++	–
β-адреноблокаторы	+	+
Транквилизаторы	+	–
Ноотропы	++	+
Трициклические антидепрессанты	++	+
Витаминопрепараты	+	++

Посевы мочи выполняют через 1 нед после окончания антибактериальной терапии, затем через 3 мес, через 6 мес и далее 2 раза в год. Врач осматривает больного в первый год после обострения 1 раз в месяц, а в дальнейшем при отсутствии обострений 1 раз в квартал. Перед осмотром больному необходимо провести анализ и посев мочи. Один раз в полгода врач направляет ребенка на осмотр к стоматологу (исключение кариеса зубов), отоларингологу (исключение хронического тонзиллита, аденоидита и др.), производит трехкратные анализы кала на яйца глистов (с обязательным соскобом на яйца остриц). Из рациона на все время диспансерного наблюдения исключают продукты, богатые экстрактивными веществами, пряности, маринады, копчености, колбасы, консервы, специи. Полезно проводить зигзагообразную диету, то есть 7–10 дней с преобладанием продуктов, обуславливающих преимущественно щелочную, а следующие 7–10 дней — кислую реакцию мочи: овощи, фрукты, ягоды, сахар, молоко способствуют алкалозу; а кефир, творог, каши, хлеб, рыба, мясо — ацидозу.

Медицинское освобождение от занятий спортом и физкультурой в основной группе дают на год после обострения. В то же время ребенку необходимы умеренные занятия физкультурой в специальной группе.

*Вакцинацию* детей с пиелонефритом проводят только в период ремиссии при нормальном анализе крови и мочи. После достижения ремиссии

или последнего интеркуррентного заболевания должно пройти не менее 1 мес. В поствакцинальный период (до 3 нед) проводят наблюдение за ребенком с проведением по окончании этого срока анализа мочи. При наличии у ребенка ВУР и/или аномалии развития повторную госпитализацию проводят через 6–18 мес, противорецидивную терапию с использованием antimicrobных препаратов назначают на 3 мес и более в зависимости от частоты предшествующих обострений. Фитотерапию назначают курсами по 2–3 мес с интервалом в 1 мес. Сроки повторной госпитализации и объем предполагаемого обследования определяют совместно с урологом.

*Санаторное лечение* ХПЕН осуществляют в местных санаториях, а через 1 год после обострения — на курортах с минеральными водами: Железноводск, Пятигорск, Ижевск и др.

### Прогноз

Зависит прежде всего от того, какой характер носит болезнь (первичный или вторичный), от интенсивности лечения, наличия сопутствующих заболеваний. Если при вторичном ПЕН невозможно ликвидировать причину уростаза, лечение должно быть направлено на профилактику обострений заболевания. В то же время, при первичном ПЕН, особенно у детей раннего возраста, возможно полное выздоровление. На это указывает тот факт, что среди детей раннего возраста, больных ПЕН, одинаково часто встречаются и мальчики, и девочки, тогда как среди взрослых в 5–7 раз больше женщин, чем мужчин. Первичный ОПЕН излечивают (при правильной терапии и рациональной профилактике обострений) в 40–60%, первичный ХПЕН — в 25–30% случаев. Однако прогноз в отношении полного выздоровления следует ставить во всех случаях осторожно, при условии 5-летнего наблюдения за больным, изучения анализов мочи, определения бактериурии и функции почек.

## ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

*Инфекции мочевой системы* (ИМП) — воспалительный процесс в органах мочевой системы без специального указания на локализацию (мочевыводящие пути или почечная паренхима) и определения его характера.

*Инфекция мочевыводящих путей* (ИМВП) — воспалительный процесс в мочевыводящих путях (мочеточники, мочевой пузырь, уретра) без вовлечения почечной паренхимы. У 10–20% больных ИМВП локализовать уровень поражения не удается.

ИМВП могут быть первичным заболеванием или развиваться на фоне инфекционно-воспалительного заболевания в любом органе. Например, на высоте ОРВИ или пневмонии, бактериальной диареи у больного обнаруживают лейкоцитурию, бактериурию и незначительную протеинурию, ко-

торые на фоне рационального лечения основного заболевания быстро исчезают. Диагностически значимой бактериурией считают обнаружение колоний микроорганизмов одного вида в моче:

- 100 000 колоний в 1 мл мочи, полученной при свободном мочеиспускании;
- 1000 колоний в 1 мл мочи, взятой катетером;
- любое количество микроорганизмов в 1 мл мочи, взятой путем надлобковой пункции.

Подчеркивают, что пиурия (нейтрофильная лейкоцитурия) является неспецифическим признаком ИМВП и иногда может отсутствовать. В этих случаях говорят об асимптоматической (бессимптомной) бактериурии. Типичным *клиническим симптомокомплексом*, характерным для ИМВП, является сочетание синдромов интоксикации (немотивированные подъемы температуры тела, бледность кожных покровов, нарушения поведения, снижение аппетита, диспептические расстройства и др.), дизурии (учащенные, болезненные мочеиспускания и др.), болевого абдоминального синдрома. В зависимости от возраста больного клинические симптомы ИМВП варьируют (табл. 176).

Таблица 176

#### Частота различных проявлений инфекции мочевого тракта в зависимости от возраста (Шелдон С. А. и Ваксман Дж., 1997)

Симптом	0–1 мес	1–24 мес	2–5 лет	5–12 лет
Задержка развития, пониженное питание	53%	36%	7%	0
Желтуха	44%	0	0	0
Резкое беспокойство, плач	0	13%	7%	0
Мутная моча с неприятным запахом	0	9%	13%	0
Диарея	18%	16%	0	0
Рвота	24%	29%	16%	3%
Лихорадка	11%	38%	57%	50%
Судороги	2%	7%	9%	5%
Гематурия	0	7%	16%	8%
Частое мочеиспускание, дизурия	0	4%	34%	41%
Энурез	0	0	27%	29%
Боли в животе	0	0	23%	30%
Боли в пояснице	0	0	0	0
Соотношение мальчики : девочки	3:1	1:1	1:10	1:10

## Распространение

Максимальную частоту ИМВП отмечают в периоде новорожденности. А. В. Папаян и соавт. (1997) при обследовании 1762 новорожденных диагностировали ИМВП у 2,4% детей (у 1,9% — симптоматическую и у 0,5% — асимптоматическую) с доминированием частоты у мальчиков. Согласно их данным, после 1-го месяца жизни происходит снижение частоты ИМВП у мальчиков, достигая 1–2% в раннем возрасте, 0,5% — в дошкольном возрасте и 0,1% — в препубертатном возрасте. Начиная с конца первого года жизни, ИМВП у девочек встречаются гораздо чаще, чем у мальчиков, с 2 лет — примерно в 9–10 раз чаще. По данным тех же авторов частота ИМВП у девочек на первом году жизни — 2,7%, в дошкольном возрасте — 4,7%, в школьном — 1,2–1,9% всех девочек соответствующего возраста.

Подчеркивают, что в периоде новорожденности и раннем возрасте доминирующим возбудителем при ИМВП является *E. coli*, тогда как в школьном возрасте у девочек в 30% случаев ИМВП высевают из мочи разные виды стафилококков, а у мальчиков — протеев.

Предрасполагающими факторами к ИМП и ИМВП, помимо возраста и пола, являются нарушения мочеиспускания, в частности, при нейрогенном мочевом пузыре, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, пороки развития мочевой системы, хронические запоры, фимоз, иммунный статус (у детей с рецидивирующими ИМП и ИМВП в моче снижен уровень IgA, и 90% больных имеют Р-фенотип групп крови, определяющих возможность Р-фимбрий *E. coli* прикрепляться к уроэпителию), дисбиозы кожи и кишечные дисбактериозы, дефекты ухода за ребенком (в частности, длительное нахождение ребенка в мокрых памперсах).

## Цистит

Инфекция может проникать в мочевой пузырь следующими путями:

- 1) нисходящим из почек;
- 2) восходящим — через мочеиспускательный канал;
- 3) гематогенным;
- 4) контактным (наиболее редко).

## Этиология

Анатомическая особенность мочевыводящих путей у девочек (широкий и короткий мочеиспускательный канал) предрасполагает к тому, что они болеют циститом чаще, чем мальчики, так как при этих заболеваниях преобладает восходящая инфекция. При недостаточном соблюдении гигиени-

ческого режима или дисфункциях кишечника, когда ребенок лежит в загрязненных фекалиями пеленках, возможность проникновения через мочеиспускательный канал микробной флоры очень велика. Огромную роль в возникновении циститов играют и острицы: во время сна ребенка они заползают, неся на себе множество микробов, в уретру и, возможно, в мочевой пузырь, инфицируя его.

Доказана возможность развития небактериального цистита — аллергического или вирусного происхождения. Геморрагический цистит может наблюдаться при аденовирусной инфекции (11-й и 21-й типы), как осложнение лекарственной терапии (например, на фоне лечения цитостатиками — циклофосфаном и др.). Общеизвестно широкое распространение циститов после охлаждения у девочек (купание в холодной воде и т. п.). Цистит может возникнуть и при аппендиците в случае тазового расположения червеобразного отростка.

К сожалению, в 90-е годы у старших школьников возросла частота циститов специфической этиологии — гонорейного, трихомонадного, хламидийного.

### Классификация

*По течению* выделяют: острый и хронический циститы; *по этиологии*: инфекционный (специфический и неспецифический), химический, термический, лекарственный, аллергический, радиационный, послеоперационный, паразитарный; *по распространенности*: диффузный и очаговый (шеечный, тригонит); *по характеру морфологических изменений* при цистоскопии: катаральный, геморрагический, язвенный, грануляционный, фибринозный, некротический (гангренозный), флегмонозный, полипозный, кистозный, интерстициальный.

### Клиническая картина

*Острый цистит.* Заболевание начинается с беспокойного поведения ребенка. Появляются боль в надлобковой области, дизурические симптомы: императивные позывы на мочеиспускание, частое (поллакиурия), малыми порциями, болезненное мочеиспускание. Иногда возникает недержание мочи. Если ребенок совсем маленький и не может сказать, что ему больно мочиться, дизурические явления все равно можно заметить по учащенному мочеиспусканию, беспокойству и крику ребенка, после которых мать обнаруживает мокрую пеленку. Моча — мутная. При геморрагическом цистите типична макрогематурия. Для цистита также характерно большое количество слизи в моче.

*Течение* острого цистита может быть самым разнообразным — от легких форм с нерезко выраженными симптомами до тяжелых, сопровождающих-

ся лихорадкой и интоксикацией, что обычно свидетельствует о распространении микробно-воспалительного процесса в верхние отделы (пиелонефрит). В ближайшие 3–5 дней на фоне адекватного лечения обычно наступает улучшение и нормализуется анализ мочи. Считают, что если в течение 1–2 нед улучшения в анализах мочи нет или они недостаточны — необходима консультация уролога и определение объема дополнительных исследований (контрольное УЗИ, цистоскопия, цистография, внутривенная урография и др.).

*Хронический цистит* возникает обычно на фоне неадекватно леченного острого цистита у ребенка при наличии врожденных и приобретенных заболеваний мочевыделительной системы (пороки развития, нарушения кровообращения в стенке мочевого пузыря и малом тазу, кристаллурия и др.). Предрасполагающими факторами могут быть и длительные, тяжелые соматические и инфекционные заболевания, гиповитаминозы, гипотрофии, экссудативно-катаральная и лимфатико-гипопластическая аномалии конституции, наследственные и приобретенные иммунодефициты. Хронические циститы — чаще вторичные, и потому в клинической картине доминируют признаки основного заболевания. По клиническим проявлениям хронический цистит может быть малосимптомным (латентным) и рецидивирующим. Переохлаждения вызывают рецидивы, интеркуррентные инфекции, обострение основного заболевания. В клинической картине рецидива обычно выявляют один или два основных симптома острого цистита — чаще императивные позывы к мочеиспусканию, поллакиурия, нередко недержание мочи.

Необходимо помнить, что у подавляющего большинства детей с хроническим циститом имеется ВУР, у 82–92% детей хронический цистит сочетается с пиелонефритом.

### **Осложнения**

Осложнения: ВУР, ПЕН, стеноз дистального отдела мочеиспускательного канала, склероз шейки мочевого пузыря, парацистит, перфорация стенки мочевого пузыря, перитонит.

### **Диагноз и дифференциальный диагноз**

Диагноз ставят на основании типичных жалоб: рези, жжение, боль при мочеиспускании, выделение мутной мочи, иногда со сгустками свежей крови, что является признаком тяжелого воспалительного процесса. В моче находят следы белка и много лейкоцитов и микробов (иногда свежих эритроцитов). Кроме того, в мочевом осадке может быть в повышенных количествах плоский эпителий. В посевах мочи обнаруживают условно-патогенную микрофлору.

Острый цистит дифференцируют с острым аппендицитом (при атипичном расположении аппендикулярного отростка) и парапроктитом. Эти заболевания могут протекать с реактивным циститом с изменениями в анализах мочи. Трудность дифференциации цистита от этих форм аппендицита обусловлена тем, что при тазовом и ретроцекальном забрюшинном расположении воспаленного аппендикса отсутствует напряжение мышц передней брюшной стенки, а симптом Щеткина—Блюмберга может быть отрицательным. Вместе с тем, при цистите отсутствуют приступообразные боли в животе, мышечное напряжение и резкая болезненность при пальпации в правой поясничной области (типичные симптомы ретроцекального аппендицита). При тазовом аппендиците нередко, наряду с дизурическими расстройствами, появляется частый жидкий стул с примесью слизи и крови. Для диагностики этих форм аппендицита важно ректальное пальцевое исследование, при котором можно обнаружить резкое болезненное нависание или инфильтрат справа. Конечно, важна консультация с детским хирургом.

При макрогематурии необходимо исключать опухоль мочевого пузыря. В этом случае диагноз уточняют с помощью УЗИ, внутривенной урографии, цистоскопии, компьютерной или магнитно-ядерной томографии. Дифференциальный диагноз с острым пиелонефритом см. выше в разделе «Пиелонефрит».

Цистит следует дифференцировать также от *вульвита, трихомонадного вульвовагинита* у девочек и *фимоза, баланита* у мальчиков, при которых в мочу может попасть некоторое количество лейкоцитов. Для исключения этих заболеваний тщательно осматривают наружные половые органы ребенка. При вульвите обнаруживают покраснение оболочки вульвы, на белье часто остаются следы от выделений.

Всем детям с ИМП в возрасте до 5 лет проводят УЗИ (выявляет грубые аномалии мочевых путей) и микционную цистоуретрограмму (для выявления возможного пузырно-мочеточникового рефлюкса). Если эти обследования не обнаружили патологию, то дальнейшее обследование в этот момент не показано. Пациентам с рецидивирующей лейкоцитурией при подозрении на хронический цистит показано проведение цистоскопии для уточнения характера и распространенности поражения мочевого пузыря.

При гранулярном цистите углубленно обследуют на туберкулез.

## Лечение

Лечение детей с острым циститом можно проводить в амбулаторных условиях. Рекомендуется *общее согревание*. На область мочевого пузыря можно использовать сухое тепло. Противопоказаны горячие ванны, поскольку высокая температура способствует дополнительной гиперемии

слизистой оболочки мочевого пузыря с нарушением микроциркуляции. При проведении горячих ванн температура воды не должна превышать 37,5 С.

Из *пищи* исключают острые, пряные блюда и специи. Показаны молочные продукты, фрукты и овощи, морсы из клюквы или брусники, компоты, слабощелочные минеральные воды. Минеральную воду назначают из расчета 3–5 мл/кг на прием, 3 раза в день за 1 ч до еды. Питьевой режим определяется пациентом. Необходимо избегать избыточного приема жидкости в период антибактериальной терапии, поскольку это назначение повлечет снижение концентрации медикамента в моче, что скажется на эффективности лечения.

В обязательные мероприятия необходимо включить режим обязательных мочеиспусканий через каждые 2,5–3 ч.

Назначают *антибиотики или уросептики* (аминопенициллины — амоксициллин, «защищенные» аминопенициллины, цефалоспорины II поколения, сульфаниламид + триметоприм, нитрофураны, подросткам — фторхинолоны) (см. табл. 173). Уросептики можно применять при легких формах цистита. Длительность антибактериальной терапии 7–10 дней. При отсутствии эффекта от лечения в течение 48 ч рекомендуется уточнить диагноз, расширяя объем обследования — контрольное УЗИ, цистоскопия. При сильных болях назначают баралгин, но-шпу и др. (после исключения острой хирургической патологии!).

При затяжном течении и хроническом цистите больного обязательно *консультируют с урологом*, который проводит лечение в трех направлениях: устранение нарушения резервной функции мочевого пузыря, интенсификация биоэнергетических процессов его стенки, создание максимальной концентрации антибактериальных препаратов в очаге воспаления и местное введение антисептических растворов. Вид терапии избирают в зависимости от особенностей больного и морфологии цистита.

Антибактериальное лечение при хроническом цистите проводят только после бактериологического исследования и определения чувствительности микрофлоры к антибактериальным лекарственным средствам. Применять антибиотики рекомендовано в острый период цистита с подъемом температуры тела и дизурическими явлениями. При изолированной дизурии показано назначение уросептиков. Курс антибактериальных препаратов — 7–10 дней. Более продолжительный курс (до 14 дней) рекомендован пациентам с недавним эпизодом мочевого инфекции, сахарным диабетом или при сохранении клиники цистита после 7 дней лечения. Терапию можно прекратить при нормализации анализа и стерильном посеве мочи. В последующем можно проводить противорецидивную терапию с использованием уросептиков, также как и при ПЕН. Детям старшего возраста при



хроническом гранулярном цистите проводят инстилляциии мочевого пузыря местными антисептиками (2% протаргол, мирамистин с дистиллированной водой в соотношении 5 : 15) в течение 7 – 10 дней. Показанием к инстилляциям является неэффективность длительной терапии хронического цистита лекарственными препаратами.

После лечения острого или обострения хронического цистита школу можно посещать через 3 нед от начала болезни. Физкультура разрешена через 4–6 нед, а занятия спортом через 3 мес. Рекомендуют пропустить ближайший купальный сезон.

Санаторное лечение хронического цистита проводят в своей климатической зоне. В других климатических зонах оно возможно через 1 год при отсутствии рецидивов.

Фитотерапию применяют в период стихания воспалительного процесса после курса антибактериальных средств по тем же принципам, что и при ПЕН.

## Прогноз

При остром цистите, если проводят правильное лечение, благоприятный. В течение 1–2 нед все патологические явления исчезают.

## ВРОЖДЕННЫЕ И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

Наследственные и врожденные заболевания почек диагностируют у 22–35% лиц с хронической почечной патологией.

Предложена следующая **классификация** наследственных и врожденных нефропатий (по М. С. Игнатовой).

### 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) аномалии иннервации органов мочевой системы с синдромом нейрогенного мочевого пузыря (включая миелодисплазии).

### 2. Гистологический дизэмбриогенез почек:

- а) с кистами: поликистозная болезнь; нефронофтиз Фанкони; болезнь Сениора, финский тип врожденного нефротического синдрома; другие виды кистозной болезни;

- б) без кист: олиgoneфрония; сегментарная гипоплазия (болезнь Аска—Упмарка); нефропатия при гипопластической дисплазии (*sui generis*) с анатомической аномалией мочевой системы и (или) с дисметаболическими нарушениями, с гломерулонефритом и (или) с интерстициальным нефритом.
3. Наследственный нефрит:
- а) без тугоухости;
  - б) с тугоухостью (синдром Альпорта).
4. Тубулопатии:
- а) первичные: с преимущественным поражением проксимальных канальцев (ренальная глюкозурия — почечный диабет, фосфат-диабет, болезнь де Тони—Фанкони, цистинурия, иминоглицинурия, почечный тубулярный ацидоз II типа и др.); с преимущественным поражением дистальных канальцев (почечный несахарный и солевой диабет, почечный тубулярный ацидоз I типа);
  - б) вторичные: при наследственной патологии обмена веществ (галактоземия, цистиноз, подагра, ангиокератома Фабри и др.);
  - в) дисметаболическая нефропатия с кристаллурией при семейной нестабильности клеточных мембран (оксалатная и уратная нефропатия).
5. Нефро-, уропатии в структуре хромосомных и моногенных синдромов.
6. Эмбриональная опухоль почек (опухоль Вильмса).

М. С. Игнатова обращает внимание на то, что у детей с врожденными и наследственными нефропатиями, в частности наследственным нефритом, почечными дисплазиями, гораздо чаще можно обнаружить стигмы дизэмбриогенеза, чем при приобретенных нефропатиях.

Анатомические аномалии строения органов мочевой системы, опухоли изучают в курсах онкологии и урологии на хирургических кафедрах и поэтому излагаются в соответствующих учебниках.

**Синдром Поттера** — двусторонняя агенезия почек, сочетающаяся с пороками лица (лицо Поттер — гипертелоризм, приплюснутый или в форме клюва попугая нос, низкорасположенные и загнутые ушные раковины, микрогнатия, выпуклый эпикантус), легких (гипоплазия), половых органов и др., диагностируемая у 1 : 4000–10 000 новорожденных. Характерной особенностью является маловодие у матери. Этиология не ясна. Часты мертворождения, живорожденные часто умирают от пневмоторакса.

**Односторонняя агенезия почки** встречается примерно у 1 : 1000–5000 новорожденных и, как правило, клинически не проявляется, ибо единственная почка через несколько лет гипертрофируется в 2 и более раз. На

стороне отсутствующей почки может отмечаться аномалия формы и расположения ушной раковины. Прогноз определяется тем, есть ли дефекты развития единственной почки, а также характером возможных сопутствующих аномалий других органов (сердца, скелета, нервной системы, половых органов и др.).

**Гипоплазия почек (простая гипоплазия, карликовая почка, нормо-нефротическая гипоплазия).** Причины дефектов не ясны, но обычно это вирусная или другая патология перинатального периода. У одних пациентов масса функционирующей почечной паренхимы уменьшена (количество долек в почке 5 и менее), но нефроны в ней нормально дифференцированы, у других, наряду с уменьшением размеров почки, в ней обнаруживают и признаки дисплазии — примитивные клубочки, дефекты стромы. Абсолютный признак дисплазии — наличие примитивных канальцев и метаплазматического хряща. Одновременно могут быть и аномалии мочеточников, мочевого пузыря, уретры, обилие стигм дизэмбриогенеза и др. Эти изменения почек могут быть основой для формирования нефропатии, протекающей по типу ГН, ИН, НС, но очень плохо поддающейся лечению. Гипоплазия почек обычно в школьном возрасте проявляется задержками роста, гипертонзией, постепенным снижением почечных функций по тубулярному типу, развитием ХПН. Нередко выявляют в связи со стойкими изменениями в анализах мочи, взятых при плановых диспансерных обследованиях, что требует дифференцировки со сморщенной почкой. Типичными являются и обструктивные нарушения в органах мочеотделения, развитие ПЕН. Диагностируют на основании результатов ультразвукового и других методов обследования почек, биопсии, проведенной в связи с торпидной к терапии нефропатией. Лечение: симптоматическое и активная терапия приобретенных нефропатий, при конечной стадии ХПН — заместительная терапия.

**Добавочная почка, подковообразная почка, эктопия почки** могут и не проявляться клинически, но они создают условия для обструктивных нарушений, рефлюксов, инфицирования мочевых путей и развития ПЕН. Лечение сводится к лечению инфекции; показана консультация уролога.

**Гидронефроз** — стойкое, прогрессирующее расширение почечной лоханки и чашечек на почве нарушения оттока мочи в пиелoureтеральном сегменте, приводящее к постепенной атрофии почечной паренхимы. При врожденном гидронефротенозе может иметь место порок клеточной структуры нефрона или стеноз пиелoureтерального сегмента, который обусловлен стенозом, клапаном слизистой оболочки мочеточника, сдавлением добавочным сосудом и т. д. Приобретенный гидронефроз может быть вызван МКБ, опухолями, повреждением мочевых путей.

Различают 4 степени гидронефроза в зависимости от выраженности атрофии паренхимы почек: при I степени паренхима сохранена, а при IV — практически отсутствует, и соответствующая почка не функционирует,

II и III степень — промежуточные между этими двумя крайностями. Клинически гидронефроз проявляется болями в животе, вторичным ПЕН и опухолевидным образованием в брюшной полости, обнаруживаемым при пальпации живота. У детей раннего возраста на первый план могут выступать увеличение живота, диспептические явления, рвоты, беспокойство и признаки ИМВП. При двустороннем гидронефрозе возможно отставание ребенка в физическом развитии. Иногда гидронефроз клинически проявляется скудно или даже течет бессимптомно. Диагноз ставят на основании УЗИ, экскреторной урографии и ренографии. Лечение при I стадии — консервативное, направлено на стимуляцию оттока мочи, лечение ПЕН. При следующих стадиях решают вопрос о хирургическом лечении, направленном на восстановление проходимости пиелоуретерального сегмента. Иногда прибегают к многоэтапному хирургическому лечению.

**Сегментарная гипоплазия** (почка Аска—Упмарка). Проявляется в школьном возрасте в виде гипертензии, болей в животе, реже полиурии, полидипсии, отставании массы тела и роста ребенка. Девочки болеют в 3 раза чаще мальчиков. Сегментарная гипоплазия может быть односторонней или двусторонней. На внутривенной урографии видны нечеткие контуры пораженных сегментов, сегментарные истончения коркового слоя, расширенные чашечки. Гипоплазированным сегментам почечной ткани соответствует и гипоплазия артерий (поэтому целесообразна ангиография) за счет утолщения их стенок. Гипертензия вызвана гиперренинемией. В настоящее время оспаривают точку зрения, что это — аномалия развития, и основное значение в ее генезе придают рефлюкс-нефропатии разной этиологии. Лечение симптоматическое, но при упорной артериальной гипертензии возможно хирургическое удаление пораженных сегментов, и у некоторых больных после этого снижается артериальное давление.

**Олигонефрония (олигомеганефрония)**. Врожденное заболевание, в основе которого лежит значительное увеличение длины части нефронов, в то время как общее их количество и размеры почки значительно уменьшены. Число нефронов может составлять лишь  $\frac{1}{5}$  нормального. Помимо перечисленных признаков характерен выраженный интерстициальный фиброз. У части детей с рождения, у других — на первом году жизни развивается рвота, эпизоды дегидратации, гипертермии, протеинурия, наблюдаются задержка физического развития, остеопатии, азотемия, гипертензия, полиурия и полидипсия, анемия, ацидоз, то есть развивается клиника хронической почечной недостаточности.

Диагностика возможна на основании биопсии почки.

Лечение симптоматическое.

Прогноз неблагоприятный, возможна трансплантация почки.

**Синдром ногтей-коленной чашечки** (наследственная артроостеоониходисплазия — синдром Найла—Пателлы) наследуется по аутосомно-доминантному типу и тесно связан с группой крови. Ген локализован на 9-й хромосоме (9q34). Для больных характерны:

- 1) гипоплазия, отсутствие, выпуклость или утолщение ногтевых пластин (особенно больших пальцев стоп, указательных пальцев);
- 2) отсутствие или гипоплазия надколенников в сочетании с другими костными аномалиями — гипоплазией проксимальных головок лучевых, подвздошных костей с патологическими их выступами, деформацией стопы («конская стопа»);
- 3) сгибательная контрактура суставов (особенно локтевых);
- 4) глазная патология (глаукома, страбизм, птоз и др.);
- 5) патология почек (протеинурия, микрогематурия, НС, развитие ХПН). Базальная мембрана клубочков утолщена, каналы атрофируются, склероз в мезангии. Специфического лечения нет. В то же время при синдроме Найла—Пателлы возможно сочетание морфологической картины в почках с минимальными изменениями с клинической картиной полного НС, чувствительного к глюкокортикостероидам, но со стероидной зависимостью.

**Варианты почечного кистоза** представлены в табл. 177.

Таблица 177

### Основные варианты кистозной дисплазии почек

Нозологическая форма; тип наследования	Основные клинические признаки	Морфологические особенности патологии, в частности, почек
1	2	3
Поликистозная болезнь детского типа; аутосомно-рецессивный ген картирован на 6-й хромосоме. Частота от 1:6000 до 1:40 000	<p>Неонатальная форма: олигогидроамнион; может быть лицо Поттер (см. выше); большой живот (нередко в форме «сливового живота»), увеличенные почки; олигурия, макро-, микрогематурия; ацидоз; протеинурия; гепатомегалия; гипоплазия легких; пневмоторакс. Смерть в раннем возрасте.</p> <p>Ювенильная форма: начало после 2 лет, доминируют признаки портальной гипертензии, но может быть и прогрессирующее ухудшение тубулярной функции: ацидоз, гипонатриемия, протеинурия; ХПН у взрослых. Лечение симптоматическое</p>	<p>Кисты 90% дистальных канальцев и собирательных трубочек, фиброз печени (неонатальная форма).</p> <p>Кисты в мозговом слое (20% нефронов), кистоз и фиброз печени (ювенильная форма). УЗИ-диагностика возможна антенатально с 20-й недели</p>

1	2	3
Поликистоз почек взрослого типа; аутосомно-доминантный; ген картирован на 16-й хромосоме (85–90% всех больных) и на 4-й хромосоме. Частота от 1:400 до 1:1000	Обычно болезнь проявляется у взрослых, но и у детей возможны гематурия, ацидоз, гипонатриемия, гипотония, затем гипертензия; увеличение размеров почек, диагноз очевиден при УЗИ, ХПН. Лечение – поддерживающее, трансплантация почек. Нередко есть пороки сердца, коарктация аорты. Возможны аневризмы мозговых артерий, грудной и брюшной аорты	Кисты большого размера, деформирующие линии почек и чашечек, поражены проксимальные канальцы, собирательные протоки. У $\frac{1}{3}$ имеется поликистоз печени, у 10% – поджелудочной железы
Микрокистоз почек (врожденный нефротический синдром финского типа); аутосомно-рецессивный; ген локализован на 19-й хромосоме	Встречается в Карелии, Ленинградской области, Эстонии. Плацента велика (более 40% массы тела ребенка), много стигм дизэмбриогенеза, асфиксия при рождении, селективная протеинурия, гипопроteinемия чаще с первых дней жизни, но отеки развиваются позже, частые инфекции, прогрессирующая ХПН. В амниотической жидкости высокий уровень $\alpha$ -фетопроteinа. Может помочь трансплантация почки, но после нее возможен вновь НС	Кистоз проксимальных канальцев, вероятно, иммунопатологического генеза
Медуллярная кистозная болезнь (нефронофтиз Фанкони); аутосомно-рецессивный	Начало болезни чаще в возрасте 2–7 лет: полиурия и полидипсия, жажда, анемия, отставание в росте и массе тела, метаболический ацидоз, потеря с мочой солей (Na, K, Ca) и отсюда гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия. Гипоизостенурия. Осадок мочи без особенностей. Могут быть другие пороки развития. Прогрессирующая ХПН. Иногда начинается у подростков и взрослых или сочетается с аномалиями сетчатки (синдром Сениора). Лечение симптоматическое. Показана трансплантация почек	Кистоз мозгового слоя почек и атрофия проксимальных канальцев, интерстициальный фиброз, гломерулосклероз, корковое вещество истончено, почки маленькие. Оптимальный метод диагностики – тонкослойная компьютерная томография почек или ядерно-магнитно-резонансное исследование
Мультикистозная почка; полигенный	Объемное образование в животе, рентгенологически немая почка с одной стороны. ПЕН. Лечение хирургическое	Тотальная почечная дисплазия
Губчатая почка (болезнь Какки–Риччи); аутосомно-рецессивный	Бессимптомное течение или гематурия, боли в животе, ПЕН, МКБ. Чаще двусторонний процесс. Может быть причиной ХПН. Показана трансплантация почки	Множественные мелкие кисты дистальных канальцев
Синдром Лоуренса–Муна–Барде–Бидля; аутосомно-рецессивный	Ожирение, гипогенитализм, олигофрения, пигментный ретинит, полидактилия, ПЕН, протеинурия, гематурия, канальцевая недостаточность. Лечение симптоматическое	Кисты в корковом слое почек, другие аномалии мочевой системы
Синдром Зольвегера; аутосомно-рецессивный (ген на 7-й хромосоме)	Клиника несовместимых с длительной жизнью аномалий легких, печени, почек, сердца у ребенка с обилием стигм дизэмбриогенеза. Лечение симптоматическое	Кисты в корковом слое и клубочковые кисты

## Наследственный нефрит. Синдром Альпорта

Впервые описан в 1927 г. Альпортом как сочетание наследственного нефрита с глухотой. Описано 6 вариантов синдрома Альпорта, которые наследуются по сцепленному с X-хромосомой доминантному или рецессивному типу (ген картирован на длинном плече X-хромосомы q22, ответственен за синтез 4A5 коллагена), или аутосомно-доминантному, или аутосомно-рецессивному типу (ген картирован на 2-й хромосоме).

### Патогенез

В основе болезни лежит нарушение образования трехспиральной структуры коллагена IV типа, в том числе базальных мембран клубочков, аналогичных структур уха и глаза. При морфологических исследованиях выявляют фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранозно-пролиферативные, мезангио-пролиферативные изменения, атрофию и дистрофию канальцев, интерстициальный фиброз. Во внутреннем ухе находят потерю нейронов и волосяных клеток, атрофию спиральных связок, поражения VIII пары черепно-мозговых нервов, кортиева органа. Со стороны глаз с разной частотой обнаруживают снижение остроты зрения, передний лентиконус, пятна на сетчатке, кератоконус, катаракту. При биохимических исследованиях мочи характерно преобладание дерматансульфата, глюкозилгалактозиллоксолизина при уменьшении экскреции оксипролина. У части больных обнаружены также снижение уровня в крови IgA, T- и B-лимфоцитов, фагоцитарной активности.

### Клиника

Отмечается выраженный клинический полиморфизм. Наиболее характерным является гематурия, протеинурия, периодическая бактериурия, снижение слуха. Первые признаки синдрома Альпорта появляются обычно в возрасте 5–10 лет. Выраженность мочевого синдрома поначалу минимальна, нет нарушений функции почек. В дальнейшем постепенно появляются и неуклонно нарастают явления ХПН (более быстро и тяжело у лиц мужского пола). Снижение слуха может развиваться еще до появления почечной патологии. В начале это нейросенсорное снижение слуха высоких тонов, далее — низких, переходящее из звукопроводящей в звуковоспринимающую тугоухость. Могут быть также миастения, потеря памяти и интеллекта, тромбоцитопения. В семьях больных описаны лица с изолированной тугоухостью, доброкачественной гематурией.

### Диагноз

Важно составление родословной и обнаружение лиц как с сочетанием нефрита и глухоты, так и с доброкачественной гематурией, тугоухостью,

ХПН. Диагноз подтверждают при биопсии почек, обнаружении в моче D/L-3-гидроксипролина, глюкозилгалактозилоксилизина. У части больных выявляют сужение прилоханочного отдела мочеточника, удвоение, незавершенный поворот почек.

### **Лечение**

Назначение глюкокортикоидов и цитостатиков неэффективно и лишь ухудшает прогноз. Диета высококалорийная в соответствии с возрастом и функциональным состоянием почек. Показано раннее выявление и активное лечение как мочевой инфекции, так и хронических очагов инфекции. При терминальных признаках ХПН показана трансплантация почки.

### **Тубулопатии (ТП)**

ТП — группа заболеваний с нарушением мембранного транспорта различных веществ в почечных канальцах. Различают первичные ТП, при которых транспорт тех или иных веществ нарушен преимущественно в мембранах почечных канальцев, и вторичные ТП, когда канальцевые поражения — составная часть либо общего дефекта обмена веществ в организме, либо болезней клубочков и других частей почки, распространившихся на канальцы. Первичные ТП, как правило, — основной диагноз (редко конкурирующий, сопутствующий), вторичные — осложнение основного заболевания.

Основными проявлениями тубулопатий являются расстройства водно-электролитного обмена (обезвоживание, дефицит в организме электролитов) и кислотно-основного состояния (КОС), поражения интерстициальной ткани почек (интерстициальный нефрит — ИН) с последующими нарушениями клубочкового аппарата, в совокупности приводящими к хронической почечной недостаточности (ХПН), уролитиазу.

В данном разделе кратко изложены сведения об основных ТП. При первичных ТП ведущим патогенетическим звеном нарушений могут быть:

- 1) изменения структуры мембранных белков-носителей;
- 2) энзимопатии — наследственно обусловленная надостаточность ферментов, обеспечивающих активный мембранный транспорт;
- 3) изменение чувствительности рецепторов клеток канальцевого эпителия к действию гормонов;
- 4) изменения общей структуры цитомембран клеток.

**Почечная глюкозурия** (почечный глюкодиабет). Связана с наследственным дефектом ферментных систем проксимальных канальцев, обеспе-



чивающих реабсорбцию глюкозы. Частота болезни 2–3 на 10 000 детей, наследование по аутосомно-доминантному, реже аутосомно-рецессивному типу, ген картирован на 6-й хромосоме (6p21). В отличие от сахарного диабета почечная глюкозурия характеризуется следующими особенностями:

- 1) повышенная экскреция глюкозы (от 2–5 до 100 г в сутки) наблюдается при нормальном содержании сахара в крови;
- 2) степень глюкозурии не зависит от поступления глюкозы с пищей, одинакова днем и ночью;
- 3) сахарная кривая после нагрузки глюкозой не выявляет отклонения от нормы.

Экскреция моносахаров с суточной мочой у здоровых детей составляет 150–200 мг.

*Клинические проявления* патологии бывают лишь при тяжелых гипогликемиях: мышечная слабость, чувство голода, полиурия, иногда задержка физического развития, а при длительном голодании — ацетонурия, гипокалиемия. Для диагностики заболевания важно идентифицировать выводимый сахар как глюкозу. Почечная глюкозурия может сочетаться с синдромом мальабсорбции, обусловленным непереносимостью лактозы.

*Дифференциальную диагностику* заболевания проводят между сахарным диабетом, фруктозурией, пентозурией, канальцевым некрозом почек, вариантами глюкозоаминофосфатного диабета.

Специального лечения заболевание, как правило, не требует, но важно рационально построить диету, не допуская как избытка, так и недостатка углеводов, предупреждая гипогликемию.

*Прогноз* — благоприятный.

**Наследственный фосфат-диабет** (гипофосфатемический или витамин D-резистентный рахит). В основе заболевания лежит снижение реабсорбции фосфатов в почечных канальцах. Наследуется по доминантному, сцепленному с X-хромосомой (Xp22) типу с пониженной клинической экспрессивностью у женщин. По данным Прадера, частота заболевания составляет 1 на 25 000 новорожденных.

*Патогенез* фосфат-диабета пытаются объяснить:

- 1) повышенной чувствительностью эпителия канальцев почек к паратормону;
- 2) первичным дефектом реабсорбции фосфатов в канальцах (энзимопатия);
- 3) синтезом в организме больного фосфатурических метаболитов витамина D;
- 4) дефектом синтеза  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

*Клиническую картину*, диагноз и лечение см. главу 5.

*Дифференциальный диагноз* проводят с другими вариантами гипофосфатемического рахита, наследуемыми по аутосомно-доминантному типу (заболевание проявляется у детей старше 3 лет и клинически протекает более мягко, чем фосфат-диабет); аутосомно-рецессивному типу (характеризуется выраженной тяжестью скелетных аномалий, мышечной слабостью, гипокальциемией, незначительной фосфатурией и обусловлено нарушением абсорбции фосфора в кишечнике). Описан вариант гипофосфатемического рахита с повышенной чувствительностью к витамину D и развитием гипервитаминоза при лечении этим витамином. Поэтому неизменным условием терапии витамином D является периодическое проведение пробы Сулковича и при резко положительном ее результате, полученном дважды, — отмена витамина D.

***Синдром Дебре—де Тони—Фанкони*** (глюкозофосфатаминовый диабет, низм с витамин D-резистентным рахитом). В типичной форме проявляется как рахитоподобные деформации скелета в сочетании с симптомами недостаточности проксимальных канальцев (глюкозурия, аминоацидурия, фосфатурия, бикарбонатурия). Наследуется заболевание по аутосомно-доминантному типу с различной степенью экспрессивности (некоторые авторы считают, что наследование имеет аутосомно-рецессивный характер). Описаны «неполные формы» синдрома Дебре—де Тони—Фанкони: сочетание рахитоподобных остеопатий с аминофосфатурией или фосфатглюкозурией, глюкозоаминоацидурией. При гистологическом исследовании почек находят уплощение эпителия проксимальных извитых канальцев, тонкий проксимальный сегмент, получивший название «лебединой шеи», атрофию, склероз клубочков, интерстициальный фиброз. Согласно гипотезе де Тони, в основе патогенеза заболевания лежит ферментативный дефект в цикле Кребса и, следовательно, энергетическая недостаточность канальцев эпителия.

Первыми признаками заболевания, возникающими у большинства детей во втором полугодии или на 2-м году жизни, являются слабость, вялость, потеря аппетита, нередко рвота, субфебрилитет, гипотрофия, задержка роста и умственного развития, мышечная гипотония и артериальная гипотензия, гипорекфлексия, жажда, полиурия, запоры, симптомы дегидратации, частые инфекционные заболевания. Позднее обнаруживают костные изменения: остеопороз, искривления трубчатых костей (вальгусная деформация нижних конечностей), частые переломы костей, кифоз, далее — хроническая почечная недостаточность.

В крови обнаруживают гипофосфатемию, гипокалиемию, ацидоз; повышается активность щелочной фосфатазы. В моче — гипераминоацидурия (аланин, аргинин и др.), фосфатурия, глюкозурия, натрийурия, калийурия.

Клинико-лабораторный симптомокомплекс синдрома Дебре—де Тони—Фанкони может быть проявлением как идиопатической формы синдрома, так и вторичным при целом ряде других врожденных метаболических нарушений: цистиноз, непереносимость фруктозы, галактоземия, тирозинемия, гликогеноз, синдром Лоу (окулоцереброренальный синдром), болезнь Вильсона. Кроме того, возможны и приобретенные формы синдрома — отравления тетрациклином с истекшим сроком хранения, свинцом, ртутью, кадмием. Исходя из этого ясно, что внутри самого синдрома Фанкони необходим дифференциальный диагноз самых разных болезней.

*Лечение* состоит в назначении больших доз витамина D (25 000–100 000 МЕ в сутки или кальцитриола 0,5–1,5 мкг в сутки), коррекции ацидоза (назначение гидрокарбоната натрия или цитратов в прописи Олбрайта) и недостатка калия, диеты с высоким содержанием белка (ограничивают серосодержащие аминокислоты), а также кальция и фосфора.

*Дифференциальную диагностику* проводят с рахитом, остеопатиями при хронической почечной недостаточности, почечным тубулярным ацидозом, цистинурией, фосфат-диабетом, цистинозом.

*Прогноз* неблагоприятен. Большинство больных, если не сделана трансплантация почки, умирают от ХПН в возрасте до 15 лет.

**Глицинурия** — аутосомно-доминантно наследуемое заболевание с нарушением реабсорбции глицина в почечных канальцах и выраженной глицинурией (более 1 г в сутки при норме 100–200 мг). Клинически характеризуется упорной лейкоцитурией, нефролитиазом (кальциево-оксалатные камни). Описаны больные с поражением глаз в виде атрофии и дегенерации клетчатки, развитием ХПН. Вторичные глицинурии возможны при медикаментозных поражениях почек, диффузных гломерулонефритах, пиелонефрите. Специфическое лечение не разработано.

**Иминоглицинурия (синдром Жозефа)** — наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание с нарушением канальцевого транспорта аминокислот (в моче много пролина, гидроксипролина, глицина). Клинически проявляется судорогами, снижением слуха, задержкой психомоторного и полового развития, нефролитиазом, протеинорахией, развитием ХПН. Специфическое лечение не разработано.

**Цистинурия** — наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание с повышенным выделением с мочой цистина и структурно сходных с ним лизина, орнитина, гомоцистина, дисульфидцистина, аргинина. Цистин в организме синтезируется из метионина. Выделены три формы болезни по характеру нарушений абсорбции цистина и лизина в кишечнике, хотя при всех повышено выделение цистина с мочой. *Клиническая картина* гетерогенна и зависит от формы болезни. Уже на первом году может отмечаться задержка физического развития, лейкоцитурия, протеинурия, бес-

покойство перед мочеиспусканием, повышение температуры тела. Типично раннее присоединение пиелонефрита, развитие нефрокальциноза. В то же время существуют формы, при которых болезнь проявляется в старшем школьном возрасте и позднее: почечные колики, боли в животе, нефрокальциноз, интерстициальный нефрит.

*Диагноз* основан на выявлении кристаллов цистина при микроскопии осадка мочи, при нефробиопсии. *Лечение* сводится к ограничению в диете продуктов, богатых серусодержащими аминокислотами (творог, сыр, яйца, бобы, рыба), периодически картофельно-капустной диете, обильному питью с доминированием щелочных растворов (цистиновые камни образуются в кислой среде), а также курсам пенициллина (купренила), назначению мембраностабилизаторов. Возможен чрезвычайный локальный гемолиз за счет введения N-ацетилцистеина при нефростомии.

Дифференциальный диагноз проводят с цистинозом (см. главу 18).

**Ксантинурия** — наследственное заболевание (тип наследования аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный), в основе которого лежит дефицит ксантиноксидазы, катализирующей окисление ксантина и гипоксантина с последующим образованием мочевой кислоты, повышенным выделением этих метаболитов с мочой и образованием ксантиновых камней в моче. В крови и в моче резко снижены уровни мочевой кислоты. Клинически типична мочекаменная болезнь, прогрессирующий интерстициальный нефрит с развитием ХПН. Специфическое лечение не разработано, показана та же диета, что и при уратурии.

**Почечный тубулярный ацидоз.** 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, нередко нефрокальцинозом и пиелонефритом. Первичный тубулярный ацидоз бывает двух видов: проксимальный (II тип) и дистальный (I тип). Классификация канальцевого ацидоза представлена в табл. 178.

Проксимальный вариант поражения протекает более тяжело, чем дистальный, ибо в проксимальных канальцах реабсорбируется 85% профильтрованного бикарбоната, а в дистальном — остальные 15%. Практически весь профильтрованный калий, большая часть (65%) натрия и кальция, фосфора также реабсорбируется в проксимальных канальцах, а потому при тубулопатиях II типа чаще встречаются расстройства электролитного обмена, рахитоподобные поражения костей, другие тубулярные дефекты, но при I типе ацидоза более част нефрокальциноз.

Таблица 178

### Классификация почечного канальцевого ацидоза (Бергстейн Дж. М., 1994)

Дистальный (I тип)	Проксимальный (II тип)	Недостаточность минералокортикоидов (IV тип)
Изолированный: спорадический наследственный Синдром Фанкони первичный вторичный Наследственный: цистиноз синдром Лове галактоземия фруктоземия тирозинемия болезнь Вильсона медуллярный кистоз Приобретенный: соли тяжелых металлов (ртуть, свинец) тетрациклин с истекшим сроком хранения диакарб протеинурия интерстициальный нефрит гиперпаратиреоз витамин-D-дефицитный рахит	Изолированный: спорадический наследственный Вторичный: интерстициальный нефрит обструктивный пиелонефрит отторжение трансплантата нефропатия при серповидно-клеточной анемии волчаночный нефрит нефрокальциноз цирроз печени эллиптоцитоз медуллярная губчатая почка Токсины: амфотерицин В литий толуен амилорид	<i>Патология надпочечников:</i> (↓A, ↑P) Болезнь Аддисона Врожденная гиперплазия Первичный гипoadостеронизм <i>Гипоренинемический гипoadостеронизм</i> (↓A, ↓P) Обструкция Пиелонефрит Интерстициальный нефрит Сахарный диабет Нефросклероз <i>Псевдогипoadостеронизм</i> (↑A, ↑P)

*Примечание:* A – альдостерон; P – ренин.

Основные клинико-лабораторные критерии канальцевого ацидоза I и II типа представлены в табл. 179. Малоизвестной формой дистального канальцевого ацидоза является «синдром дистального канальцевого ацидоза», при котором отсутствует ацидемия, но нарушена ацидификация мочи.

Клиническим проявлением синдрома может быть нефролитиаз. Диагностируют его с помощью нагрузочных проб, оценивающих способность почек к ацидификации мочи.

## Основные признаки почечного тубулярного ацидоза I и II типа (Ю. Е. Вельтицев)

Признак	Тип I, дистальный синдром Баттлера—Олбрайта	Тип II, проксимальный Лайтвуда
Ацидификация мочи	Всегда нарушена, pH не бывает ниже 6,5 (чаще с рождения)	Не нарушена, pH бывает ниже 6,5
Экскреция H <sup>+</sup> (титруемая кислотность, аммоний)	Всегда нарушена (резко снижена)	Не нарушена, адекватная пищевому режиму
Почечный порог реабсорбции ионов бикарбонатов	Норма (23 ммоль/л)	Резко снижен (менее 19–20 ммоль/л)
Экскреция бикарбонатов с мочой	Нормальная (0–2% профильтрованного количества)	Резко повышена (около 10% профильтрованного количества)
Наследственность	Аутосомно-доминантный или рецессивный тип наследования	При первичной форме X-сцепленный, рецессивный, может возникать спорадически, болеют мальчики раннего возраста. Чаще вторичный
Клиника	Бледность кожи, анорексия, отставание в росте, мышечная гипотония, запоры, рахитоподобные изменения костей, кризы обезвоживания и полиурии, гиперкальциурия, гиперкальциурия (10–20 мг/кг, при норме 1–4 мг/кг в сутки), нефрокальциноз и уролитиаз, пиелонефрит, щелочная реакция мочи и постоянный дефицит оснований в крови. ИН, ХПН, но при раннем правильном лечении прогноз может быть неплохой	У ребенка 3–18 мес: снижение аппетита, рвота, подъемы температуры тела неясного генеза, отставание в развитии; возможны полидипсия, полиурия, рахитические изменения костей, рвота, запоры, вальгусная деформация костей, снижение резистентности к инфекции, гиперхлорурия. Прогноз неясен, но описано спонтанное выздоровление
Лечение	Ежедневно внутрь бикарбонат натрия (2–3 ммоль/кг), 10% растворы цитрата калия и натрия (2–3 мл/кг в день), при гиперкальциурии – гипотиазид, при остеомалации – витамин D <sub>2</sub>	Ежедневно внутрь бикарбонат натрия в дозе 10 ммоль/кг, препараты калия, гипотиазид на фоне коррекции ацидоза, цитратная смесь

Для дифференциальной диагностики двух вариантов ацидоза можно использовать показатель, называемый «анионный пробел» =  $\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ . Если указанная разница концентраций в моче отрицательна, то это предполагает адекватную экскрецию аммония, что возможно при гиперхлоремическом метаболическом ацидозе, при диарее, а также проксимальном тубулярном ацидозе. Если «анионный пробел» положительный, то вероятен дистальный тубулярный ацидоз, кетоацидоз. Подчеркнем, что «анионный пробел» в крови у этих детей менее 15 ммоль/л (при обоих вариантах ацидоза), то есть это

«не-дельта-ацидоз» (в крови «анионный пробел» высчитывают как разницу между суммами концентраций  $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ , с одной стороны,  $\text{Cl}^-$  и  $\text{HCO}_3^-$  — с другой). Классической пробой на определение способности почек к ацидификации мочи является нагрузочная проба с хлоридом аммония. В условиях ацидемии, вызванной хлоридом аммония, пациенты с I типом тубулярного ацидоза не способны снижать pH мочи. Для экстренной диагностики I типа тубулярного ацидоза используется градиент  $\text{pCO}_2$  (моча-кровь) при нагрузке бикарбонатом натрия (SB более 30 ммоль/л), который в норме составляет более 25 мм рт. ст. Диагностику дистального тубулярного ацидоза I типа можно осуществить по оценке ацидификации мочи в условиях нагрузочной пробы с фуросемидом в дозе 1 мг/кг в/м. При нарушении ацидификации через 3 часа pH мочи повышается более 5,5 ед.

**Почечный несахарный диабет** (ПНД) — рецессивное, сцепленное с X-хромосомой заболевание (ген картирован — Xq28) с нечувствительностью почечных канальцев к антидиуретическому гормону (АДГ, вазопрессин) и выделением большого количества мочи с низкой относительной плотностью (ОПМ, старое название — удельный вес мочи), с полиурией, гипостенурией. АДГ увеличивает реабсорбцию воды в дистальных канальцах и собирательных трубочках посредством повышения в них синтеза циклического 3,5-АМФ. При I типе ПНД в ответ на введение экзогенного АДГ не только не происходит увеличения ОПМ, сокращения диуреза, но и не увеличивается секреция с мочой 3,5-АМФ, тогда как при II типе — увеличение экскреции с мочой 3,5-АМФ происходит, а изменений ОПМ нет. Болеют преимущественно мальчики, хотя у их матерей и находят сниженную чувствительность к экзогенному АДГ, то есть у женщин понижена экспрессивность гена. Вторичный ПНД может быть осложнением ХГН, ХПН, ИН разного генеза.

Наследственный ПНД, как правило, проявляется с рождения или в первое полугодие жизни: полиурия, полидипсия, повторяющиеся периоды гипернатриемического обезвоживания, рвоты, снижение тургора кожи, запоры, гипотрофия, задержка роста. Может быть и задержка психомоторного развития. При тяжелом обезвоживании могут развиваться гипертермия («солевая лихорадка»), судороги. Последствием этого состояния может быть синдром Фара — обызвествление сосудистых сплетений боковых желудочков мозга, которые диагностируют при компьютерной томографии.

**Диагноз** основан на данных родословной (болеют мужчины по материнской линии), анамнеза, клиники и характерных лабораторных данных (ОПМ очень низкая — 1,001–1,003). Типично отсутствие изменения ОПМ после внутривенного введения вазопрессина (0,01 ЕД/кг) в середине 2-часовой нагрузки 5% раствором глюкозы (275 мл/м<sup>2</sup> в час) внутривенно.

**Дифференциальный диагноз** основан на том, что при гипофизарном и других видах несахарного диабета, почечном солевом диабете, канальцевом

ацидозе, нефронофтизе Фанкони чувствительность канальцев к АДГ сохраняется.

*Лечение* включает ограничение в диете поваренной соли до 30–35 мг на 1 кг массы тела в сутки ( $\text{Na} - 2-2,5$  ммоль/кг в сутки) и увеличение количества жидкости (до 6–10 л/м<sup>2</sup> поверхности тела в сутки). Положительный эффект может оказать прием гипотиазид (2 мг/кг в сутки) и амилорида (0,3 мг/кг в сутки), индометацина (3 мг/кг в сутки с частотой 2 дня приема, 2 дня перерыв). При таком лечении необходимо контролировать уровень калия в крови.

**Почечный солевой диабет** (псевдогипоальдостеронизм, рецепторный гипоальдостеронизм, синдром потери соли). Характеризуется низкой реабсорбцией натрия почечными канальцами вследствие низкой их чувствительности к альдостерону. Наследуют заболевание по аутосомно-рецессивному типу. Клинические проявления отмечаются с первых дней жизни: полиурия, полидипсия, отсутствие аппетита, адинамия, ацидоз, гиперкалиемия, артериальная гипотензия. В дальнейшем у детей отмечаются недостаточное увеличение массы тела, задержка роста и психического развития, оссификации костей скелета. Диурез всегда достаточный, выделение с мочой натрия и альдостерона повышено, кетостероидов и оксикортикоидов — нормальное, а после нагрузки АКТГ повышается, что исключает гипоплазию надпочечников. В крови всегда обнаруживают гипонатриемию (ниже 130 ммоль/л) и гиперкалиемию. В моче уровень альдостерона резко повышен. Дифференциальную диагностику необходимо проводить с первичными формами гипоальдостеронизма.

*Лечение* направлено на предупреждение тяжелых степеней гипонатриемии: назначают в день по 5 г поваренной соли. С ростом потребность ребенка в дополнительном введении поваренной соли уменьшается. Суточную нагрузку на натрий можно рассчитывать (в миллимолях) по формуле:

$$x = (140 - n) \times \frac{1}{5} \text{ массы тела больного (в кг)},$$

где  $n$  — содержание натрия в сыворотке крови больного в ммоль/л.

**Барттера синдром** — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся гипокалиемией, гипохлоремическим метаболическим алкалозом, чрезвычайно высокими величинами в крови уровней альдостерона и ренина (при нормальном артериальном давлении), повышенной экскрецией с мочой хлоридов, калия, простагландина E<sub>2</sub>, низкой агрегационной активностью тромбоцитов под воздействием коллагена. При биопсии почек находят гиперплазию юкстагломерулярного аппарата. Патогенез дефекта не ясен, считают, что первичным является нарушение реабсорбции хлоридов.

*Клинически характерны:* беременность у матери с наличием гидрамниона, преждевременные роды, с раннего детства плохой аппетит, рвоты, низкие прибавки массы тела и роста, мышечная слабость, запоры, полиурия,



полидипсия, гипокалиемические судороги. В крови и моче выявляют вышеописанные нарушения. В дальнейшем дети отстают в физическом развитии, но при ранней диагностике и направленном на ликвидацию гипокалиемии и другом симптоматическом лечении адаптируются к болезни. Мы наблюдали ребенка с синдромом Барттера, диагностированным в периоде новорожденности, у которого в конце первого полугодия жизни развилась хлортерная диарея. Возможно развитие вторичного, транзиторного синдрома Барттера при муковисцидозе, лекарственных отравлениях, шоке, ИН. Лечение при синдроме Барттера сводится к назначению индометацина (1 мг/кг массы тела 3 раза в день) вместе с препаратами калия и при необходимости — кальция и магния.

**Синдром Лоу** (окулоцереброренальный синдром) — заболевание, наследуемое по сцепленному с X-хромосомой рецессивному типу (ген картирован на длинном плече X-хромосомы — Xq26). Заболевание характеризуется сочетанием мышечной гипотонии, катаракты, умственной отсталости и тубулопатии. Патогенез не вполне ясен. Следствием проксимальной тубулопатии являются генерализованная аминоацидурия, протеинурия, глюкозурия, фосфатурия, гипофосфатемический рахит, ацидоз.

*Клинически* характеризуется сочетанием симптомов поражения мозга, глаз и почек. Дети обычно блондины, со светлой кожей, голубыми склерами, низким расположением ушных раковин. Они отстают в физическом развитии и обычно имеют задержку или отставание психомоторного развития, резкую мышечную гипотонию, отсутствие глубоких сухожильных рефлексов, анорексию, запоры, периодические лихорадки неясного генеза. Иногда дети гипервозбудимы, агрессивны, имеют визгливый голос, гиперподвижность суставов. У подавляющего большинства больных развивается катаракта (чаще двусторонняя) или глаукома, рубцы на роговице, энтофтальм. Тубулопатия приводит к рахитическим изменениям костей, постепенному развитию ХПН. Возможен и нефротический синдром. Патогенетическая терапия не разработана, проводят лишь симптоматическое лечение.

## ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ОПН)

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 выделения из организма воды, нарастающей азотемией, электролитным дисбалансом, декомпенсированным метаболическим ацидозом. Основным клиническим проявлением ОПН является олигурия — диурез менее  $\frac{1}{3}$  от нормального или менее 300 мл/м<sup>2</sup> поверхности тела за сутки, то есть 10–12 мл/кг в сутки или менее 0,5 мл/кг в час.

Исключение — новорожденные старше 7 дней и дети первого квартала жизни, когда олигурией считают уменьшение диуреза менее 1 мл/кг в час. Однако гомеостатические функции почек могут быть нарушены и при диурезе, равном и более 300 мл/м<sup>2</sup> в сутки — неолигурическая ОПН (острый интерстициальный нефрит, поражение аминокликозидами). Упомянутая величина — минимальное количество мочи, необходимое для выделения 600 мОсм осмотически активных веществ, образованных за сутки при нормальной диете и метаболизме. Анурия — диурез менее 60 мл/м<sup>2</sup> в сутки.

### Этиология

Различают преренальную, ренальную и постренальную (обструктивную) ОПН, хотя нередко один и тот же фактор, например, ишемия почки может на начальном этапе выступать как преренальная, а при сохранении причины переходить в ренальную ОПН.

*Преренальная* ОПН (почечная гипоперфузия) может быть вызвана: гиповодемией и (или) гипотензией, обусловленными шоком любой этиологии (септический, геморрагический, ожоговый и др.), дегидратацией (рвоты, диарея, длительная и тяжелая лихорадка), массивным снижением коллоидно-онкотического давления крови (потери белка при экссудативной энтеропатии, нефротическом синдроме); перитонитом и асцитом; застойной сердечной недостаточностью; лекарственными препаратами (нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, циклоспорин, амфотерицин В).

*Ренальные* причины ОПН следующие:

- 1) острый канальцевый некроз или тубулорексис — разрыв базальной мембраны канальцев: ишемия почки вследствие перечисленных преренальных причин, действия нефротоксинов — отравлений, в том числе ядовитыми грибами, лекарствами (например, аминокликозидами, противоопухолевыми препаратами), свинцом, литием, диэтиленгликолем, ртутью и др.; поражения канальцев при дисметаболических нефропатиях, ИН, дисэлектролитемиях, тяжелом инфекционном токсикозе, внутрисосудистом гемолизе, ожогах, синдроме разможнения, обширных хирургических операциях, особенно на сердце, и др.;
- 2) внутрисосудистая блокада (гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; системная красная волчанка и другие диффузные болезни соединительной ткани, васкулиты; тромбозы почечных сосудов новорожденных, а также в более старшем возрасте при НС);
- 3) гломерулонефриты (ОСГН, БПГН и др.);
- 4) интерстициальный нефрит (ИН);

- 5) обструкция канальцев (уратная, оксалатная, ксантиновая, сульфаниламидная нефропатии, пигментурия и др.);
- 6) структурные аномалии почек (агенезия, поликистоз, дисплазии почек).

*Пострениальная ОПН* возможна как следствие закупорки в мочевыводящих путях на разных уровнях при камнях, опухолях, сдавлениях, нейрогенном мочевом пузыре. У детей встречается редко — 1% всех ОПН.

У *новорожденных* причиной ОПН чаще являются тяжелая асфиксия и синдром дыхательных расстройств (транзиторная ОПН), структурные аномалии развития почек, тромбозы почечных сосудов, поражения почек при генерализованных внутриутробных инфекциях, сепсис.

У *детей раннего возраста* ОПН диагностируют чаще при инфекционных токсикозах, шоках разной этиологии, ДВС-синдроме, тяжелых электролитных нарушениях.

В *дошкольном возрасте* наиболее частыми причинами ОПН могут быть интерстициальные нефриты (инфекционные, лекарственные, отравления и др.), шок, кишечные инфекции.

У *школьников* как наиболее частые причины ОПН выделяют БПГН, шок разной этиологии (ожоговый, травматический, трансфузионный, септический и др.), ДВС-синдром, кишечные инфекции.

## Патогенез

До сих пор остается неясным многое в патогенезе ОПН, в частности, несоответствие между умеренными морфологическими изменениями в почках и степенью нарушения их функции при ОПН.

ОПН и развивается вследствие резкого снижения СКФ (менее 5–10% от нормальной), но кардинальными при ОПН являются нарушения функции канальцев. Она наблюдается при любой причине ОПН. При этом чем дольше держится ОПН, тем грубее канальцевые нарушения. Если при ОПН преренального генеза и гиповолемия, и артериальная гипотензия ликвидированы или хорошо скорректированы, то при недлительной ОПН функция почки может быстро восстановиться. Если ОПН была длительной, то канальцевые нарушения поддерживают дефект функции почек и после коррекции гиповолемии или гипотензии. Отсюда крайне важна скорость дифференцированной помощи больному с ОПН. Если патогенез снижения СКФ при преренальных причинах ОПН более или менее понятен, то при острых тубулярных некрозах и тубулорексисе лишь обсуждается. Полагают следующие возможные патогенетические звенья:

- 1) «утечка» плазмы в мезангиум, интерстиций и сдавление клубочков;
- 2) нарушение всасывания хлорида натрия в проксимальном и дистальном канальцах приводит к тому, что в области плотного пятна он мо-

жет стимулировать высвобождение ренина и ангиотензина, что и приведет к уменьшению кровотока в клубочке;

- 3) обструкция канальцев некротическими массами и цилиндрами приводит к повышению канальцевого давления, снижению фильтрационного давления, следовательно к падению СКФ, олигурии.

Патогенез олигурии при ОПН приведен на рис. 98. Из рис. 99 видно, что в олигурическую стадию ОПН потребление почками кислорода и почечный кровоток составляют 20–25% и менее от нормы, а СКФ и секреторная функция почек снижены еще более резко.

### **Факторы, приводящие к органическому повреждению почек**

Причины возникновения и прогрессирования ОПН можно разделить на 3 группы: нарушение почечной гемодинамики, внутрисосудистая блокада почечного кровотока, первичные тубулоинтерстициальные повреждения.

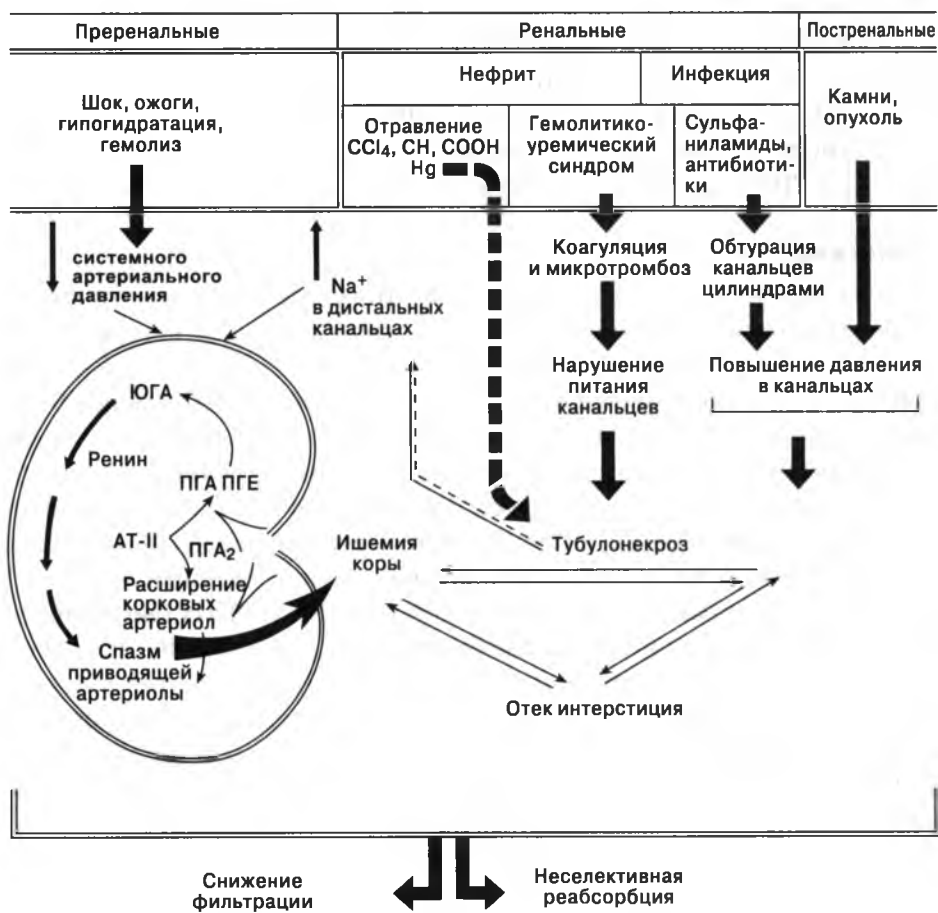
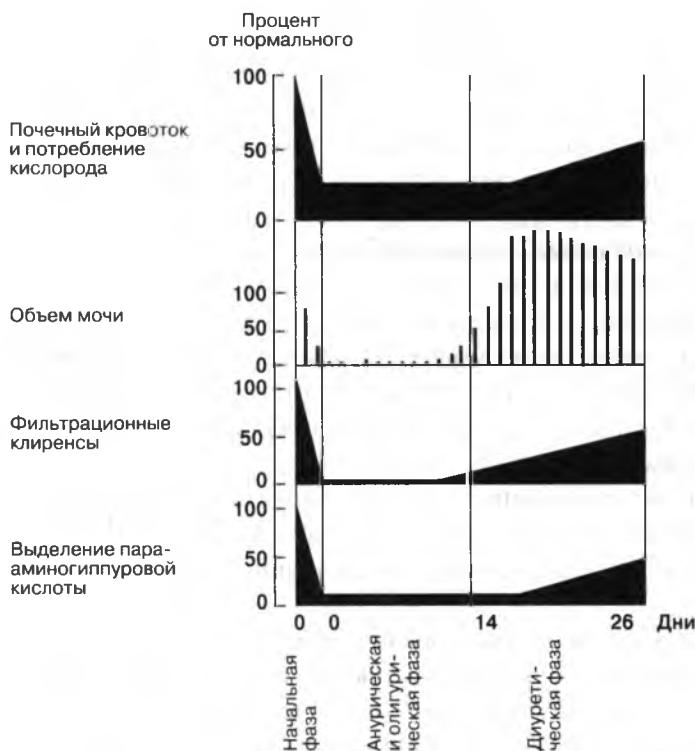


Рис. 98. Патогенез олигурии при ОПН.



**Рис. 99.** Нарушения гемодинамики и функции почек в развитии ОПН (К. Браун, О. Мунк).

*Внутрипочечное нарушение гемодинамики*, как правило, является следствием расстройства системного кровообращения при шоке любой этиологии или остро возникающей гипоксии, или гиперкапнии. Для развития органических изменений необходимо, чтобы повреждающие факторы достигли критических величин и были пролонгированы во времени.

*Первичная внутрисосудистая блокада кровотока* в почке на фоне диссеминированного внутрисосудистого свертывания у детей характерна для первичного или вторичного гемолитико-уремического синдрома (ГУС) и реже встречается при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, системной красной волчанке, болезни Мошковица.

*Первичные повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек*, приводящие к ОПН, обусловлены тяжелыми электролитными расстройствами, воздействием нефротоксических ядов и лекарственных веществ, а также вирусными и бактериальными повреждениями почек. Наиболее восприимчивы к ишемии и нефротоксинам оказались проксимальный отдел канальца и восходящая часть петли Генле, эпителий которых имеет наиболее сложную ультраструктуру, отличается большой физиологической актив-

ностью по реабсорбции и секреции токсических веществ. Ишемия и токсины вызывают тканевые ферментативные нарушения, изменяют потребление тканями кислорода и оказывают влияние на почечный кровоток.

Все этиопатогенетических факторы приводят к повреждению элементов почечной ткани, степень которого может быть различной — от острого тубулярного некроза до сегментарного или обширного некроза корковой ткани почек.

*Острый канальцевый некроз* наблюдается у большинства пациентов с ОПН (у 90% госпитализированных больных). У детей он часто развивается при гиповолемии, вызванной диспепсическими заболеваниями. Острый канальцевый некроз также может быть обусловлен действием нефротоксинов, ишемией почек при нарушении работы сердца, травматическом шоке или сепсисе. При канальцевом некрозе повреждается эпителий канальцев с последующим его восстановлением.

Широкое использование термина «канальцевый некроз» нельзя считать обоснованным, так как большинству больных с ОПН не делают биопсию почки, а диагноз ставят ретроспективно при восстановлении функций почек.

*Острый корковый некроз* развивается у небольшого числа больных с ОПН. При обширном корковом некрозе развивается необратимая почечная недостаточность. Чаще имеет место очаговый корковый некроз с последующим частичным восстановлением почечных функций. В основе коркового некроза лежит капиллярный тромбоз с обширной гибелью ткани почки. У детей он часто развивается при ОПН, вызванной тяжелой дегидратацией при гастроэнтерите, сепсисе или перитоните. Корковый некроз также может наблюдаться у пациентов с ГУС и тромботической микроангиопатией, при укусах змей. Диагноз коркового некроза должен рассматриваться в тех случаях, когда у больного в ожидаемые сроки не наступило восстановление почечных функций.

### **Клиническая картина**

Течение ОПН обычно делят на четыре стадии: начальную (преданурическую — функциональная почечная недостаточность), олигоанурическую, стадию восстановления диуреза с развитием полиурии и выздоровление. *Начальная стадия* клинически определяется теми заболеваниями, которые привели к ОПН, но поражение почек проявляется через 1–2 дня снижением диуреза. Повышения уровня в крови азотистых шлаков, калия (типичные признаки следующих стадий ОПН) обычно не наблюдают. Относительная плотность мочи в этом периоде может быть высокой. Согласно Э. К. Цыбулькину, выраженная централизация кровотока при шоке любой этиологии, продолжающаяся более 4 ч, приводит к прогрессивному

ухудшению функции почек в ближайшие 12–24 ч, а присоединение тромбогеморрагического синдрома уже в течение 2 ч вызывает олигурию, сопровождающуюся макрогематурией с последующей продолжительной анурией. Молниеносное начало олигоанурического периода наблюдают при гемотрансфузионном шоке. Преданурический период при инфекционных токсикозах может длиться и несколько дней.

*Олигоанурическая стадия*, наряду с резким снижением диуреза (менее 25% нормы при низкой относительной плотности мочи — 1,005–1,008), характеризуется прогрессирующим ухудшением состояния больного, появлением бледности с иктеричным оттенком (иногда и геморрагий на коже, зуда), адинамией, головной боли, слабости, тошноты, рвоты, диареи, тахикардии (чаще при сниженном артериальном давлении, особенно диастолическом, но в конце концов развивается гипертензия; появление различных нарушений ритма сердца и проводимости — экстрасистолии, блокады).

Характерно появление шумной одышки — следствие метаболического ацидоза и токсемии (типичны различные виды аномалий дыхания — чейн-стоксово, куссмаулевское), судорог, резких болей в животе, отека легких; характерна нарастающая анемизация, возможна тромбоцитопения. Клинические проявления азотемии — беспокойство, кожный зуд, тошнота, рвота, анорексия, расстройство сна, стоматиты, колиты, гастриты. Выделением азотистых шлаков через желудочно-кишечный тракт и объясняются тошнота, рвота, метеоризм, диарея. В этот период могут быть резко выражены признаки гиперкалиемии (мышечная слабость, аритмии, остановка сердца), перегрузки жидкостью (отек соска зрительного нерва, гипертензия, увеличение сердца, ритм галопа, чрезмерное увеличение массы тела, отек легких, периферические отеки). При отсутствии помощи ОПН приводит к коме, смерти. Внепочечные проявления ОПН представлены в табл. 180.

*Стадия восстановления диуреза*, когда восстановилась проходимость канальцев, клинически характеризуется увеличением диуреза, улучшением состояния больного, но так как функционально эпителий канальцев неполноценен, процессы реабсорбции и секреции несостоятельны: через 1–2 дня развиваются гипо- и изостенурия, гипосолемия (гипонатриемия, гипокалиемия, гипомagneмия, гипокальциемия). Полиурия может достигать 10 л в сутки.

Прогрессирует анемия. Одновременно вследствие нарушения функции полиморфноядерных нейтрофилов, угнетения гуморального и клеточного иммунитета почти закономерно наслаивается инфекция, в том числе грибковая. Инфекционные осложнения — одна из основных причин смерти больных с ОПН. В этой же стадии достаточно сложна коррекция перечисленных электролитных нарушений.

### Клинические проявления экстраренальных синдромов олигоанурической стадии ОПН (Папаян А. В., Цыбульский Э. К.)

Экстраренальные синдромы	Клинические проявления	
	компенсация	декомпенсация
Синдром гипергидратации	Нарастание массы тела, периферические отеки	Полостные и висцеральные отеки; отек мозга с комой и судорогами; отек легких
Синдром уремической интоксикации		
– азотемический компонент	Запах аммиака изо рта, кожный зуд, беспокойство, анорексия, гастрозентерит, нарушения сна	Уремическая кома
– ацидотический компонент	Ацидотическое дыхание, метаболический ацидоз	Декомпенсация системной гемодинамики, артериальная гипотензия
– электролитные расстройства	Слабость, апатия, тахикардия, артериальная гипертензия, изменение сухожильных рефлексов, псевдоменингеальные симптомы	Фибрилляция желудочков сердца, артериальная гипотензия, судороги, кома, парез кишечника
Повышение содержания среднемолекулярных уремических токсинов (олигопептидов)	Шунтово-диффузионная дыхательная недостаточность	Шоковое легкое; декомпенсация системной гемодинамики

Полиурический период кончается тогда, когда диурез восстановился до нормы. Начальный (шоковый) период обычно длится 1–3 дня, олигурический — до 2–2,5 нед, восстановления диуреза (полиурический) — 1–6 нед и более, выздоровления — до 2 лет. Если олигурический период продолжается более 3–3,5 нед, очень велика вероятность кортикального некроза, что является плохим прогностическим признаком. Критериями выздоровления считают нормализацию концентрационной функции почек, исчезновение анемии.

#### Диагноз

Очень важно установить этиологию и тип ОПН, ибо это определяет лечение. Больного взвешивают 2 раза в день; учитывают диурез; измеряют артериальное давление; в крови определяют рН, уровень  $p_aCO_2$ ,  $HCO_3^-$ , Na, K, Cl, Ca, P, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов (в мазке ищут фрагментированные эритроциты — признак ДВС-синдрома); проводят бактериологическое исследование крови и мочи; в моче оценивают общий анализ, осмолярность, уровень креатинина и др. Кроме того, делают ЭКГ, коагулограмму и другие анализы в зависимости от клинической картины и предполагаемой этиологии ОПН. Показано ультразвуковое обследование почек для исключения постре-



нальной ОПН. Данные, типичные для разных вариантов ОПН, представлены в табл.181.

Таблица 181

## Лабораторные данные при ОПН (Дж. И. Леви)

Показатели	Преренальная		Ренальная		Постренальная
	Дети	Новорожденные	Дети	Новорожденные	
Na мочи (ммоль/л)	<20	<20–30	>40	>40	Варирует, может быть >40
EF <sub>Na1</sub> %	<1	<2–5	>2	>2–5	Варирует, может быть >2
Осмолярность мочи (мосм/л)	>500	>300–500	~300	~300	Варирует, может быть <300
Индекс почечной недостаточности (ИПН)	<1	<2–5	>2	>2–5	Вариабелен
Отношение азота мочевины к азоту креатинина плазмы	>20	~10	~10	~10	Варирует, может быть более 20
Ответ на объем*	Диурез	Диурез	Нет изменений	Нет изменений	Нет изменений
Ответ на фуросемид**	Диурез	Диурез	Нет изменений	Нет изменений	Нет изменений (диурез)
Анализ мочи	Нормальный	Нормальный	Эритроциты, лейкоциты, цилиндры, протеинурия	Эритроциты, лейкоциты, цилиндры, протеинурия	Вариабелен – нормальный
Анамнез	Диарея, рвоты, геморрагии, диуретики	Диарея, рвоты, геморрагии, диуретики	Гипотензия, аноксия, контакт с нефротоксинами	Гипотензия, аноксия, контакт с нефротоксинами	«Слабая» струя мочи, мал диурез
Осмотр	Признаки гиповолемии	Признаки гиповолемии	Гипертензия, отеки	Гипертензия, отеки	«Образование» в боку, растянутый мочевоу пузырь

Примечания:  $EF_{Na1} \% = (Na_M / Na_{ПЛ}) : (Cr_M / Cr_{ПЛ}) \times 100$ ;  $ИПН = Na_M (ммоль/л) : (Cr_M / Cr_{ПЛ}) \times 100$ ; м – моча; пл – плазма; Cr – креатинин.

\* В ответ на объем – изменения после внутривенного вливания в течение 60 мин 20 мл/кг массы тела изотонического раствора натрия хлорида.

\*\* Доза фуросемида 2 мг/кг.

В крови обычны анемия, увеличенная СОЭ, а при биохимическом анализе – азотемия с увеличением концентрации мочевины (более 7 ммоль/л), креатинина (более 0,1 ммоль/л), гиперкалиемия (более 6 ммоль/л), гипокальциемия (менее 2 ммоль/л), гиперфосфатемия (более 1,8 ммоль/л),

гипермагниемия (более 2 ммоль/л), гипохлоремия (менее 95 ммоль/л), гиперсульфатемия, декомпенсированный метаболический ацидоз (величина ВЕ — более -10 ммоль/л). При декомпенсированной ОПН имеется так называемый «дельта-ацидоз» с повышенным «анионным пробелом» (разница между концентрациями в сыворотке крови натрия + калия и уровнями хлора + бикарбонатов, в норме равна 15 ммоль/л). «Дельта»-ацидоз характерен также для кетоацидоза, лактатацидоза, любого шока, судорог и др., для отравлений этанолом, метанолом, железом, этиленгликолем, салицилатами. В начале эти анализы делают 2 раза в день, затем ежедневно и далее — по показаниям.

## Лечение

### Стадия олигоанурии

**Преренальная ОПН** — лечебные мероприятия включают коррекцию почечной гемодинамики и осложнений, угрожающих жизни больного.

*Возмещение объема циркулирующей крови при шоке* — в течение 30–60 мин внутривенно вводят 5% альбумин в объеме 10 мл/кг и 0,33% раствор натрия хлорида с 5% глюкозой в соотношении 1:1 — 10–20 мл/кг. Затем продолжают введение глюкозо-солевого раствора со скоростью 10 мл/кг/ч до исчезновения симптомов шока и водно-электролитных нарушений. Дальнейшую тактику по стабилизации водно-электролитного баланса определяют в зависимости от природы шока.

О нормализации объема циркулирующей крови судят по нормализации артериального и центрального венозного давления, частоты пульса и дыхания, уменьшению ацидоза, улучшению периферического кровообращения, снижению уровней плотности и осмолярности мочи, мочевины, креатинина, калия и осмолярности плазмы, увеличению гематокрита (при отсутствии кровопотери), диуреза (более 0,5 мл/кг/ч) и экскреции с мочой натрия.

При сохранении олигурии после нормализации гемодинамики для предупреждения тубулярного некроза рекомендуют внутривенно ввести фуросемид в дозе 2 мг/кг. При отсутствии реакции на введение диуретика в течение 1 ч (диурез менее 0,5 мл/кг/ч) дозу фуросемида увеличивают до 4–6 мг/кг и вводят внутривенно со скоростью 4 мг/мин в небольшом объеме изотонического раствора натрия хлорида. Если после этого мероприятия будет сохраняться олигоанурия, то предполагают переход преренальной азотемии (функциональной) в ренальную (органическую) почечную недостаточность, требующую заместительной терапии. Нормальная реакция на введение диуретика позволит поддерживать диурез с помощью введения фуросемида каждые 6 ч.

Ряд авторов полагают, что, наряду с петлевыми диуретиками, для предупреждения тубулярного некроза можно использовать осмотические диуретики (например, маннитол) или допамин в «почечной дозе» (1–3 мкг/кг/мин). К сожалению, практика не в полной мере подтвердила эти мнения. Допамин может вызвать у пациентов, пребывающих в критическом состоянии, эффекты, свойственные его более высоким дозам: аритмию, ишемию миокарда и кишечника, внезапную остановку сердца. Введение допамина рекомендуют прекратить, если при его введении сохраняется олигурия и/или увеличивается концентрация сывороточного креатинина.

**Ренальная ОПН** — лечение определяется природой этого осложнения. Чаще всего ренальная ОПН является исходом преренальной почечной недостаточности. Терапевтические мероприятия включают поддержание гомеостаза при анурии, специфическую терапию основного заболевания и неспецифическое лечение ОПН, профилактику и лечение осложнений ОПН, заместительное лечение при острой уремии.

*Ликвидация расстройств гомеостаза* — в первую очередь необходимо нормализовать водный баланс, уменьшить вероятность возникновения и последствия электролитных расстройств, нарушений КОС, снизить нарастание азотемии. Для восстановления диуреза рекомендуют провести внутривенное введение фуросемида в дозе 3–4 мг/кг. Если реакция на введение диуретика отсутствует в течение 1 ч, дозу увеличивают до 6 мг/кг. Эффективность терапии оценивают по диурезу. При сохранении олигоанурии введение диуретика прекращают и делают заключение о наличии органических изменений, что является показанием к диализу. В период анурии быстро развиваются *симптомы гипергидратации* — гипervолемия с периферическими и полостными отеками, отек легких и мозга. Терапия гипергидратации должна быть экстренной при появлении клинических признаков отека легкого и отека мозга. Если у больных с олигоанурией нельзя предотвратить развитие отека легких и/или мозга ограничением жидкости и применением петлевых диуретиков, то *показана ультрафильтрация*, которая выполняется при проведении диализа.

*Жидкостный режим* — жидкость назначают с учетом возможных потерь (жидкость при перспирации + патологические потери + диурез за предыдущие сутки). Перспирация у новорожденного ребенка составляет 1,5 мл/кг/ч, у детей до 5 лет — 1 мл/кг/ч, а свыше 5 лет — 0,5 мл/кг/ч. Важным фактором контроля водной нагрузки является обязательное взвешивание ребенка, которое необходимо проводить 2 раза в сутки. Колебания массы тела не должны превышать 0,5–1% исходной массы тела в сутки. Чрезмерное увеличение массы тела — явный признак гипергидратации. Признаком гипергидратации также является снижение концентрации

в плазме крови ионов натрия (гипонатриемия разведения). Гипергидратация является показанием к раннему диализу.

*Диетические мероприятия* — в период анурии необходимо ограничить в диете белок до 0,6 г/кг/сут. Диета должна быть калорийной (40–80 ккал/кг/сут), чтобы избежать катаболизма белка. Основную калорийность рекомендуется обеспечивать за счет углеводов.

*Гиперкалиемия* вызвана перераспределением калия между клетками и внеклеточной жидкостью при метаболическом ацидозе, тканевыми повреждениями или гемолизом, нарушением выведения калия почками. При гиперкалиемии рекомендуют следующий алгоритм лечебных мероприятий (табл. 182): сывороточный калий 5,5–7 ммоль/л — назначают ионообменную смолу; сывороточный калий 7 ммоль/л или наличие на ЭКГ изменений, характерных для гиперкалиемии — мероприятия с мониторингом ЭКГ: внутривенное введение глюконата кальция и гидрокарбоната натрия. При сохранении гиперкалиемии внутривенно вводят инсулин с глюкозой в течение 30 мин, если необходимо, то введение повторяют через 30–60 мин; подготовка к гемодиализу; экстренный гемодиализ при уровне сывороточного калия более 7,5 ммоль/л и неэффективности консервативных мероприятий. На практике диализ всегда необходимо проводить пациентам с гиперкалиемией при отсутствии диуреза.

*Метаболический ацидоз* — первоочередными должны быть мероприятия, направленные на восстановление гемодинамики и дыхания. Чем эффективнее терапия этих патологических синдромов, тем реже возникает необходимость коррекции КОС с использованием гидрокарбоната натрия.

Коррекцию метаболического ацидоза производят при ацидотической одышке, уровне SB крови менее 15–12 ммоль/л и pH менее 7,2. Натрия гидрокарбонат назначают внутрь в дозе 1,0–2,0 ммоль/кг виде 2–4% раствора дробно в 4–6 приемов. При тяжелом ацидозе его вводят внутривенно. *Количество гидрокарбоната натрия для внутривенного введения* (мл) — для 1,4% раствора бикарбоната натрия:  $BE \times \text{массу тела (кг)}$ ; для 8,4% раствора гидрокарбоната натрия:  $BE \times 0,3 \times \text{массу тела (кг)}$ , где BE — дефицит оснований в крови. Чрезмерные мероприятия по коррекции метаболического ацидоза могут обернуться метаболическим алкалозом, гипокалиемией, гипокальциемией, гиперволемией с отеком легкого, сердечной недостаточностью и/или артериальной гипертензией.

*Анемия.* Показания к трансфузии эритроцитной массы определяются степенью и быстротой развития анемии (эритроциты менее  $2 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин менее 60 г/л). Гематокрит должен поддерживаться на уровне 0,3. Проводят трансфузию отмытых эритроцитов в объеме 3–5 мг/кг массы тела. Следует учитывать, что трансфузия крови способствует нарастанию азотемии.

Таблица 182

**Консервативное лечение гиперкалиемии\***

Мероприятия	Начало действия	Продолжительность действия
Ионообменная смола 0,5–1 г/кг в сочетании с 70% раствором сорбитола 0,5 мл/кг через рот в 2–3 приема или 1–1,5 мл/кг ректально. Введение повторять каждые 4–6 ч до снижения уровня калия	Через 1–4 ч	Несколько часов
Глюконат кальция 10% раствор 0,5–1 мл/кг (до 20 мл) внутривенно в течение 5–10 мин с наблюдением за числом сердечных сокращений. Повторное введение до исчезновения изменений на ЭКГ	Немедленно	30–60 мин
Гидрокарбонат натрия внутривенно под контролем КОС крови	Через 5–10 мин	1–2 ч
Глюкоза 10–20% раствор в дозе 0,5 г/кг в течение 30 мин внутривенно. При необходимости повторить через 30–60 мин	Через 30–60 мин	2–4 ч
Албутерол (сальбутамол) в виде ингаляций в возрастной дозе в течение 20 мин	Через 30–60 мин	2–4 ч
Гемодиализ	Через 2–3 ч	

\* Исключить: гиперкатаболизм, калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензинконвертируемого фермента, гепарин, β-адреноблокаторы, прием калия с пищей и лекарствами.

Эритропоэтин для лечения анемии при ОПН не используют по причине относительно позднего действия и слабой чувствительности к нему костного мозга у пациентов с тяжелым течением заболевания.

*Инфекционные осложнения* наблюдаются у 50–90% пациентов с ОПН. Инфекция является наиболее частой причиной смерти как при олигоанурии, так и при выздоровлении. Входными воротами инфекции могут стать катетеры. Для подавления инфекционного процесса целесообразно использовать аминопенициллины и цефалоспорины 2–3-го поколения, карбапенемы.

Профилактическое назначение антибиотиков не рекомендуют, поскольку это мероприятие не уменьшает частоту инфекционных осложнений. Тяжесть состояния ребенка может усугубляться катетеризационным сепсисом. Появление стойкой гипертермии в сроки более 2 нед от начала гемодиализа является показанием к удалению катетеров и использованию других кровеносных сосудов для катетеризации. Обязательна смена антибиотиков с увеличением их дозы.

*Детоксикационная терапия при ОПН.* Эффективным методом детоксикации является гемодиализ, который может быть дополнен ультрафильтрацией и гемофильтрацией. Цель диализа — коррекция тяжелых осложнений ОПН, угрожающих жизни больного.

В период анурии абсолютным показанием к гемодиализу являются выраженная гипергидратация, уремическая интоксикация с неврологической симптоматикой, углубление комы, судорожный синдром, отек легкого. Пациентам с почечной недостаточностью проводят гемо- или перитонеальный диализ. Выбор метода определяется возрастом и состоянием больного, возможностями медицинского учреждения и квалификацией персонала. Диализ не ускоряет выздоровление.

*Гемодиализ* проводят ежедневно или в определенные дни по показаниям (в зависимости от процесса катаболизма и др.) в течение 3–4 ч. Для его проведения необходимы специальная аппаратура и опыт работы с детьми. У детей до 5 лет диализ показан при первичном ГУС, нарушениях водно-электролитного обмена и КОС и уремической интоксикации. Если доминирует первая задача, гемодиализ проводят, вне зависимости от других показаний, ежедневно до исчезновения признаков прогрессирования ГУС. При преобладании нарушений водно-электролитного обмена и КОС необходимо проведение экстренного гемодиализа при отеке легкого, отеке головного мозга, гиперкалиемии и ацидотической коме. В этих случаях основным компонентом гемодиализа является *ультрафильтрация*, которая позволяет в течение 1–2 сеансов ликвидировать декомпенсацию. Уремическая интоксикация является показанием к гемодиализу в том случае, если прирост мочевины составляет более 3–5 ммоль/л/сут.

Эффективность детоксикационной терапии повышается при сочетании гемодиализа с гемосорбцией. Критерием эффективности детоксикационной терапии является стабилизация состояния больного и лабораторных показателей в течение первых 3–5 суток. С этого момента показанием для последующих сеансов гемодиализа является скорость нарастания в крови уровня мочевины в междиализном периоде.

*Тактика диализной терапии* — у детей до 3 лет в первые сутки возможно проведение двух сеансов гемодиализа с промежутком 4–6 ч. В дальнейшем сеансы гемодиализа проводят до стабилизации показателей и снижения темпа накопления в крови мочевины. Диализ проводят ежедневно до появления диуреза. При появлении диуреза гемодиализ можно проводить через день. У детей школьного возраста необходимость в ежедневном диализе менее продолжительна, но время диализа рекомендуется увеличить. Появление диуреза и даже выход в полиурию у детей старше 7–10 лет не являются показанием к скорому прекращению диализной терапии. Гипертензионный синдром, если он появляется в это время, является плохим прогностическим признаком.

Опасность гипотензии в процессе гемодиализа побуждает исследователей к поиску методов диализной терапии с меньшей опасностью гипотензии. *Перитонеальный диализ* относится к этим методам. Его используют

у детей и в случаях, когда гемодиализ противопоказан (нестабильная гемодинамика и др.). Перитонеальный диализ рекомендован больным с выраженным гиперкатаболизмом. Он является ведущим методом детоксикации у детей раннего возраста.

### **Специфическая терапия основного заболевания и неспецифическое лечение ОПН**

С переходом больного в олигоанурию фармакотерапия претерпевает существенные изменения, поскольку нарушается выведение почками лекарственных препаратов. Степень нарушений соответствует снижению клубочковой фильтрации.

При большинстве вариантов ОПН кортикостероидная терапия противопоказана. Однако при вторичном ГУС, остром интерстициальном нефрите ее проводят: назначают преднизолон в дозе 3–5 мг/кг в сутки парентерально. Анурия является противопоказанием к применению цитостатиков. Пациентам с тромбозом почечной артерии или вен показана системная антикоагуляция. Больным с подострым гломерулонефритом или васкулитом может потребоваться иммуносупрессивная терапия и плазмаферез. При ОПН, вызванной тромботической микроангиопатией, рекомендуют проводить вливания или обмен плазмы.

При злокачественной гипертензии необходимо использовать нитропруссид натрия и другие антигипертензивные препараты.

### **Терапия в междиализный период**

Объем жидкости в течение первых 2–3 дней от начала диализной терапии должен соответствовать перспирации. При улучшении состояния больного на фоне ежедневного гемодиализа и с началом кормления ребенка объем водной нагрузки может быть увеличен. Контролем объема принятой жидкости служит масса тела ребенка, которая должна стабилизироваться к 3–4-му дню лечения и не должна увеличиваться в последующем.

Антибиотики назначают с учетом их диализирующей способности. Продолжительность антибактериальной терапии соответствует времени катетеризации центральных вен. На фоне диализной терапии в течение 1 нед, как правило, самочувствие ребенка улучшается, исчезают отеки и гиповолемия.

Содержание мочевины и креатинина не имеет тенденции к нарастанию, и азотемия не является ведущим синдромом в клинической картине. В этот период необходимо начинать кормление ребенка и большую часть жидкости вводить через рот. Ограничивать возможность кормления могут кровоточащие язвы в кишечнике. При расширении диеты назначают каши, кисель, яйцо, сухое печенье, тертое яблоко, мороженое, булку.

Детей, находившихся на грудном вскармливании, кормят грудным молоком. По мере восстановления диуреза увеличивают объем кормления, а по мере его нарастания и жидкость не ограничивают. Тогда же включают в суточный рацион фруктовые соки, изюмный отвар, овощное пюре, что увеличит поступление калия с пищей. Мясной фарш вводят в питание при снижении в сыворотке содержания мочевины.

Уход за ребенком в междиализном периоде включает профилактику пролежней, тщательную обработку кожи. Показаны теплые ножные и ручные ванны, обработка полости рта. Легкий вибрационный массаж грудной клетки служат для профилактики застойных явлений в легких. Важно предупредить перекрестное инфицирование ребенка, так как любое инфекционное заболевание может усугубить тяжесть состояния больного.

Противопоказана постоянная катетеризация мочевого пузыря в связи с присоединением вторичных инфекций, а также с образованием пролежней. Диализ проводят до появления отчетливой тенденции к снижению в междиализном периоде содержания мочевины в крови. Стойкая нормализация мочевины и повышение клубочковой фильтрации являются критериями перехода ребенка в период выздоровления.

### **Стадия полиурии (восстановления диуреза)**

В эту стадию ОПН происходит регенерация эпителия канальцев и нормализуется почечный кровоток. У большинства больных с острым канальцевым некрозом после ишемического или токсического воздействия на почку клиническое восстановление начинается с 7–21-го дня почечной недостаточности. В полиурическую стадию ОПН повышается выделение воды (более 1500 мл/м<sup>2</sup>) и соли. В эту стадию ребенку не ограничивают потребление жидкости и соли. Постепенно пациенты восстанавливают аутолемию.

У некоторых больных полиурия может быть выраженной, что обусловлено осмотическим диурезом и отсроченным восстановлением функции канальцев относительно процесса гломерулярной фильтрации. В этом случае имеется опасность развития гиповолемии и гипернатриемии, если пациенты будут лишены возможности получать адекватное количество жидкости. При выраженной полиурии иногда рекомендуют поддерживать внутрисосудистый объем изотоническими или гипотоническими растворами до восстановления функций почек. При полиурии контрольные мероприятия должны включать наблюдение за диурезом и относительной плотностью мочи, динамикой массы тела, ионограммой сыворотки крови, показателями КОС и концентрацией мочевины в сыворотке.

Основные осложнения полиурического периода — расстройство питания, сердечная недостаточность, обусловленная гипокалиемией, астениче-



ский синдром и инфекция. Расстройство питания связано, как правило, с неадекватным питанием ребенка. Для его профилактики наиболее адекватно энергетическое обеспечение с постепенным увеличением белковой нагрузки на 0,5 г/кг в каждую неделю, но не выше 1,5–2 г/кг. Инфекционные осложнения не редкость в полиурическую стадию ОПН. Чаще всего наблюдаются мочевая инфекция и поражение органов дыхания.

По мере нормализации уровня мочевины, восстановления клубочковой фильтрации до  $1/2$  или  $2/3$  от возрастной нормы больного можно направить в местный санаторий или перевести на амбулаторное лечение, не дожидаясь нормализации показателей красной крови и относительной плотности мочи. Продолжительность домашнего режима после выписки не менее 3 мес, во время которого запрещается посещение детских учреждений. В это время необходимо обеспечить профилактику инфекционных заболеваний, полноценное питание, прогулки.

**Постренальная ОПН** — требует системного подхода с участием уролога и нефролога. Цель лечения — устранить преграду к оттоку мочи и избежать органических изменений в паренхиме почки. Если преграда оттоку мочи была непродолжительной, то ее устранение приводит к снижению внутриканальцевого давления и восстановлению процесса фильтрации в клубочках, что позволяет выиграть время для определения природы преграды и ее устранения.

**Диспансерное наблюдение** осуществляют в течение 2 лет. Осмотр ребенка проводят через 1 мес, затем 3 мес, в дальнейшем — каждые 6 мес. Анализы мочи делают ежемесячно и при интеркуррентных заболеваниях (ведение мочевого листа!). Анализы крови, биохимический контроль выполняются до нормализации показателей, затем по показаниям.

Рентгенологическое обследование с рентгеноконтрастными препаратами, если это необходимо, рекомендуют проводить по окончании диспансерного наблюдения.

В последующем также желателен домашний режим на весь период диспансерного наблюдения. В это же время не проводят профилактические прививки и введение иммуноглобулинов, ограничивают назначение любых лекарственных препаратов, исключают нефротоксические средства, проводят фитотерапию (отвар крапивы, овса и др.).

Выздоровлением считают отсутствие каких-либо отклонений от нормы в течение 2 лет и восстановление концентрационной функции почек.

### **Исходы острой почечной недостаточности**

До середины прошлого века смертность от ОПН у взрослых достигала 90%. Методы диализа снизили летальность при ОПН, однако она и сейчас остается довольно высокой, достигая 20–40%. Сохранение высокой смертности обусловлено возрастными особенностями и патологией, приведшей

к ОПН. Сохраняет актуальность выражение, что «большинство пациентов умирают не от ОПН, а с ОПН».

Важной проблемой является изучение катамнеза у детей после ОПН. При проведении функциональной нагрузочной пробы с лазиксом в катамнезе у детей, перенесших ГУС, определяют признаки поражения тубуло-интерстициальной ткани (синдром дистального канальцевого ацидоза, продолженная диуретическая реакция, низкая экскреция аммония) при нормальных суммарных показателях функции почек. Результаты пробы с лазиксом позволяют рекомендовать после ГУС длительное диспансерное наблюдение.

Пациенты, пережившие острый канальцевый некроз, в большинстве своем восстанавливают функции почек. Необратимое течение почечная недостаточность принимает у 5% пациентов, и частично восстанавливаются функции почек у 5% больных, поскольку у них развивается гломерулосклероз. У этих пациентов сохраняется азотемия, протеинурия, микрогематурия и/или артериальная гипертензия. Диализ в обозримом будущем может потребоваться 15% больным, у которых ОПН привела к изменениям паренхимы почки с последующим развитием ХПН. По этой причине пациентам с ОПН рекомендуют не использовать сосуды на левой руке для венесекций и катетеризации, поскольку они могут понадобиться больному, если разовьется ХПН, для формирования сосудистого доступа (артериовенозной фистулы).

## **ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) — клинический симптомокомплекс, обусловленный уменьшением числа и изменением функции оставшихся действующих нефронов, что приводит к нарушению гомеостатической функции почек, в частности, снижению СКФ более чем на 50%. ХПН следует диагностировать у детей с заболеваниями почек и мочевыводящих путей при уровне сывороточного креатинина более 0,177 ммоль/л в течение 3–6 мес. Осмолярность мочи при ХПН снижается из-за уменьшения массы действующих нефронов.

Частота ХПН у детей Санкт-Петербурга 5 на 100 000. У детей наиболее частые причины ХПН — врожденные и наследственные заболевания почек и мочевыводящих путей, которые наблюдались в 84% случаев (аномалии развития — 36%, дисплазии — 44%, наследственный нефрит — 4%). Приобретенные болезни почек диагностировались у 16% больных (хронический гломерулонефрит — 12%, интерстициальный нефрит — 4%). У большинства пациентов терминальная (конечная) стадия ХПН развивалась в детском возрасте (83,3%).

## Патогенез

Прогрессирующее уменьшение массы действующих нефронов приводит к снижению резервных возможностей, прежде всего концентрационной способности почек. При гибели менее 50% нефронов почечную недостаточность можно выявить лишь при функциональных нагрузках. При склерозе 75–80% нефронов наблюдается потеря способности к гипертрофии со стороны действующих нефронов, которые функционируют по принципу осмотического диуреза: снижается концентрационная способность, развивается полиурия. Эту стадию расценивают как функционально компенсированную ХПН.

При прогрессировании заболевания, приведшего к ХПН и гибели более 90% нефронов, наступает стадия декомпенсации (терминальная или уремия), нарушение гомеостаза экстрацеллюлярной жидкости (ЭЦЖ). Возникают гиперазотемия, ацидоз, гипергидратация, электролитные расстройства (гиперкалиемия, приводящая, в частности, к сердечным аритмиям, гипокальциемия, гипонатриемия), олигоанурия.

К факторам, способствующим прогрессированию ХПН у детей, относятся: артериальная гипертензия, воздействие нефротоксичных агентов, снижение почечного кровотока, протеинурия и гиперфосфатемия.

Генез наиболее важных синдромов при ХПН следующий:

*азотемия* — самый точный из общепринятых критериев дефекта азото-выделительной функции почек — уровень креатинина в сыворотке крови, так как он мало зависит от экстраренальных факторов (голодание, количество белка в пище и др.);

*электролитные расстройства* развиваются в основном в связи с нарушениями функции канальцев, но лишь при уремии отмечается закономерность их нарушений — гипонатриемия, гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипермагниемия и гипокальциемия, тогда как на более ранних стадиях ХПН у разных больных могут быть разнонаправленные изменения;

*ацидоз* обусловлен ограничением поступления кислых веществ в мочу, нарушением ацидо- и аммионогенеза канальцами, гиперхлоремией, а при клубочковой фильтрации менее 20–30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и уремией;

*анемия* — низкий синтез эритропоэтина в юкстагломерулярном комплексе, угнетение эритропоэза уремическими токсинами, укорочение продолжительности жизни эритроцитов, нарушение белковосинтетической функции печени и дефицит железа, кровопотери с мочой;

*остеодистрофии* — снижение образования в почках 1,25-дигидроксиколекальциферола, синтеза кальцитонина, а отсюда низкое всасывание

кальция в кишечнике; гипокальциемия и ацидоз, гиперфосфатемия стимулируют активность околощитовидных желез, повышается уровень паратгормона, что, наряду с дефицитом кальцитонина, обеспечивает мобилизацию кальция из кости, остеодистрофию;

*артериальная гипертензия* вызвана, с одной стороны, дефицитом синтеза почкой простагландинов, гипергидратацией и гиперволемией, задержкой натрия, с другой — гиперпродукцией ренина в юкстагломерулярном аппарате, что при недостатке ингибитора или избытке акцелератора ренина в плазме приводит к образованию комплекса ренина и ангиотензиногена с образованием вначале неактивного вещества ангиотензина I, который под влиянием конвертирующего энзима переходит в вазопрессорное вещество — ангиотензин II.

Считают, что гиперфосфатемия и ацидоз развиваются при снижении СКФ менее 30%, а гиперкалиемия — если СКФ менее 10% от нормы, тогда как гиперкреатининемия — при СКФ менее 50%.

### Классификация

Периодизация ХПН основывается на показателях креатинина плазмы крови и клубочковой фильтрации, отражающих функциональное состояние почек, что позволяет оценить тяжесть повреждения по объему почечных функций и остаточному числу нефронов (табл. 183).

Таблица 183

### Классификация хронической почечной недостаточности

Стадия	Клубочковая фильтрация*	Креатинин сыворотки, ммоль/л	Объем почечных функций, %	Остаточное число нефронов, %	Клинические проявления
I (компенсированная, impaired function)	70–50	0,088–0,265	80–50	50–30	Основное заболевание
II (субкомпенсированная, chronic renal insufficiency)	50–30	0,120–0,530	80–50%	30	Азотемия, задержка роста
III (декомпенсированная, chronic renal failure)	30–10	0,485–0,800	30 %	10 %	Отчетливые проявления
IV (терминальная или конечная, end-stage renal disease)	10	0,620–1,1	5	5	Уремия

\* мл/мин × 1,73 м<sup>2</sup>.

### Клиническая картина

В I–II стадии клиника определяется тем заболеванием, которое привело к ХПН (табл. 184). Может выявляться никтурия, азотемия, задержка роста.

Таблица 184

### Клиническая характеристика стадий ХПН и объем основных лечебных мероприятий

I стадия Компенсированная (impaired renal function – IRF)	Значительного изменения в состоянии пациентов не отмечают, за исключением незначительного увеличения микропротеинурии и АД. Отличительной особенностью этого периода является отсутствие клинических симптомов ХПН. Консервативное и оперативное лечение основного заболевания
II стадия Субкомпенсированная (chronic renal insufficiency – CRI)	Отмечается нарушение толерантности к различным пищевым ингредиентам, нарушение всасывания Ca. На этой стадии пациенты могут значительно хуже переносить интеркуррентные заболевания, а также такие состояния, как дегидратация, гиперкалиемия, ацидоз; значительно увеличивается риск развития ОПН в случае наличия дегидратации. У детей часто появляется задержка роста. На этой стадии процесса консервативные мероприятия направлены на сохранение остаточной функции почек
III стадия Декомпенсированная (chronic renal failure – CRF)	Отмечается остеодистрофия, анемия и гипертензия. Консервативная терапия направлена на коррекцию метаболических нарушений. Пациенты, строго соблюдающие режим консервативной терапии и диету, могут вести обычный образ жизни на фоне остаточной функции почек. Ведется подготовка к терапии диализом или трансплантации почек
IV стадия Уремия (end-stage renal disease)	Симптомокомплекс, ассоциированный с анорексией, тошнотой, слабостью. При отсутствии лечения появляются рвота, судороги, кома и желудочно-кишечные кровотечения. Часто отмечают сердечную недостаточность и аритмии. Симптомы частично или полностью обратимы при использовании строгой консервативной терапии. Консервативную терапию дополняют диализом и/или почечной трансплантацией

Третья стадия характеризуется анорексией, нарастающими неврологическими изменениями (апатия, мышечная слабость или мышечные спазмы, чередующиеся с возбуждением, головные боли, ухудшение зрения, судороги, в том числе и как следствие тетании), сухостью и зудом кожи, гемorragиями на коже и слизистых оболочках, диспепсией, болями в костях и суставах, деформацией костей, шумным дыханием и гипертонией. В терминальной стадии при отсутствии заместительной терапии появляются запах мочевины изо рта, стоматит, фарингит, перикардит и плеврит, отек легких и, наконец, развивается кома.

### Лечение

Ранние признаки ХПН неспецифичны и трудно поддаются диагностике, поскольку компенсаторные возможности почек достаточно велики. Клиническая картина становится явной при уровне клубочковой фильтрации менее  $30 \text{ мл/мин} \times 1,73 \text{ м}^2$ . Ранними и частыми проявлениями ХПН являются — нарушение роста и развития, метаболический ацидоз и почечная остеодистрофия. В терминальную (конечную) стадию ХПН отмечена максимальная выраженность основных синдромов — отклонений роста и развития, ацидоза, почечной остеодистрофии, анемии, артериальной гипертензии, миокардиопатии, уремии и энцефалопатии.

## Лабораторная и специальная диагностика

*Биохимические исследования* — диагностика ХПН начинается с оценки биохимических параметров сыворотки крови. Рекомендуют определять уровни в крови мочевины и креатинина, фосфора, калия, бикарбоната и кальция. При ХПН концентрации бикарбоната и кальция снижаются, а остальные повышаются.

*Клинический анализ крови* — для пациентов с ХПН характерна нормохромная, нормоцитарная анемия.

*Общий анализ мочи* — протеинурия предполагает поражение клубочков и стромы почек. Лейкоцитурия и лейкоцитарные цилиндры свидетельствуют об абактериальном интерстициальном нефрите (при наличии эозинофилурии) или пиелонефрите. Низкая плотность мочи — показатель поражения тубулоинтерстициальной ткани почек.

*Специальные исследования* — обзорный снимок брюшной полости выполняют при подозрении на мочекаменную болезнь или нефрокальциноз. Экскреторную урографию обычно не проводят из-за нефротоксичности рентгеноконтрастных средств и плохого отображения полостных систем почек. Цистография показана при подозрении на ВУР. УЗИ почек и мочевыводящих путей необходимо проводить для определения расположения, размеров и структуры почек, наличия камней и оценки состояния мочевыводящих путей. УЗИ помогает диагностировать иоликстоз и уретерогидронефроз. Маленькие почки характерны для ХПН, но нормальный или увеличенный размер не исключают почечную недостаточность. Компьютерная томография более предпочтительна (по сравнению с УЗИ) для оценки размера почек и наличия в них кист. Магнитно-резонансная томография показана пациентам, которым не может быть проведена компьютерная томография с использованием контрастных средств.

*Дополнительные исследования* — для оценки функции почек у больных с додиализными стадиями ХПН используют расчет клубочковой фильтрации по формуле Шварца:  $C_{cr} = K \times L / C_r$ , где  $C_{cr}$  — клубочковая фильтрация в мл/мин  $\times 1,73 \text{ м}^2$ ;  $C_r$  — креатинин сыворотки (мг%);  $L$  — рост (см);  $K$  — коэффициент 0,55 для детей старше 2 лет и 0,45 для детей младше года. Коэффициент для перевода ммоль/л в мг% — 11,3.

Биопсия почек показана пациентам с полным и неполным нефротическим синдромом, а также в случаях, когда причину ХПН нельзя уточнить с использованием других методов исследования. Биопсия сморщенных почек опасна и редко позволяет поставить определенный диагноз.

## Осложнения ХПН

*Гиперкалиемия* вызвана нарушением способности почек по выделению калия и часто развивается при уровне клубочковой фильтрации менее

25–20 мл/мин  $\times$  1,73 м<sup>2</sup>. На ранних стадиях ХПН гиперкалиемии способствуют диета, богатая калием, почечный тубулярный ацидоз с низким уровнем в сыворотке альдостерона или прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Гиперкалиемию усиливает метаболический ацидоз.

*Метаболический ацидоз* наблюдается у пациентов с клубочковой фильтрацией менее 30 мл/мин  $\times$  1,73 м<sup>2</sup>, поскольку при этом нарушается выведение почками ионов водорода. Метаболический ацидоз способствует почечной остеодистрофии, изменяя гомеостатические соотношения между кальцием, паратгормоном (ПТГ) и кальцитриолом [1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]. Коррекция ацидоза улучшает результаты лечения почечной остеодистрофии с использованием кальцитриола. Для пациентов с ХПН рекомендуемый целевой уровень сывороточного бикарбоната — 22 ммоль/л. Для лечения метаболического ацидоза используют бикарбонат натрия.

*Гипергидратация* у больных с ХПН обусловлена нарушением способности почек по выделению свободной воды и натрия. Эта проблема становится клинически значимой при клубочковой фильтрации менее 15–10 мл/мин  $\times$  1,73 м<sup>2</sup>, когда увеличивается вероятность появления артериальной гипертензии, отека мозга и/или легких. Эти осложнения могут наблюдаться при более высоком уровне клубочковой фильтрации, если пациент получает натрий и воду в объеме, превышающем способность почек по их выведению.

*Нормохромная анемия* развивается при уровне клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин  $\times$  1,73 м<sup>2</sup> и вызвана снижением в почках синтеза эритропоэтина.

*Вторичный гиперпаратиреоз (ГПТ)* — частое осложнение у диализных и большинства додиализных пациентов. На ранней стадии ХПН (клубочковая фильтрация 75–50 мл/мин  $\times$  1,73 м<sup>2</sup>) нарушается способность почек вырабатывать кальцитриол, что приводит к снижению всасывания кальция в кишечнике и гипокальциемии. В ответ на гипокальциемию околощитовидные железы увеличивают секрецию ПТГ. ГПТ приводит к возрастающей резорбции костной ткани, что способствует нормализации уровня кальция в крови. При клубочковой фильтрации 50–30 мл/мин  $\times$  1,73 м<sup>2</sup> процессы компенсации дают сбой, а при фильтрации менее 30 мл/мин  $\times$  1,73 м<sup>2</sup> ПТГ не способен поддерживать нормофосфатемию.

Основное проявление ГПТ — почечная остеодистрофия. «Золотым стандартом» по определению типа остеодистрофии является рентгеноденситометрия кости. Лабораторные показатели, характерные для ГПТ — концентрация кальция в сыворотке крови обычно в норме или незначительно снижена. Содержание в сыворотке щелочной фосфатазы и ПТГ — всегда

повышено. Нормальный уровень ПТГ 10–65 пг/мл; показатели более 200–300 пг/мл свидетельствуют о ГПТ.

*Уремия*, если не проводится адекватный диализ, может протекать с перикардитом, энцефалопатией, периферической нейропатией, поражением желудочно-кишечного тракта и кожи, хроническим расстройством питания.

## **Общие вопросы консервативного лечения и подготовки к заместительной терапии**

*Лечебные мероприятия* при ХПН включают терапию основного заболевания и осложнений, состояний, способствующих снижению остаточной функции почек, задержку прогрессирования почечной недостаточности и подготовку к заместительной терапии.

### **Этапы лечебных и диагностических мероприятий у больных с уремией**

#### ***I этап — лечение неотложных состояний***

*Гиперкалиемия* (см. Острая почечная недостаточность).

*Отек легких*: фуросемид 2–6 мг/кг внутривенно в зависимости от стадии ХПН, гемодиализ с ультрафильтрацией (см. Острая почечная недостаточность).

*Метаболический ацидоз*: бикарбонат натрия, если введение натрия не противопоказано (см. Острая почечная недостаточность), бикарбонатный гемодиализ с контролем КОС крови.

*Гипертензионная энцефалопатия*: «управляемое» снижение артериального давления — лабеталол (внутривенно капельно 2 мг/мин до 50–200 мг или внутривенно струйно — 50 мг/мин, если необходимо, повторить через 5 мин, максимальная доза 200 мг) или натрия нитропруссид (0,5–8 мкг/кг/мин внутривенно капельно).

*Уремическая энцефалопатия* — перитонеальный или гемодиализ с ультрафильтрацией.

*Уремический перикардит* — ежедневный гемодиализ с последующим переходом к обычному режиму диализа.

#### ***II этап — дифференциальная диагностика между ОПН и ХПН***

Сбор анамнеза — вероятность ХПН увеличивается, если у пациента ранее диагностирован поликистоз, уретерогидронефроз, наблюдались отставание в росте, артериальная гипертензия, гематурия и/или протеинурия, жажда, полиурия и никтурия

При осмотре у больного с ХПН можно обнаружить задержку роста и/или симптомы анемии. Из специальных исследований большое значе-



ние придают УЗИ. Малый размер почек с истончением коркового слоя и высокой плотностью паренхимы характерен для хронического процесса.

### ***III этап — мероприятия по диагностике состояний, способствующих нарушению функции почек («острый процесс на хроническом»)***

Важно исключить *снижение перфузии почек* вследствие дегидратации при жидком стуле и/или рвоте, бесконтрольном использовании диуретиков, приеме антигипертензивных средств, что приводит к снижению клубочковой фильтрации с повышением азотемии.

Снижению функционального состояния почек способствуют *инфекционные заболевания*, во время которых часто наблюдается дегидратация, а при пиелонефрите — непосредственное повреждение нефронов.

Функция почек страдает из-за *нарушения уродинамики* при мочекаменной болезни, уретерогидронефрозе и/или нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Диагностике этих состояний помогает УЗИ.

*Артериальная гипертензия*, вызванная гломерулярными заболеваниями, может усилить повреждение клубочков и привести к снижению функции почек.

*Обострение основного заболевания* усиливает выраженность почечной недостаточности.

## **Лечение осложнений ХПН**

*Поражение сердечно-сосудистой системы* — пациенты с ХПН часто имеют артериальную гипертензию. Коррекция артериального давления замедляет прогрессирование хронического процесса в почках, что, в свою очередь, снижает риск повреждения сердечно-сосудистой системы.

При артериальной гипертензии особое внимание рекомендуется уделять объему внеклеточной жидкости. При гипергидратации необходимо ограничить содержание натрия в диете и назначить петлевой диуретик (фуросемид). Больные с артериальной гипертензией нуждаются в постоянной антигипертензивной терапии при уровне артериального давления более 130/85 мм рт.ст. Для пациентов с хроническими заболеваниями почек и протеинурией менее 1 г/сут целевой уровень артериального давления —  $\leq 130/80$  мм рт.ст.; для больных с протеинурией более 1 г/сут —  $\leq 125/75$  мм рт.ст. Число одновременно используемых антигипертензивных средств для достижения целевого уровня артериального давления составляет в среднем 3 препарата с различным механизмом действия и обязательным использованием ИАПФ.

*Анемия* — недостаточный синтез эритропоэтина почками является ведущим патогенетическим звеном анемии при ХПН. Есть все основания полагать, что анемия обусловлена дефицитом эритропоэтина, если не обнаруже-

но других причин этого осложнения, и подтвержден диагноз ХПН с уровнем клубочковой фильтрации менее  $30 \text{ мл/мин} \times 1,73 \text{ м}^2$ . Лечение анемии рекомбинантным эритропоэтином необходимо начинать при снижении гемоглобина менее  $110 \text{ г/л}$  (гематокрит менее 0,33). Целевая концентрация гемоглобина при лечении эритропоэтином более  $110 \text{ г/л}$  (гематокрит более 0,33). Для успешного лечения анемии пациенты с ХПН должны иметь сбалансированный обмен железа. Стартовая доза эритропоэтина  $50\text{--}150 \text{ ЕД/кг/нед}$  в 2–3 введения. При подкожном введении доза может снижаться, а при внутривенном повышаться. Высокие дозы назначают пациентам с осложнениями анемии и/или тяжелой анемией (гемоглобин менее  $80 \text{ г/л}$ ). Трансфузию эритроцитарной массы необходимо проводить пациентам с тяжелой анемией при концентрации гемоглобина менее  $60 \text{ г/л}$ .

*Поражение костей* при ХПН во многом обусловлено вторичным ГПТ. Лечебные мероприятия при этом осложнении включают ограничение фосфатов в диете при уровне клубочковой фильтрации менее  $40 \text{ мл/мин} \times 1,73 \text{ м}^2$  и гиперфосфатемии, назначение фосфорсвязывающих, в качестве которых рекомендуют применять соединения кальция. Эффективно связывает фосфаты и ограничивает их поглощение из кишечника карбонат кальция. Доза карбоната кальция зависит от поступления фосфора с пищей, стадии ХПН и составляет от 3,0 до  $12,0 \text{ г/сут}$ . При повышении уровня ПТГ в 2 раза и более проводят лечение кальцитриолом под контролем сывороточного кальция во избежание гиперкальциемии (диапазон концентрации сывороточного кальция:  $2,3\text{--}2,4 \text{ ммоль/л}$ ; фосфора:  $0,8\text{--}1,47 \text{ ммоль/л}$ ; показатель  $\text{Ca} \times \text{P}$ :  $4,4 \text{ ммоль/л}$ ; ПТГ в сыворотке крови:  $100\text{--}200 \text{ пг/мл}$ ).

*Метаболический ацидоз* клинически редко диагностируют. Пациенты могут жаловаться на одышку при физической нагрузке, но ее часто объясняют анемией или гипергидратацией. Ацидоз способствует гиперкалиемии, нарушению метаболизма белка и потере кальция из костей. Консервативное лечение метаболического ацидоза проводят бикарбонатом натрия, но это лечение способствует дополнительному поступлению натрия, что может отягощать течение артериальной гипертензии. Тяжелый метаболический ацидоз — показание для начала терапии диализом.

*Нарушение питания (дистрофия)* увеличивает риск смерти у пациентов, получающих диализ. Причинами этого осложнения являются: снижение аппетита и ацидоз. Для предотвращения нарушений питания диета больного должна строиться с учетом потребности в калориях и высококачественном белке. Рекомендуют ограничить потребление фосфора, натрия и калия.

Снижение в диете белка способствует предотвращению гломерулярной гиперперфузии и гипертензии. При уровне клубочковой фильтрации  $55\text{--}25 \text{ мл/мин} \times 1,73 \text{ м}^2$  рекомендуемое поступление белка с диетой —

0,8 г/кг/сут; 25–13 мл/мин  $\times$  1,73 м<sup>2</sup> — 0,6 г/кг/сут. При этом более 50% белковой нагрузки необходимо обеспечить белком высокой биологической ценности, а калорийность рациона поддерживать на уровне 35 ккал/кг/сут.

При безуспешном консервативном лечении дистрофии проводят диализ.

*Жидкость и натрий* — пациенты обычно хорошо поддерживают баланс воды и натрия при уровне клубочковой фильтрации более 10 мл/мин  $\times$  1,73 м<sup>2</sup>. Рекомендуемое потребление натрия с пищей — 1 ммоль/кг/сут. В период полиурии жидкость не ограничивается. При олигурии, отеках и/или артериальной гипертензии суточный объем жидкости определяется диурезом за прошлые сутки и потерями воды путем перспирации. Чрезмерный прием жидкости грозит больному гипонатриемией разведения, а неадекватная потеря воды — гипернатриемией.

*Гиперкалиемия* становится клинической проблемой при уровне клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин  $\times$  1,73 м<sup>2</sup>. Прием калия с пищей целесообразно поддерживать на уровне 1 ммоль/кг/сут. Для предотвращения осложнений, вызванных гиперкалиемией, диализ необходимо начинать при уровне калия в сыворотке более 6,5 ммоль/л.

*Геморрагический синдром* обусловлен нарушением функции тромбоцитов и может проявляться кровотечениями из кишечника, в менструальный период, после экстракции зуба и других вмешательств. Геморрагический синдром корректируют эффективным диализом, прекращением действия гепарина после гемодиализа. Назначение криопреципитата и десмопрессина обеспечивает временный эффект.

*Поражение нервной системы* в виде уремической комы при современных методах лечения конечной стадии ХПН встречается редко. Нарушение познавательной деятельности является показанием к диализу и последующей трансплантации почек.

Периферическая нейропатия обычно наблюдается у пациентов с терминальной ХПН и редко встречается в додиализные стадии. Положение улучшает диализ или трансплантация почки.

*Нарушения клеточного и гуморального иммунитета* характерны для ХПН. По этой причине инфекции являются частой причиной смерти больных. Иммунологическая депрессия приводит к повышенной восприимчивости больных к неспецифической бактериальной инфекции и туберкулезу. При уремии вакцинация против гепатита В эффективна только у 50–60% больных (у здоровых более 90%), поэтому пациентов необходимо прививать на додиализных стадиях ХПН.

*Подготовку к заместительной терапии* рекомендуют проводить с учетом прогрессирования почечной недостаточности у конкретного больного. Формировать постоянный сосудистый доступ (артериовенозную фисту-

лу) рекомендуют при уровне клубочковой фильтрации менее 20 мл/мин  $\times$  1,73 м<sup>2</sup>. С родителями пациента необходимо обсудить методики лечения и своевременно направить его в центр диализа и пересадки почки.

*Показания к заместительной терапии:* клубочковая фильтрация 10–15 мл/мин  $\times$  1,73 м<sup>2</sup>, дистрофия, тяжелый метаболический ацидоз, прогрессирующая остео дистрофия, перикардит, энцефалопатия, нарушение познавательной деятельности, выраженная гипергидратация, нарушение питания, периферическая нейропатия, тяжелые расстройства функции желудочно-кишечного тракта, неуправляемые артериальная гипертензия, гиперфосфатемия и/или гиперкалиемия.

### **Прогноз**

Темпы развития ХПН зависят от преобладания поражения гломерулярного аппарата или тубулоинтерстициальной ткани почек и степени выраженности диспластических процессов. У больных смешанной формой хронического гломерулонефрита (фибропластическом варианте) терминальная стадия ХПН развивается за 3–5 лет, а при обструктивной уропатии, поликистозе и гидронефрозе этот период составляет 4–8 лет.

## БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВИ

---

Подверженность болезням крови в России у детей до 14 лет составляет 2171,1 на 100 000, а 15–17 лет — 1000,9 на 100 000 [Румянцев А. Г., 2002]. В структуре заболеваемости ведущее место занимают анемии.

### АНЕМИИ

**Анемия** (анаемия: an — отрицание + греч. haima — кровь; синоним — малокровие) — состояние, характеризующееся снижением содержания гемоглобина в единице объема крови (менее 110 г/л у детей раннего и дошкольного возраста и менее 120 г/л у школьников), чаще при одновременном уменьшении количества эритроцитов (менее  $4 \times 10^{12}$ /л) и гематокритного показателя (ниже 35%). В англо-американской литературе предлагают считать анемией у детей первых двух лет жизни (по окончании периода новорожденности) снижение гемоглобина менее 100 г/л и гематокритного показателя ниже 31% (0,31 л/л).

### Классификация

Существуют разные подходы к классификации анемий, но наибольшее распространение получил патогенетический, предусматривающий *разделение анемий по ведущему механизму их возникновения* и развития, который и представлен ниже.

*I. Постгеморрагические анемии (вследствие как наружных, так и внутренних кровопотерь):*

1. Острые.
2. Хронические.

*II. Анемии вследствие недостаточности эритропоэза:*

1. Наследственные апластические анемии:

- А. Панцитопения (в сочетании с врожденными пороками развития — тип Фанкони; без врожденных аномалий — тип Эстрена–Дамешка).
- Б. С парциальным поражением эритроидного ростка (анемия Блекфена–Даймонда).

2. Приобретенные апластические анемии:
  - А. С панцитопенией (острая, подострая, хронические формы).
  - Б. С парциальным поражением эритропоэза, в том числе транзиторная эритробластопения младенцев.
3. Дизэритропоэтические анемии (наследственные и приобретенные).
4. Сидеробластные анемии (наследственная, приобретенные).
5. Дефицитные анемии (анемии вследствие дефицита специфических факторов):
  - А. Мегалобластические анемии (связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК):
    - а) фолиеводефицитные (недостаток в питании или мальабсорбция);
    - б) витамин В<sub>12</sub>-дефицитные (мальабсорбция или нарушение транспорта);
    - в) врожденные и приобретенные нарушения синтеза ДНК;
    - г) иатрогенные (лекарственные).
  - Б. Микроцитарные анемии:
    - а) железодефицитные;
    - б) медьдефицитные;
    - в) отравления свинцом;
    - г) синдром талассемии (бессимптомное носительство гена талассемии).
6. Физиологическая анемия младенцев.
7. Ранняя анемия недоношенных.

### *III. Гемолитические анемии:*

1. Наследственные:
  - А. Мембранопатии:
    - а) дефицит или нарушение структуры белка мембраны (микросфероцитоз, овалоцитоз — эллиптоцитоз, пиропойкилоцитоз, стоматоцитоз, ксероцитоз);
    - б) нарушение липидов мембраны (акантоцитоз и др.).
  - Б. Ферментопатии (нарушения активности ферментов пентозофосфатного шунта, гликолитического цикла, обмена нуклеотидов, глутатиона).

В. Дефекты структуры цепей глобина (гемоглобинопатии S, C, D, E и др., нестабильные гемоглобины) и синтеза цепей глобина (талассемии), смешанные формы.

## 2. Приобретенные:

А. Иммунопатологические (изоиммунные — гемолитическая болезнь новорожденных, переливание несовместимой крови; аутоиммунные; гаптенковые; медикаментозные).

Б. Инфекционные (бактериальные, цитомегаловирусная и другие вирусные, паразитарные).

В. Витаминодефицитные (Е-витаминодефицитная анемия недоношенных).

Г. Токсические (отравления тяжелыми металлами и другими химическими веществами, оксидантами).

Д. Болезнь Маркьяфавы—Микеле (пароксизмальная ночная гемоглобинурия).

Е. ДВС-синдром разной этиологии и механическое повреждение эритроцитов.

## IV. Анемии смешанного генеза:

1. При острых инфекциях, сепсисе.

2. При ожогах.

3. При опухолях и лейкозах.

4. При эндокринопатиях.

Безусловно, данная классификация учитывает лишь ведущий патогенетический признак и во многих случаях одну и ту же анемию можно отнести к разным группам. Например, эритропоэз неадекватен при талассемиях, макроцитарных витамин В<sub>12</sub>-дефицитных анемиях, а при панцитопении Фанкони укорочена продолжительность жизни эритроцитов. Хроническая постгеморрагическая анемия по патогенезу — железодефицитная. При хронических инфекционных и воспалительных заболеваниях повышено потребление железа ретикулоэндотелиальными клетками и развивается железодефицитная анемия, лечение препаратами железа при которой оказывает минимальное влияние на гемопоэз. При острых инфекционных заболеваниях анемия может быть следствием: подавления эритропоэза, укорочения продолжительности жизни эритроцитов, фрагментации эритроцитов (например, при ДВС-синдроме), иммуноопосредованной деструкции эритроцитов (гаптеновой). Однако считаем патогенетическую классификацию нужной, дающей основание для дифференцированной диагностики и терапии.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (**МКБ-10**) приведена следующая группировка анемий (ВОЗ, 1992):

1. D50–D53 — **анемии, связанные с питанием:**

D50 — железодефицитная;

D51 — витамин В<sub>12</sub>-дефицитная;

D52 — фолиеводефицитная;

D53 — другие анемии, связанные с питанием.

2. D55–D59 — **гемолитические анемии:**

D55 — связанные с ферментными нарушениями;

D56 — талассемия;

D57 — серповидно-клеточная;

D58 — другие наследственные гемолитические анемии;

D59 — острые (приобретенные) гемолитические.

3. D60–D64 — **апластическая и другие анемии:**

D60 — приобретенная красноклеточная аплазия (эритробластопения);

D61 — другие апластические анемии;

D62 — острая постгеморрагическая анемия;

D63 — анемия хронических заболеваний;

D64 — другие анемии.

**Морфологическая классификация анемий.** В современных автоматических счетчиках крови Coulter получают следующие показатели:

**MCV** (Mean corpuscular volume) — средний объем эритроцитов в фемтолитрах — фл (фл = 10<sup>-15</sup> л), нормальные величины 75–100 фл.

**MCH** (Mean corpuscular hemoglobin) — средний уровень гемоглобина в эритроците в пикограммах, который получают от деления уровня гемоглобина в литре крови на число эритроцитов в литре крови: нормальные величины 27–32 пг/эритроцит.

**MCHC** (Mean corpuscular hemoglobin concentration) — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах или количество гемоглобина (г) на 100 мл эритроцитов; расчет — деление уровня гемоглобина в г% на гематокритное число (л/л): нормальные величины 32–36 г%.

**RDW** (Red blood cell distribution width) — показатель распределения эритроцитов по объему, показатель степени анизоцитоза (ИСА), нормаль-



ные величины  $13,5 \pm 1,5\%$ . Рассчитывают путем деления стандартного отклонения среднего объема на величину среднего объема у больного и умножают на 100.

Следует подчеркнуть, что все нормальные величины даны для детей старше 2 мес жизни. Нормальные показатели красной крови у детей представлены в табл. 185.

Таблица 185

## Показатели красной крови у здоровых детей (Вейн А., 1997)\*

Возраст	Hb, г/л	Гематокрит, %	Средний объем эритроцита, фл, мкм <sup>3</sup>
Новорожденные	165 ± 30	51 ± 9	108 ± 10
1 мес	140 ± 40	43 ± 12	104 ± 19
6 мес	115 ± 20	35 ± 6	91 ± 17
1 год	120 ± 15	36 ± 3	78 ± 8
2–6 лет	125 ± 10	37 ± 3	81 ± 6
6–12 лет	135 ± 20	40 ± 5	86 ± 9
12–18 лет	140 ± 20	42 ± 6	89 ± 11

\* М ± 2s.

По размерам эритроцитов выделяют: *микроцитарные* анемии (MCV менее 75 фл, средний диаметр эритроцитов (СДЭ) менее 6,7 мкм), *нормоцитарные* (MCV 75–100 фл, СДЭ — 7–8 мкм) и *макроцитарные* (MCV более 100 фл, СДЭ — более 8 мкм).

*Нормоцитарно-нормохромными анемиями* являются: острые постгеморрагические и гемолитические, а также анемии при миелодисплазиях, опухолях, гипопролиферативные (при почечной, эндокринной патологии, интоксикациях, белковой недостаточности) и гипопластические на поздних стадиях.

*Микроцитарно-нормохромные анемии* могут быть обусловлены теми же причинами, а также наследственным микроцитозом, эллиптоцитозом, пиропойкилоцитозом.

*Микроцитарно-гипохромные анемии* (MCV менее 75 фл, MCHC менее 30 г%) отмечают при: железодефицитных и медьдефицитных состояниях, талассемиях, хроническом отравлении свинцом, идиопатическом легочном гемосидерозе, сидеробластных состояниях, семейной микроцитарной гипохромной и пиридоксин-чувствительных анемиях.

*Макроцитарно-нормохромные анемии*: все варианты витамин В<sub>12</sub>- и фолиеводефицитных анемий, а также анемии при мальабсорбциях, острых

и хронических болезнях печени, гипотиреозе, лечении противосудорожными антифолиевыми препаратами, врожденные и приобретенные дизэритропоэтические, апластические анемии как врожденные, так и приобретенные на ранних этапах, ассоциированные с высоким ретикулоцитозом при массивном гемолизе и кровопотерях.

Показатель однородности популяции эритроцитов, степени анизоцитоза также полезен при дифференциальном диагнозе анемий (табл. 186).

Таблица 186

### Классификация анемий в зависимости от среднего объема эритроцитов (MCV) и показателя степени анизоцитоза (ПСА) (по Дж. А. Стокмену, 1994)

Характер эритроцитов	Заболевание
Микроцитарные гомогенные (MCV – низкий, ПСА – норма)	Талассемия гетерозиготная. Хронические болезни
Микроцитарные гетерогенные (MCV – низкий, ПСА – повышен)	Железодефицитная анемия в разгаре, HbS, β-талассемия, гемоглобин H, фрагментированные эритроциты (ДВС-синдром)
Нормоцитарные гомогенные (MCV – норма, ПСА – норма)	Гемоглобинопатии без анемии (то есть AS, AC), трансфузии, химиотерапия, хронические миелоцитарная и лимфоцитарная лейкомии, геморрагии, врожденный сфероцитоз
Нормоцитарные гетерогенные (MCV – норма, ПСА – повышен)	Смешанные дефициты. Железодефицитная анемия на ранней стадии, миелофиброз, сидеробластные анемии, гемоглобинопатии с анемией (то есть SS, SC)
Макроцитарные гомогенные (MCV – повышен, ПСА – норма)	Апластические анемии. Прелейкемия
Макроцитарные гетерогенные (MCV – повышен, ПСА – повышен)	Витамин В <sub>12</sub> - и фолиевыедефицитные анемии, иммунопатологические гемолитические анемии, холодовые агглютинины, хроническая лимфоцитарная лейкомия, полицитемия, гипотиреоз

**По степени тяжести** анемии делят на: *легкие* (Hb в пределах 90–110 г/л, а число эритроцитов снижено до  $3,5 \times 10^{12}/л$ ), *средней тяжести* (Hb менее 90, но более 70 г/л, а число эритроцитов  $2,5–3,4 \times 10^{12}/л$ ) и *тяжелые* (Hb менее 70 г/л, а число эритроцитов менее  $2,5 \times 10^{12}/л$ ).

**По цветовому показателю (ЦП)** – степени насыщения эритроцитов гемоглобином: *гипохромные* – ЦП менее 0,85 и МСНС ниже 32 г%; *нормохромные* – ЦП – 0,9–1,1, МСНС – 32–36 г%; *гиперхромные* – ЦП более 1,1 и МСНС более 36 г%.

**По регенераторной способности костного мозга:** *регенераторные* (число ретикулоцитов – 15–50%, ретикулоцитарный индекс более 1, но менее 2), *гипорегенераторные* (ретикулоцитарный индекс 1 и менее) и *гиперрегенераторные* (число ретикулоцитов более 50%, ретикулоцитарный

индекс более 2). Гиперрегенераторная анемия — типичный признак избыточного разрушения эритроцитов. Ретикулоцитарный индекс рассчитывают умножением величины показателя гематокрита на число ретикулоцитов (в %) и делят на нормальный показатель гематокрита. Например, у 7-летнего ребенка при гематокрите 20% число ретикулоцитов 2% — ретикулоцитарный индекс равен  $2 \times 20 : 40$ , то есть 1, что указывает на недостаточную эритропоэтическую активность костного мозга при анемии.

### **Острая постгеморрагическая анемия (ОПА)**

ОПА — заболевание, развивающееся в результате быстрой потери значительного количества крови (обычно более 10% объема циркулирующей крови, составляющего у здоровых детей старше 2 мес примерно 70–75 мл/кг массы тела). Об ОПА у новорожденных см. наш учебник «Неонатология» (М., МЕДпресс, 2004).

#### **Этиология**

1. Травмы, приведшие к наружным или внутренним кровотечениям.
2. Кровотечения в желудочно-кишечном тракте, локализующиеся в нижних отделах пищевода (из-за варикозного их расширения при портальной гипертензии, грыже пищеводного отверстия диафрагмы, коротком пищеводе, его ахалазии), желудке и двенадцатиперстной кишке (язвенная болезнь, острые стрессорные язвы желудка при ожогах, отравлениях, почечной недостаточности, заболеваниях печени; прием ацетилсалициловой кислоты и других медикаментов), кишечнике (полипы, язвенно-некротический энтероколит, инвагинация, трещина заднего прохода, геморрагический васкулит, портальная гипертензия и др.).
3. Кровотечения после мелких хирургических операций (экстракция зуба, тонзиллэктомия, аденотомия и др.), развивающиеся у детей с сопутствующей наследственной или приобретенной патологией системы гемостаза.
4. Маточные кровотечения у девушек как с дизовариальной патологией, так и при тромбоцитопениях или тромбоцитопатиях.
5. Разрыв аневризм сосудов с кровотечением в мозг или во внутренние органы, кровотечение из гемангиом.
6. Тромбогеморрагический синдром (ДВС-синдром).
7. Геморрагические диатезы и геморрагические заболевания.
8. Злокачественные опухоли и лейкозы, гипо- и апластические анемии.

9. Острая печеночная недостаточность.
10. Кровотечения в момент хирургических операций при травмах сосудов.
11. Иатрогенная анемия вследствие взятия многочисленных проб крови для лабораторных исследований.

### Патогенез

Основным в остром периоде является объем потери крови и развивающееся вследствие этого несоответствие объема циркулирующей крови (ОЦК) и объема сосудистого русла, что может привести к постгеморрагическому шоку, протекающему в 4 стадии: централизация кровообращения, переходная стадия, стадия децентрализации кровотока и терминальная. Вторая стадия шока развивается у взрослых при кровопотере 25–30% ОЦК. Новорожденные более чувствительны к кровопотере, тогда как дети старше года вследствие симпатикотонии даже несколько более резистентны, чем взрослые, и у них артериальная гипотензия появляется обычно при потере 30–35% ОЦК. В отдаленном периоде после кровопотери, превышающей 15% ОЦК, развивается железодефицитная анемия. Основные моменты патогенеза ОПА представлены в табл. 187.

Таблица 187

### Основные патогенетические механизмы острой кровопотери (Румянцев А. Г., Аграненко В. А., 2002)

Реакции организма	Механизм
Нарушения волеми и центральной гемодинамики	Снижение ОЦК, общего и периферического сопротивления, нарушение функции сердца (ударного и минутного объема сердца), падение АД, нарушение центральной гемодинамики и дыхания
Нарушение микроциркуляции	Снижение скорости кровотока, повышение вязкости крови, шунтирование кровотока, ухудшение газообмена, секвестрация и депонирование крови, нарушение циркуляции в легких, печени, почках
Нарушение транскапиллярного обмена	Нарушение микроциркуляции и реологии, изменение гидродинамического и онкотического давления в капиллярах, нарушения ультрафильтрации и реабсорбции, перфузия в интерстиций, угроза дегидратации
Нарушение кислородного обмена	Кровь плохо насыщается кислородом, анемическая гипоксия, нарушения снабжения тканей кислородом
Защитно-приспособительные (компенсаторные) реакции организма	Потеря 10–15% ОЦК может компенсироваться следующими реакциями: вазоконстрикция, перераспределение крови, гемодилюция, увеличение ударного и минутного объема сердца; повышение АД, восстановление микроциркуляции и транскапиллярного обмена, вымывание эритроцитов из депо, увеличение 2,3-ДФГ в эритроцитах, купирование гипоксии, активация костно-мозгового и иного кроветворения

## Клиника

В значительной мере определяется преморбидным фоном, причиной и скоростью кровопотери, локализацией внутреннего кровоизлияния. При профузном кровотечении может развиваться коллапс, в генезе которого может иметь значение и психоэмоциональный стресс, связанный с видом теряемой крови. В то же время, при очень быстрой кровопотере 30% ОЦК может возникнуть острая коронарная и миокардиальная недостаточность. Усредненная картина постгеморрагического шока представлена в табл. 188.

Таблица 188

### Клиническая картина стадий нарушения гемодинамики при постгеморрагическом шоке у детей старше года

Стадия	Клиника
Централизация кровообращения	Психомоторное возбуждение или угнетение. Систолическое артериальное давление в пределах нормы или увеличено на 20%. Уменьшение пульсового давления. Бледность кожи, озноб, «мраморность», цианотичный оттенок слизистых оболочек и ногтевых лож. Холодные кисти и стопы. Тахикардия. Тахипноэ. Пульс частый, слабого наполнения
Переходная	Ребенок заторможен. Систолическое артериальное давление умеренно снижено (не ниже 60% от возрастной нормы). Снижение пульсового давления. Олигурия. Тахикардия превышает 150% от возрастной нормы. Тахипноэ. Резко выражена бледность кожных покровов, холодный пот. Отчетливый акроцианоз
Децентрализация кровообращения	Ребенок резко заторможен, ступор. Систолическое артериальное давление резко снижено – менее 60% возрастной нормы. Диастолическое артериальное давление не определяют (феномен бесконечного тона). Анурия. Пульс нитевидный. Резкое тахипноэ, дыхание поверхностное. Кожные покровы бледно-цианотичные или крайне бледные. Кровоточивость тканей. Центральное венозное давление ниже или выше нормы в зависимости от степени сердечной недостаточности
Терминальная	Клиника агонального состояния

## Диагноз

Диагноз основан на сопоставлении клинико-лабораторных данных. Важно помнить, что сразу после острой кровопотери уровни Hb и эритроцитов за счет выброса эритроцитов из депо и симпатикотонии, гиповолемии могут находиться на обманчиво высоком уровне и лишь после гемодилюции их снижение может отразить размер кровопотери. В ближайшие часы после кровопотери развиваются тромбоцитоз и нейтрофилез, к концу суток – гипопротеинемия, а в ближайшие дни – ретикулоцитоз. При ОПА эритроциты нормохромные и нормоцитарные. Активация гемопоэза в костном мозге через несколько дней приводит к появлению в периферической крови молодых эритроидных (нормоциты) и миелоидных (вплоть до миелоцитов) клеток.

## Лечение

Начинать лечение следует с остановки кровотечения. Всех больных, у которых по анамнестическим или клиническим данным предполагают кровопотерю более 10% ОЦК, а также больных с желудочно-кишечными кровотечениями, внутренними кровоизлияниями необходимо направить в стационар — отделение реанимации. При систолическом артериальном давлении менее 70 мм рт. ст. необходимо переливание коллоидных кровезаменителей (6% гидроксипропилкрахмал — ХАЕС-стерил, поливинол, полиглюкин, раствор желатина, 5% альбумин или др.) из расчета 10–15 мл/кг. Медлить с внутривенной инфузией нельзя, ибо гиповолемия — основная причина тканевой гипоксии, сердечной недостаточности. После устранения гиповолемии, если АД не нормализуется, начинают вливание инотропных препаратов (допамин, добутрекс) и далее решают вопрос о необходимости хирургической помощи, переливания эритроцитной массы, виде питания и др. Всех больных важно согреть, назначить кислородную поддержку, кардиотрофики. При ОПА вопрос о переливании эритроцитной массы возникает в зависимости от клинической картины, но чаще при Нв менее 60–65 г/л, ибо после переливания крови и ее препаратов даже при правильном подборе донорской крови возможны разнообразные осложнения.

### **Показания к трансфузиям эритроцитной массы при острой и хронической анемии у детей [Румянцев А.Г., Аграненко В.А., 2002]**

*Острые анемические состояния:*

- Операционная кровопотеря более 15–20% ОЦК.
- Острая кровопотеря (более 15–20% ОЦК) с гиповолемией, не купируемой кровезаменителями.
- Больные с кровотечением и  $Ht < 0,30$  л/л.
- Операции на сердце с применением экстракорпорального кровообращения.
- Операционная (травматическая) кровопотеря и число тромбоцитов менее 50 000 в 1 мкл и/или фибриноген менее 0,5 г/л.

*Хронические анемии:*

- Тяжелые постгеморрагические анемии.
- Значительная ( $Hb < 70–80$  г/л) предоперационная анемия.
- Послеоперационная анемия ( $Ht < 0,25$  л/л) с клиническими симптомами и признаками анемии.
- Хроническая анемия с клиническими проявлениями и  $Hb < 70–80$  г/л,  $Ht < 0,25–0,30$  л/л.

- Анемии известной этиологии с  $Ht < 0,20$  л/л и не связанные с дефицитом железа, фолатов и витамина  $B_{12}$ .
- Алиментарные анемии (дефицит железа, витамина  $B_{12}$ , фолиевой кислоты), не купируемые специфической терапией.
- Выраженные иатрогенные анемии, обусловленные повторными взятиями крови для лабораторных исследований.
- Анемии при химио/лучевой терапии ( $Hb < 70$ ,  $Ht < 0,25-0,30$  л/л) с клиническими проявлениями или активным кровотечением.
- Гемолитические анемии (аутоиммунные, гемолитико-уремический синдром; вторичная анемия, ассоциированная с гиперспленизмом).
- Анемии при депрессиях кроветворения (гемобластозы, апластическая анемия).
- Анемии при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, легких, печени, почек (получающие гемодиализ, перед трансплантацией, для индукции иммунологической толерантности) и симптомами анемии.
- Анемии при трансфузионнозависимых заболеваниях (талассемия, серповидно-клеточная анемия, анемия Даймонда—Блекфана, гемоглобинопатии.), в том числе у детей, подготавливаемых к операции или с осложнениями (секвестрация в селезенке, острый апластический синдром, приапизм и др.).
- Больные с анемией ( $Hb < 70$  или  $Ht < 0,25-0,30$  л/л) и тяжелыми респираторными заболеваниями, требующими искусственной вентиляции легких.

Согласно данным литературы, примерный риск гемотрансфузионных осложнений следующий: вирусный гепатит — 1:200, острый гемолиз — 1:25 000, анафилактикоидная гипотензия — 1:15 000, лихорадка (негемолитическая) — 1:200, аллергия — 1:1000, отсроченный гемолиз — 1:2500, аллоиммунизация к эритроцитам — 1:100, аллоиммунизация к лейкоцитам, тромбоцитам — 1:10 гемотрансфузий.

Общепризнано, что риск всех упомянутых осложнений достоверно ниже после переливания эритроцитной массы. Желательно применять эритроцитную массу не более 3-дневной консервации. Обычная доза эритроцитной массы 10–15 мл/кг.

При тяжелых анемиях с  $Hb$  менее 50 г/л скорость переливания эритроцитной массы 1 мл/кг в мин. Считают, что переливание эритроцитной массы 1 мл/кг массы тела больного повышает гематокритный показатель на 1%. При острой кровопотере желательно достичь гематокритного показателя 35%. При тяжело протекающей ОПА с явлениями вторичной сердечной недостаточности прибегают к дробным трансфузиям эритро-

цитной массы по 2–4 мл/кг, решают вопрос о целесообразности назначения фуросемида, мягких сердечных гликозидов, кардиотрофиков. После купирования острой кровопотери назначают на 3 мес препараты железа внутрь.

## **Хроническая постгеморрагическая анемия (ХПА)**

### **Этиология**

ХПА у детей встречается реже, чем у взрослых. Ее причинами могут быть: заболевания желудочно-кишечного тракта (язвы, полипы, болезнь Крона, диафрагмальная грыжа, кровососущие нематоды — анкилостомы, власоглав), легких (идиопатический гемосидероз), почек (мочекаменная болезнь, гематурическая форма хронического нефрита), маточные кровопотери, геморрагические заболевания и диатезы, приводящие к рецидивирующей кровоточивости слизистых оболочек. В первые дни и месяцы жизни ХПА может быть следствием фето-материнских и фето-фетальных трансфузий.

### **Патогенез**

При ХПА в костном мозге начинают превалировать медленно развивающиеся клетки, число делений в эритропре уменьшаются, из-за дефицита железа развивается неэффективный эритропоэз, укорачивается длительность жизни эритроцитов. В периферической крови отмечают гипохромные пойкилоциты и микроциты. Вследствие дефицита железа развиваются различные гиповитаминозы (в основном группы В, С, А), иммунодефицит.

### **Клиника**

Симптоматика ХПА складывается из признаков основного заболевания, приведшего к ней, и клиники железодефицитной анемии, изложенной в главе 5, частых инфекционных процессов.

### **Лечение**

Прежде всего, необходимо лечить то заболевание, которое осложнилось ХПА. Лечение собственно анемии сводится к назначению препаратов железа, витаминов, диеты по принципам, описанным в подразделе «Лечение» раздела «Железодефицитные анемии» (глава 5).

Показания к трансфузии эритроцитной массы определяют в зависимости от возраста, причины и клинической картины анемии, наличия сопутствующих болезней. У детей первого года жизни обычно задумываются о необходимости трансфузии эритроцитной массы при Нв менее 70 г/л, а у дошкольников и школьников — менее 50–60 г/л.



## Прогноз

Прогноз зависит от заболевания, приведшего к развитию постгеморрагической анемии и возможности его лечения.

## Наследственные апластические анемии

**Частота** в разных странах колеблется от 1 до 10 на 1 млн детей.

**Анемия Фанкони (АФ)** — наследственно обусловленное заболевание с общим поражением гемопоэза, врожденными аномалиями развития и нарушенными репаративными возможностями организма при повреждениях ДНК, что проявляется в хромосомной нестабильности, обнаружении многочисленных аномалий хромосом. Конституциональная панцитопения возможна и у детей без врожденных пороков (тип Эстрена—Дамешека), при сочетании с дискератозом.

### Этиология

АФ — аутосомно-рецессивное заболевание с вариабельной пенетрантностью и генетической гетерогенностью. 20% детей с АФ родились от родственных браков, частота которых в популяции примерно 0,5%. Гетерозиготное носительство встречается с частотой 1:300. При кариотипировании лимфоцитов и фибробластов больных АФ обнаруживают в большом проценте случаев (10–70) хромосомные аномалии в виде разрывов хроматид, перестроек, транслокаций, брешей и т. д.

Эти изменения значительно увеличиваются под влиянием алкилирующих препаратов, митоцина С, диэпроксибутана, что привело к обязательности соответствующего исследования при диагностике АФ. Апоптоз гемопоэтических клеток при АФ повышен, особенно в нормо-, гипероксических условиях культивирования.

Репарация повреждений ДНК гемопоэтических клеток при АФ снижена, что сочетается с более быстрым укорочением теломераз к клетках крови. Нарушение процессов репарации, по-видимому, является одной из важных причин повышенной чувствительности клеток к ДНК-повреждающим воздействиям и склонности к развитию миелодиспластического синдрома, опухолевых заболеваний (лейкозов) у данной категории больных.

По результатам генетических исследований выделено, по крайней мере, 8 групп больных АФ, гены болезни которых обнаружены на разных хромосомах — 16q24.3, 9q23.3, 3p22–26, 6p21.2–21.3, 11p13–15, 9p13. Повышенная частота хромосомной нестабильности выявлена и у клиниче-

ски здоровых носителей рецессивного гена АФ и при других вариантах конституциональной панцитопении, протекающей без врожденных аномалий.

### Патогенез

В костном мозге выявляют пониженную клеточность (гипоцеллюлярность), угнетение всех ростков кроветворения (эритроидного, миелоидного, мегакариоцитарного), разрастание жировой ткани. Таким образом, дефект гемопоэза при АФ локализован на уровне стволовой клетки, а уровни гуморальных гемопоэтических факторов у детей с АФ нормальны. Кроветворные клетки имеют повышенное время созревания, удлинение  $G_2$ -клеточного цикла. Уровень фетального гемоглобина повышен до 5–15% еще до развития цитопении. Длительность жизни эритроцитов детей с АФ существенно снижена (в 2,5–3 раза).

### Клиника

Большинство детей имеют низкую массу тела при рождении, и в дальнейшем отмечается задержка роста. Характерны пятна гиперпигментации самой различной локализации (но обычно центральной), скелетные аномалии (микроцефалия, отсутствие или гипоплазия больших пальцев рук, полидактилия, синдактилия, задержка появления точек окостенения, отсутствие лучевой кости, врожденный вывих бедра, аномалии ребер, позвонков и др.), пороки почек, головного мозга, глаз, сердца.

Гематологические расстройства чаще появляются после 1 года, и первым изменением может быть тромбоцитопения, приводящая к повышенной кровоточивости слизистых оболочек, петехиям, экхимозам на коже. Средний возраст выявления полной панцитопенической триады (анемия, нейтропения, тромбоцитопения) — 5 лет. Характерна пониженная устойчивость к инфекциям.

### Диагноз

Ставят на основании миелограмм и трепанобиопсии, цитогенетического анализа гемопоэтических клеток.

### Лечение

Проводят в специализированных гематологических отделениях. Высокоэффективны трансплантации костного мозга, но существуют большие трудности в подборе донора. После трансплантации назначают иммуносупрессивную терапию (глюкокортикостероиды, циклоспорин, антилимфоцитарный иммуноглобулин) в сочетании с гемопоэтическими гуморальными факторами, антицитомегаловирусной терапией. Появились успешные

попытки лечить детей с АФ переливанием стволовых клеток, полученных из пуповинной крови.

*Поддерживающая терапия* сводится к периодическим гемотрансфузиям для поддержания уровня Нб в пределах 80–100 г/л.

Без успешной трансплантации костного мозга прогноз остается серьезным. При этом больные больше страдают и чаще погибают не от анемии, а от оппортунистических инфекций из-за нейтропении и дефекта иммунитета или повышенной кровоточивости из-за тромбоцитопении. Дети с АФ имеют повышенный риск развития нелимфоидной лейкемии (5–10%).

**Анемия Блекфена–Даймонда** (АБД) — врожденная гипопластическая анемия. Характеризуется ранним началом и изолированным поражением эритроидного ростка костного мозга.

АБД — наследственное заболевание с предположительно аутосомно-рецессивным типом наследования, с одинаковой частотой среди больных встречаются и мальчики, и девочки. У 25% больных обнаружена мутация гена, расположенного на хромосоме 19q13.

Среди механизмов развития заболевания указывают на аномалию эритроидных клеток-предшественников, дефект их микроокружения в костном мозге, клеточно-опосредованную супрессию эритропоэза и наличие гуморальных ингибиторов эритропоэза.

К постоянным признакам болезни относят уменьшение числа эритроидных, образующих колонии, единиц и эритроидных бурстобразующих единиц в костном мозге, увеличение активности аденозиндезаминазы эритроцитов и повышение уровня эритропоэтинов в крови, дефект добавочных клеток костного мозга, а также повышенную гибель эритроидных клеток в костном мозге путем апоптоза. 30% больных АБД не отвечают на терапию глюкокортикоидами, у них повышено количество Т-супрессоров и выявлена опосредованная лимфоцитами супрессия эритропоэза в костном мозге.

### **Клиника**

Только у 15% детей с АБД уже при рождении имеется анемия. У остальных она появляется на протяжении первых двух-трех месяцев жизни и проявляется прогрессирующей бледностью кожи и слизистых оболочек, бедностью сосания, вялостью.

Около 10% больных имеют низкую массу тела при рождении по гестационному возрасту. 25% детей с АБД имеют малые пороки развития: трехфаланговые большие пальцы кистей, реже — расщелину верхней губы и/или неба, вздернутый нос, широкую переносицу, толстую верхнюю губу, складки на шее, ретинопатию. Волосы у детей нередко двухцветные, напо-

минают паклю. Иногда у детей обнаруживают гипогаммаглобулинемию, гипокальциемию, дефект межжелудочковой перегородки. Иногда фенотипически они похожи на детей с синдромом Шерешевского—Тернера, имеют небольшую гепатоспленомегалию.

## Диагноз

Анемия — нормохромная, иногда макроцитарная. На начальных этапах болезни может быть ретикулоцитоз, далее — ретикулоцитопения. Уровень фетального гемоглобина нерезко повышен. В костном мозге соотношение между миелоидными и эритроцидными клетками, в норме равное 5–6 : 1, доходит до 50–200 : 1.

Имеется тенденция к лимфоцитозу как в периферической крови, так и в костном мозге. У ряда больных (до 10%) могут быть легкие нейтропении и тромбоцитопении, не требующие лечения.

**Дифференциальный диагноз** проводят с другими видами анемий, а также с транзиторной эритробластопенией младенцев (ТЭМ). ТЭМ обычно проявляется у детей после 1 года. Клиническая картина и пунктат костного мозга ничем не отличаются от тех, которые бывают при АД. Однако никаких врожденных аномалий не находят. Предшествуют ТЭМ вирусные инфекции (чаще парвовирусная В19), уровень фетального гемоглобина в крови всегда нормален.

Признаки, типичные для АД (повышение активности в эритроцитах аденозиндезаминазы, повышенный уровень HbF, эритропоэтинов, обнаружение на эритроцитах антигена i), у детей с ТЭМ отсутствуют. Лечение глюкокортикоидами при ТЭМ не требуется, и после 2–3 трансфузий эритроцитарной массы дети спонтанно поправляются.

## Лечение

Чем раньше начата терапия детей с АД глюкокортикоидами, тем выше ее эффект. Начальную суточную дозу преднизолона 2 мг/кг дают до появления ретикулоцитов и гематологической ремиссии, после чего дозу снижают до поддерживающей (2,5 мг в сутки ежедневно или дважды в неделю). При отсутствии ответа на глюкокортикостероиды рассматривают иммуносупрессивную терапию (циклоспорин или циклофосфан в сочетании с антилимфоцитарным глобулином), трансплантацию костного мозга или переливание стволовых клеток, полученных из пуповинной крови. Поддерживающая терапия трансфузиями эритроцитарной массы предусматривает сохранение уровня Hb выше 80 г/л. Спленэктомия — неэффективна. У некоторых детей с изолированной аплазией эритроидного ростка имеется тимом — в этих случаях прибегают к ее хирургическому удалению.

**Прогноз.** В литературе приводят данные катамнеза 200 детей с АБД — у 22,5% возникла спонтанная ремиссия, у 41,8% больных имелась кортико-стероидзависимая и 35,7% — трансфузионно-зависимая ремиссия, 27,6% детей умерли.

### **Врожденный дискератоз (синдром Цинссера—Коула—Энгмана)**

Редкая форма эктодермальных дисплазий, развивающаяся преимущественно у мальчиков (в 75% случаев заболевание наследуется рецессивно, сцеплено с X-хромосомой; но в 25% случаев — аутосомно-доминантно) и характеризующаяся гиперкератозом и сетчатой гиперпигментацией в области лица, шеи, плеч; атрофией кожи ладоней и ступней; дистрофическими изменениями пальцев рук и ног; лейкоплакиями на слизистой оболочке полости рта; сужением и закупоркой слезных канальцев; различными аномалиями и болезнями глаз; гипотрихозом ресниц и нередко облысением, пороками скелета и внутренних органов. Ген дискератоза картирован — Xq28 или 3q14. Разные авторы находили нестабильность хромосом лимфоцитов у больных. Гематологические изменения разнообразны: панцитопения, изолированная анемия, тромбоцитопения, нейтропения. Они появляются обычно у школьников.

Лечение малоэффективно. В зависимости от клинических проявлений недостаточности гемопоэза используют гемопоэтические факторы, трансфузии эритроцитной массы, трансплантацию костного мозга. Гормональная и иммуносупрессивная терапия неэффективны.

### **Приобретенные гипо- и апластические анемии (ПАА)**

ПАА — анемии, обусловленные угнетением кроветворной функции костного мозга. ПАА могут быть в структуре панцитопении (чаще) или изолированными с угнетением только эритроидного ростка костного мозга (парциальная красноклеточная аплазия).

#### **Частота**

Согласно данным литературы, в европейских странах, США и Канаде ПАА диагностируют примерно в 10 раз реже, чем лейкомии, то есть с частотой 3,5–5,4 больных на 1 млн населения в год.

#### **Этиология**

Причины развития ПАА выявляют примерно у 15–20% больных. Ими могут быть: радиация, интоксикация бензином и инсектицидами, лекарст-

венные вещества (левомицетин-хлорамфеникол, цитостатики, бутадиион, сульфаниламиды, противосудорожные средства, анальгин, препараты золота и др.), вирусные инфекции (гепатит А, вирус Эпштейна—Барр, парвовирус В<sub>19</sub>, ВИЧ), тимома, наследственные иммунодефициты и хромосомные аномалии, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, прелейкемия. Если цитостатики в больших дозах, радиация, отравления бензином закономерно вызывают угнетение костного мозга, то левомицетин может быть причиной ПАА примерно у 1 : 40 000, получавших этот препарат, то есть должно быть какое-то наследственное предрасположение, суть которого пока не ясна. Вообще ПАА в семьях больных встречаются в 3 раза чаще, чем в популяции.

### Патогенез

Механизмы развития ПАА могут различаться у разных больных и касаться: снижения количества и аномалии гемопоэтических стволовых клеток (снижение самоподдерживающей способности и дефект дифференцировки), дефекта структур микроокружения (отсутствие клеточных и гуморальных гемопоэтических факторов, наличие гуморальных и клеточных ингибиторов гемопоэза, аномалии стромальных клеток). Обсуждают роль усиления апоптоза, иммунопатологических механизмов, в том числе аутоиммунных клеточных и гуморальных, в генезе ПАА. У части больных ПАА выявлены хромосомные аномалии в гемопоэтических клетках (чаще аберрация хромосом 7 и 8). ПАА с изолированным поражением лишь эритроидного ростка обычно аутоиммунные.

### Клиника

Первым проявлением ПАА обычно является повышенная кровоточивость (петехиальные высыпания на коже, экхимозы, носовые кровотечения) на фоне бледности, общей слабости, быстрой утомляемости. Характерны также тахикардия, тахипноэ, нередко лихорадка и инфекционные процессы различной локализации (некротическая ангина, отиты, пневмонии, инфекции мочевых путей и др.). Увеличение периферических и других лимфатических узлов, печени, селезенки обычно отсутствуют, но возможны у детей, перенесших гепатит, мононуклеоз. Если ПАА связана с приемом левомицетина, то обычно она развивается через 6–10 нед. В анализе периферической крови у больных ПАА находят анемию, лейкопению, тромбоцитопению, увеличенную до 40–80 мм/ч СОЭ. Особенно тяжело протекает ПАА, если при первом анализе число нейтрофилов менее 500 в 1 мкл, а тромбоцитов менее 20 000 в 1 мкл. Именно тяжесть геморрагических расстройств в связи с тромбоцитопенией и инфекцией из-за нейтропении определяют прогноз при ПАА.

## Диагноз

Основной опорой для диагноза являются результаты изучения морфологии костного мозга. При ПАА в миелограмме резко уменьшено количество миелокариоцитов, увеличено количество лимфоцитов, угнетены все три ростка костного мозга (мегакариоциты могут даже отсутствовать). При гистологическом изучении костного мозга (трепанобиопсия) обнаруживают опустошение, замещение костного мозга жировой тканью. Эритроциты обычно нормохромные нормоцитарные, хотя макроцитов может быть до 40%. Длительность жизни эритроцитов на ранних стадиях болезни нормальная, но в дальнейшем резко снижается. Уровень железа в сыворотке крови повышен, но снижена его утилизация костным мозгом. Уровень фетального гемоглобина в крови обычно либо слегка повышен, либо нормален. Считают, что подъем уровня фетального гемоглобина в процессе лечения иногда может быть хорошим прогностическим признаком. Если анемия с ретикулоцитопенией развивается на фоне лечения левомицетином, то обычно это связано с передозировкой препарата и концентрацией левомицетина в крови выше 25 мг/л. В этих случаях у больного имеется ацидоз, нередко «серый» синдром, в костном мозге выявляют эритроидную гиперплазию и вакуолизированные пронормобласты.

Оценку тяжести ПАА проводят по критериям, разработанным международной группой изучения апластических анемий — «критерии Камитты» [Cammitta V.M., 1976]:

- число гранулоцитов менее 500 в 1 мкл;
- число тромбоцитов менее 20 000 в 1 мкл;
- число ретикулоцитов менее 40 000 в 1 мкл (или менее 1% после коррекции на нормальный гематокрит).

ПАА считают тяжелой, если присутствуют любые два перечисленных выше симптома в сочетании со сниженной клеточностью костного мозга. Если гематологический синдром соответствует критериям тяжелой ПАА, но число гранулоцитов менее 200 в 1 мкл — сверхтяжелая ПАА. Все остальные случаи характеризуют как нетяжелая ПАА.

**Дифференциальный диагноз** ПАА проводят с острым лейкозом, миелодиспластическим синдромом, пароксизмальной ночной гемоглобинурией, мегалобластными анемиями, синдромом гиперспленизма, метастазами опухолей в костный мозг, вторичными (симптоматическими) аплазиями, наблюдающимися при заболеваниях печени, ряде опухолевых заболеваний.

## Лечение

Прежде всего необходимо немедленное прекращение контакта больного с любым потенциально токсичным лекарственным препаратом или другим

повреждающим агентом. Лечение оптимально проводить в специализированном гематологическом отделении на кроватях, окруженных ламинарным потоком воздуха.

В остром периоде необходима поддерживающая терапия в виде гемотрансфузий, трансфузий тромбоцитной массы. Особенно опасны нейтропении, в первую очередь фебрильные. Считают, что если число нейтрофилов менее 500 в 1 мкл держится более 10 дней, то процент наложения инфекций приближается к 100.

Факторами высокого риска при нейтропениях являются венозные катетеры, фоновые заболевания желудочно-кишечного тракта, пиелонефриты. В качестве стартовой терапии в этих случаях прибегают к цефтриаксону (роцефин) или цефтазидиму (фортум).

В качестве антибиотиков выбора используют меропенем, фторхинолоны, амикацин или нитромицин. При резистентных к терапии кокковых инфекциях рекомендуют ванкомицин. Конечно, очень важно сразу на высоте лихорадки сделать три посева крови и скорректировать терапию в зависимости от выделенного возбудителя и его чувствительности к антибиотикам. В это время нередко прибегают к внутривенному введению пентаглобина.

*Трансплантация аллогенных стволовых клеток* — ТСК (аллогенного костного мозга, аллогенных периферических стволовых клеток, стволовых клеток пуповинной крови) — основной метод лечения тяжелых ПАА, положительный эффект которого достигает в ряде клиник 70–80% при идентичном доноре (у остальных — отторжение трансплантата). Минимальное обследование должно включать HLA-типирование по локусам A, B, DR, определение эритроцитарных антигенов по системе АВ0 и Rh, исследование на носительство вирусов (вирус иммунодефицита 1 и 2 типов, человеческий Т-лимфотропный вирус, вирусы гепатита В и С, цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барр).

Однако 75–80% больных не имеют идентичного сиблинга или HLA-идентичного родственного донора для таких трансплантаций. Учитывая это, проводят операцию от родственного или неродственного донора с одно- и двулокусной HLA-совместимостью или назначают комплексную иммуносупрессивную терапию (см. ниже).

Необходимым условием ТСК является иммуносупрессия больного как на стадии подготовки к операции («кондиционирование» в течение 7–10 дней), так и после ее выполнения. В разных гематологических центрах используют несколько различные режимы иммуносупрессии на обоих этапах. На этапе кондиционирования используют различные сочетания бусульфана (миелосан), циклофосфида, циклоспорина А, антилимфоцитарного глобулина (АЛГ) или антиtimoцитарного глобулина (АТГ), фракционное тотальное облучение тела.



Основным осложнением ТСК является реакция «трансплантат против хозяина» (см. главу «Иммунодефицитные состояния»), а массивной лучевой и иммуносупрессивной терапии — нейтропении (вплоть до агранулоцитоза), тяжелые инфекционные процессы (бактериальные, грибковые, вирусные, паразитарные), кардиомиопатии, интерстициальная пневмония, нефропатии, гепатопатии.

В качестве профилактики отторжения трансплантата, реакции «трансплантат против хозяина» после ТСК применяют различные комбинации иммуносупрессоров (метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин А) с АЛГ, АТГ и метилпреднизолоном, колониестимулирующими факторами.

**Иммуносупрессивная терапия** рассматривается и как альтернативный ТСК метод лечения ПАА. Средства и методы иммуносупрессивной терапии включают глюкокортикостероидные гормоны, АЛГ, АТГ, циклоспорин А, циклофосфамид. Схемы в разных гематологических клиниках различаются, и в качестве примера приводим схему европейской группы трансплантации костного мозга (табл. 189).

Таблица 189

**Схема иммуносупрессии при апластических анемиях (Vasigalupo A. et al., 1995)**

Препарат	Доза	Дни лечения
Г-КСФ	5 мкг/кг/сут	1–90
АЛГ	15 мг/кг/сут	1–5
Метилпреднизолон	2мг/кг/сут	1–5
Циклоспорин А	5мг/кг/сут	1–180

**Гемопоэтические ростовые факторы** используют только в комплексном лечении ПАА: гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), эритропоэтин и др.

**Гемотрансфузионная терапия** — симптоматическая при ПАА. Гемотрансфузии нежелательны перед ТСК. На фоне иммуносупрессивной терапии эритроцитную массу переливают обычно при уровне гемоглобина менее 60 г/л и эритроцитов менее  $2,5 \times 10^{12}/л$ , тромбоцитную — при кровоточивости и уровне тромбоцитов менее  $20 \times 10^9/л$ , трансфузии гранулоцитов — при тяжелой нейтропении и тяжелом бактериальном инфекционном процессе.

**Спленэктомия** — терапия отчаяния у части больных ПАА.

**Анаболические стероиды** в настоящее время используют очень редко в составе комплексной терапии.

### Прогноз

Если больные переживают острый период, то половина из них выздоравливает, у остальных развивается подострое течение ПАА. У переживших острый период больных ПАА имеется повышенный риск развития лейкозов, опухолей, пароксизмальной ночной гемоглобинурии.

## Врожденные дизэритропоэтические анемии (ВДА)

ВДА — генетически гетерогенная группа болезней, характеризующихся раздраженным (отношение лейкоцитарного и эритроидного ростков в костном мозге равно 1:3 и менее при норме 4:1), но неэффективным эритропоэзом (преждевременное внутрикостномозговое разрушение эритроидных клеток) с выраженными диспластическими признаками эритроидных клеток со специфической морфологией, вторичным гемохроматозом и, как правило, рефрактерностью к лечению.

Характерные клинико-лабораторные черты ВДА представлены в табл.190, 191.

*Таблица 190*

**Клинико-лабораторные особенности врожденных дизэритропоэтических анемий, типы I–III (Wickramasinghe S.N., 1997; с изменениями)**

Признаки	Тип I	Тип II	Тип III
1	2	3	4
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный
Локализация гена	15q15.1–15.3 в некоторых случаях	20q11.2, но не всех	15q21–25 в некоторых случаях
Клинические черты	Гепатоспленомегалия, иктеричность разной выраженности нередко с рождения, в дальнейшем могут быть калькулезный холецистит, гемосидероз	Обычно в юношеском возрасте гепатоспленомегалия, иктеричность разной выраженности, калькулезный холецистит, гемосидероз	Гепатоспленомегалия, повышенная склонность к лимфопролиферативным заболеваниям
MCV	Увеличен	Нормальный	Увеличен

Окончание табл. 190

1	2	3	4
Анемия	От легкой до средней (Hb 80–110 г/л)	От легкой до тяжелой (Hb 90–60 г/л)	Средней тяжести (Hb 70–85 г/л)
Ретикулоциты	1,5%	2%	2–4%
Морфология эритроцитов в периферической крови	Макроциты: анизоцитоз, пойкилоцитоз, базофильная пунктация, дакриоциты, гипохромия	Нормоциты: анизоцитоз, пойкилоцитоз, базофильная пунктация, дакриоциты, гипохромия	Макроциты: анизоцитоз, пойкилоцитоз, фрагментированные эритроциты, базофильная пунктация
Морфология костного мозга	Мегалобласты: двуядерные клетки – 4–10%; эритробласты, связанные хроматиновыми ядерными мостиками – 1–2%	Нормобласты: дву- и многоядерные – 10–50%, преобладают двуядерные	Мегалобласты: многоядерные (до 12 и более) гигантобласты – 50–60%
Электронная микроскопия	Недостаток хроматина в ядерной мембране эритробластов, структура ядра напоминает «швейцарский сыр»	Двойная мембрана в эритроцитах, избыток цитоплазматического ретикула	10% эритроцитов имеют двойную цитоплазматическую мембрану
Уровень морфологических изменений в клетках костного мозга	Базофильные нормоциты	Полихроматофильные и оксифильные нормоциты	Гигантские размеры эритрокариоцитов с многоядерностью
Содержание сидеробластов в костном мозге	Слегка повышено	Повышено	Повышено
$T_{1/2}$ аутологичных эритроцитов в радиоизотопном исследовании $^{51}\text{Cr}$	Почти норма	Немного укорочена	Укорочена
Клиренс $^{59}\text{Fe}$ плазмы	Повышен	Повышен	Повышен
Утилизация эритроидными клетками $^{59}\text{Fe}$	Снижена	Снижена	Снижена
Серология			
Кислотно-сывороточный тест Хема	Отрицательный	Положительный	Отрицательный
Агглютинация анти- <i>i</i> -антителами	Нормальная/усилена	Усилена	Нормальная/усилена

### Клинико-лабораторные особенности врожденных дизэритропоэтических анемий, типы IV–VI (Wickramasinghe S.N., 1997)

Признаки	Тип IV	Тип V	Тип VI
Клинические черты	Незначительная или умеренная спленомегалия	Селезенка пальпируется у части больных. Непрямая гипербилирубинемия	Селезенка не пальпируется
Гемоглобин	Очень низкий, необходимы гемотрансфузии	Нормальный или субнормальный	Нормальный или субнормальный
MCV	Нормальный или несколько увеличен	Нормальный или несколько увеличен	Резко увеличен (119–125 фл)
Эритропоэз	Нормобластический или умеренный мегалобластический	Нормобластический	Выраженный мегалобластический
Неспецифическая дисплазия эритробластов	Имеется	Отсутствует или выражена минимально	Имеется

### Лечение

При легких формах лечения не требуется. Витамин В<sub>12</sub> и фолиевая кислота неэффективны. При необходимости назначают трансфузии эритроцитарной массы, но учитывая, что, одной стороны, они угнетают эритропоэз, а с другой — усиливают гемосидероз, склонность к которому типична для больных ВДА.

Периодически проводят хелатотерапию (десфераль-дефероксамин по 50 мг/кг/сут парентерально в течение 8 ч), особенно при резком повышении уровня сывороточного ферритина. При явлениях гиперспленизма рассматривают вопрос о спленэктомии. При ВДА I типа получен положительный эффект от парентерального назначения β-интерферона (интрон А и др.) в течение 3–4 мес, при ВДА II типа — витамина Е.

### Сидеробластные анемии (СА)

СА — гетерогенная группа микроцитарных гипохромных анемий, обусловленных уменьшением утилизации железа для синтеза гема (при повышенном уровне железа в сыворотке крови), характеризующихся наличием в костном мозге кольцевидных сидеробластов, двумя популяциями эритроцитов на гистограмме, низким числом ретикулоцитов. Сидеробласты — полихроматофильноокрашивающиеся ядерные эритроидные

клетки с ядром, окруженным венчиком, состоящим из грубых гранул гемосидерина, являющихся митохондриями с большим количеством железа.

*Наследственные* СА могут передаваться по сцепленному с X-хромосомой типу и аутосомно-рецессивно. Оба варианта СА могут быть чувствительными или резистентными к лечению витамином В<sub>6</sub> в фармакологических дозах (пиридоксин внутрь по 50–250 мг в сутки). При первом варианте болеют лишь юноши — средней тяжести или тяжелая микроцитарная гипохромная анемия, резистентная к лечению препаратами железа, умеренная спленомегалия.

В крови как бы две популяции эритроцитов — микроцитарная и нормоцитарная (анизоцитоз). Уровень свободного эритроцитарного порфирина не повышается, уровень копропорфирина также нормальный. Уровни железа и ферритина в сыворотке крови — повышены, гаптоглобина и ретикулоцитов — низкие (ретикулоцитарный индекс неадекватен выраженности анемии). У ряда больных обнаружена низкая активность синтетазы аминоклевуленовой кислоты (фермента, определяющего начальное звено синтеза гема). Уровень витамина В<sub>6</sub> в крови — нормальный даже при пиридоксинзависимой СА. Клинические проявления СА регистрируют обычно в школьном возрасте: возникает анемический симптомокомплекс (вялость, слабость, быстрая утомляемость, бледность кожи и слизистых оболочек) и признаки гемосидероза (гепатоспленомегалия, сердечно-сосудистая недостаточность, иногда — землистый цвет кожи, сахарный диабет). Лечение сводится к назначению фармакологических доз пиридоксина (200–300 мг/сутки) внутрь, симптоматической терапии (переливание эритроцитарной массы при тяжелой анемии, хелатотерапии при гемосидерозе).

Своеобразный вариант СА у грудных детей, являющейся признаком митохондриальной патологии, описан Х. Пирсоном и соавт. (1979) (*синдром Пирсона*): макроцитарная анемия с большим количеством сидеробластов, вакуолизацией клеток-предшественников в костном мозге и разной степенью выраженности лейко- и тромбоцитопении, нарушение экзокринной функции поджелудочной железы. Семейных форм не описано. Заболевание проявляется в течение первых недель жизни рвотами, диареей (с признаками недостаточности переваривания жиров в копрограмме), развитием гипотрофии, задержкой психомоторного развития, отеками, гипергликемией (и даже развитием сахарного диабета), признаками тубулопатий, пигментной ретинопатии. Лечение симптоматическое. Прогноз неблагоприятный, и дети погибают от печеночной недостаточности и сепсиса.

*Приобретенные* СА могут быть признаком миелодиспластического синдрома (в частности, рефрактерной анемии с увеличением содержания кольцевидных сидеробластов — РАС), прелейкемических состояний, злокачественных опухолей, а также возникать при лечении алкилирующими

препаратами (хлорамбуцил, циклофосфамид и др.), изониазидом, сульфаниламидами, при отравлениях свинцом (табл. 192).

Таблица 192

### Клинические и лабораторные признаки отравления свинцом (Шеннон М., Греф Дж., 1997 с изменениями)

Признаки	Легкое	Умеренное	Тяжелое
Источник свинца (Pb)	Пыль или почва	Краски	Краски, поедание при извращенном аппетите
Симптомы	Отсутствуют или слабость, недомогание	Снижение аппетита, головная боль, головокружения, поведенческие расстройства, возможны гиперкинезы, переходящие парезы, бледность кожи, свинцовая кайма на деснах у шеек зубов	ЖДА, боль в животе, раздражительность, сонливость, лихорадка, гепатоспленомегалия, эпилептические припадки, повышение внутричерепного давления, кома
Предрасполагающие факторы	Дефицит железа	Дефицит железа	Дефицит железа
Последствия	Нарушение познавательных способностей	Поведенческие расстройства, нарушение познавательных способностей	Стойкие неврологические нарушения
Уровень Pb в цельной крови, мкг/л	Более 100	Более 250	Более 450
Уровень протопорфирина эритроцитов, мкг%	35–125	125–250	Более 250
Уровень сывороточного ферритина, нг/мл	Менее 40	Менее 20	Менее 10
Общий анализ крови и мазок крови	–	Легкая гипохромная микроцитарная анемия	Анемия, базофильная зернистость эритроцитов, мишеневидные эритроциты
Проба с ЭДТА: содержание Pb в суточной моче (мкг) в расчете на 1 мг ЭДТА	Менее 1	1	Более 1
Анализ мочи	–	–	Аминоацидурия, глюкозурия
Рентгенограмма коленных суставов, почек, мочевого пузыря	Без изменений	Изменения в коленных суставах	Изменения коленных суставов, почек, мочевого пузыря
Компьютерная томография головы	–	–	Признаки повышения внутричерепного давления
Скорость распространения возбуждения по нерву	–	–	Увеличена

Лечение приобретенных СА заключается во влиянии на причину, вызвавшую ее. При РАС назначают эритропоэтин (эпокрин и др.), трансфузии эритроцитной массы, хелатотерапию.

При отравлении свинцом удаляют источник интоксикации, назначают сбалансированное питание, препараты железа в дозе 6 мг/кг/сут по элементарному железу, хелатотерапию (при уровне Pb в крови более 250 мкг/л) — пеницилламин (900 мг/м<sup>2</sup>/сут в два приема 3–5 дней) или унитиол, димеркапрол (300 мг/м<sup>2</sup>/сут на 3 инъекции, 2–3 дня), этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА, 1000 мг/м<sup>2</sup>/сут внутривенно, 4–5 дней).

### Мегалобластные анемии (МА)

МА — группа анемий с неэффективным эритропоэзом, характеризующихся нарушением созревания и изменениями морфологии эритроцитов. В периферической крови среди эритроцитов доминируют мегалоциты — клетки, имеющие диаметр от 10 до 12 мкм, округлую или эллипсовидную форму (овалоциты) и оксифильную, реже полихроматофильную, цитоплазму. Средний объем эритроцитов (MCV) колеблется от 100 до 146 фл. MCH — повышена, составляя 35 и более пикограммов на эритроцит (гиперхромная анемия), тогда как MCHC — нормальная. В мазке периферической крови отмечают также анизоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов, гиперсегментацию нейтрофилов (в норме менее 3% нейтрофилов имеют 5 сегментов; при МА многие нейтрофилы имеют даже 8 и более сегментов).

В костном мозге характерны: эритроидная гиперплазия с увеличенными размерами всех гемопоэтических клеток, аномально ранняя гемоглобинизация эритроидных предшественников, ядерно-цитоплазматическая диссоциация, ядерный хроматин в них имеет незамкнутое распределение и нежную структуру; гигантские метамиелоциты. Этот тип эритроидных клеток характерен для кроветворения у зародыша: мегалобласт с диаметром от 15 до 20 мкм, эксцентрично расположенным крупным ядром с сетчатой или глыбчатой структурой (иногда с ядрышком) и базофильной, полихроматофильной или оксифильной цитоплазмой. В мегалобластах количество РНК аномально высокое по сравнению с количеством ДНК. При МА имеет место повышенная внутрикостномозговая деструкция эритроидных клеток за счет апоптоза, ускоренная гибель периферических эритроцитов (длительность жизни эритроцитов снижена в 2–3 раза) и отсюда — неэффективный эритропоэз. Включение железа в циркулирующие эритроциты — снижено. Следствием неэффективного эритро- и миелопоэза являются повышенные уровни активности в крови лактатдегидрогеназы (1-я и 2-я фракции) и мурамидазы. Дефект созревания касается не только эритроидных, но и миелоидных, а также всех быстро пролиферирующих клеток,

в частности, эпителиальных — аномально большие клетки представлены в буккальном, цервикальном, вагинальном, назальном, желудочном эпителии. Язык у больных — гладкий, красный, со сглаженными сосочками. Характерны лейкопения и тромбоцитопения.

**Частота** МА вследствие  $B_{12}$ -дефицитных состояний в Северной Европе достигает 0,1% всего населения [Абдулкадыров К.М., Шилова Е.Р., 2004].

### **Причины мегалобластоза [Lanzkowsky P., 2000 с изменениями Папаяна А. В. и Жуковой Л. Ю., 2001]**

Дефицит витамина  $B_{12}$ .

Дефицит фолиевой кислоты.

Другие:

*Врожденные нарушения синтеза ДНК:*

- 1) оротовая ацидурия;
- 2) тимидиновая мегалобластная анемия;
- 3) врожденная мегалобластная анемия, требующая массивных доз витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты;
- 4) ассоциированная с врожденной дизэритропоэтической анемией;
- 5) синдром Леша—Нихена.

*Приобретенные дефекты синтеза ДНК:*

- 1) заболевания печени;
- 2) сидероахрестические анемии;
- 3) лейкоз, особенно острый миелобластный;
- 4) апластические анемии;
- 5) эритролейкоз (синдром Ди Гульельмо);
- 6) рефрактерная мегалобластная анемия.

*Мегалобластоз, индуцированный лекарственными средствами:*

- 1) противосудорожные — фенитоин, примидон, барбитураты (фенобарбитал и др.);
- 2) антиметаболиты — азатиоприн, метотрексат, 6-меркаптопурин, тиогуанин, пириметамин (дараприм), гомофолиевая кислота, 5-флюороурацил, антагонисты витамина  $B_{12}$ , цитозинарабинозид, гидроксимочевина, прокарбазин;
- 3) противотуберкулезные — парааминосалициловая кислота (ПАСК), пипразинамид, циклосерин;
- 4) антибактериальные — нитрофурантоин, триметоприм, сульфаниламиды;
- 5) противовирусные — зидовудин, ацикловир;



б) другие — триамтерен, циклофосфамид, фенилбутазон, мышьяк, закись азота.

*Клинические проявления МА* включают триаду синдромов: анемического, желудочно-кишечного и неврологического.

### **Фолиеводефицитная анемия (ФДА)**

ФДА — сравнительно нередкая анемия у детей раннего возраста, особенно недоношенных. Потребности в фолиевой кислоте у доношенных детей, находящихся на естественном вскармливании, также как и по мере введения рационального прикорма, надежно удовлетворены. Особенно много фолиевой кислоты в зеленых овощах, хлебе, курином желтке, сыре, говяжьей и куриной печени. В промышленно приготовленные смеси для искусственного вскармливания детей фолаты добавлены. ФДА развивается у детей, получающих исключительно козье молоко.

*Причинами ФДА* могут быть: *врожденные нарушения адсорбции и обмена фолатов* (очень редко), а также *приобретенные мальабсорбции* (целиакия, квашиоркор, экссудативная энтеропатия, болезни Крона, Уиппла, спру, после резекции тощей кишки и др.); *повышение потребности в фолатах* у глубоконедоношенных детей, при гемолитических и дизэритропоэтических анемиях, эксфолиативных заболеваниях, на фоне лечения некоторыми медикаментами (метотрексат и другие антиметаболиты; сульфаниламидами и триметоприм, то есть бисептол и др.; нитрофураны; хлоридин; противотуберкулезные препараты), при дефиците витамина  $B_{12}$ , болезнях печени, длительно текущих инфекциях, а также как следствие особенных *вегетарианских диет*. Считают, что уже через 2–3 нед после возникновения дефицита фолата снижается его уровень в сыворотке крови, через 2 мес возникает гиперсегментация нейтрофилов периферической крови (в костном мозге она появляется через 5 нед), через 3–3,5 мес возникают мегалобластные изменения в костном мозге и периферической крови и повышается выделение с мочой формиминоглутаминовой кислоты (этот признак позволяет различить дефицит фолатов и витамина  $B_{12}$  при МА).

### **Клиника**

При дефиците фолиевой кислоты появляются анорексия, вялость, замедление нарастания массы тела, желудочно-кишечные расстройства (диарея, срыгивания, глоссит и др.), повышенная кровоточивость, учащение инфекционных заболеваний и далее МА. Неврологических нарушений (в отличие от  $B_{12}$ -ДА) нет. Однако, если они были до появления приобретенного дефицита фолиевой кислоты, то они усиливаются. Клиника наследственных форм ФДА представлена в табл. 28, а МА, обусловленных

дефицитом ферментов, участвующих в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований — в табл. 193.

Таблица 193

**Наследственные мегалобластные анемии, обусловленные дефицитом ферментов, участвующих в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований\* (А. В. Папаян и Л. Ю. Жукова, 2001)**

Признаки	Дефицит активности				
	дигидрофолиевой редуктазы	метилтетра-гидрофолат трансферазы	формиминотрансферазы	ферментов обмена оротовой кислоты	гипоксантин-гуанинфосфорибозил-трансферазы
1	2	3	4	5	6
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Рецессивный, сцепленный с X-хромосомой
Сроки появления симптомов	Период новорожденности — первые месяцы жизни	Первые месяцы жизни	Первый год жизни	Первые месяцы жизни	С рождения признаки нарушения обмена пуринов, с 3–4 мес — задержка психомоторного развития, после 2 лет мегалобластная анемия, неврологические нарушения
Мегалобластная анемия	Имеется, отсутствует гиперсегментация нейтрофилов	Имеется	Отсутствует у некоторых больных	Имеется	Имеется
Другие клинические признаки	—	Задержка психомоторного развития; расширение желудочков головного мозга. Гепатомегалия, спленомегалия, диарея	Задержка психомоторного развития; расширение желудочков и атрофия коры головного мозга	Задержка физического и умственного развития. Дегенеративные изменения сетчатки глаза. Спленомегалия. Возможна обструкция мочевых путей	Центральные параличи, хореоатетоз, спастические симптомы, нарушения интеллекта, избыточное образование мочевой кислоты
Уровень кобаламина в сыворотке крови	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Повышенный	—
Уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови	Нормальный	Повышенный	Повышенный	Повышенный	Низкий

Окончание табл. 193

1	2	3	4	5	6
Ацидурия	Формимино-глутаминовая (после введения гистидина)	Отсутствует	Формимино-глутаминовая (после введения гистидина)	Оротовая	Уратурия
Активность ферментов в клетках печени	Снижена	Снижена	Снижена (14–54% от нормы)	—	—
Лечение	Фолиевая кислота 3 мг в сутки внутримышечно	Фолиевая кислота 5 мг в сутки внутрь	Фолиевая кислота внутрь	Уридин 1–1,5 г в сутки внутрь	Аденин 1,5 г в сутки

### Лечение

Фолиевую кислоту назначают внутрь в дозе 2–5 мг в сутки. Эффект появляется уже через 3 дня. Длительность лечения не менее 3 нед. При отсутствии эффекта у больного с МА надо думать о дефиците витамина В<sub>12</sub>. При дефектах всасывания целесообразно назначать фолиевую кислоту парентерально.

### Профилактика

Глубоконедоношенным детям с 2 мес, детям, постоянно получающим противосудорожную или противотуберкулезную сульфаниламидную терапию, страдающим квашиоркором, целиакией и другими вариантами мальабсорбции, необходимо ежедневно получать фолиевую кислоту в дозе 0,2–0,5 мг.

## Витамин-В<sub>12</sub>-дефицитная анемия (В<sub>12</sub>-ДА)

В<sub>12</sub>-ДА может быть следствием дефицита витамина в питании (строгое вегетарианство), наследственных нарушений (врожденные дефициты сорбции — внутреннего фактора Касла, транспорта и метаболизма витамина В<sub>12</sub>), приобретенных дефектов абсорбции витамина в терминальном отделе подвздошной кишки при целиакии, квашиоркоре, маразме, регионарном илеите, множественном дивертикулезе тонкого кишечника, дифиллоботриозе, резекциях желудка и подвздошной кишки, аутоиммунном атрофическом гастрите.

## Клиника

$V_{12}$ -ДА может появиться у детей уже во втором полугодии жизни при врожденном отсутствии внутреннего фактора Касла или дефицита транскобаламина.

У школьников и взрослых характерны, помимо признаков мегалобластной анемии (бледность, иктеричность склер и кожи, сухость кожи, ломкость ногтей и волос, слабость, недомогание, плохой аппетит с особенным отвращением к мясу и др.), глоссит с атрофией сосочков (лакированный язык), болезненностью языка и афтами, изменения со стороны нервной системы известны под названием фуникулярного миелоза (атаксия, парестезии, гипорефлексия, клонусы, появление патологических рефлексов, например, Бабинского, ощущение ватных ног, галлюцинации, бред), умеренные признаки сердечной недостаточности (энергетически-динамическая недостаточность миокарда), диарея, умеренное увеличение селезенки и печени.

В периферической крови макроцитарные мегалобластные изменения (эритроциты с тельцами Жолли, кольцами Кэбота, мегалоциты, мегалобласты), нейтропения (размеры нейтрофилов увеличены), тромбоцитопения.

При синдроме Имерслунд—Гресбека выявляют также протеинурию. В моче при  $V_{12}$ -ДА — повышенное выделение метилмалоновой кислоты (дифференциально-диагностический признак с ФДА). Уровень витамина  $V_{12}$  в крови снижен.

## Причины врожденных (наследственных) форм витамин $V_{12}$ -дефицитной анемии (Lanzkowsky P., 2000)

### *1. Нарушение абсорбции витамина $V_{12}$ :*

1. Недостаточная секреция внутреннего фактора Касла (ВФ)<sup>1</sup>:
  - врожденный дефицит ВФ (количественный или качественный);
  - ювенильная аутоиммунная пернициозная анемия;
  - ювенильная пернициозная анемия с аутоиммунной полиэндокринной патологией и аутоиммунным гастритом;
  - ювенильная пернициозная анемия с дефицитом IgA.
2. Недостаточное всасывание в тонком кишечнике (селективная мальабсорбция витамина  $V_{12}$ ):
  - аномальный ВФ;

<sup>1</sup> Ген ВФ локализован на хромосоме 11.

— нарушение транспорта кобаламина к энтероцитам (синдром Имерслунд—Гресбека<sup>1</sup>).

### II. Нарушение транспорта витамина $B_{12}$ :

- врожденный дефицит транскобаламина II;
- транзиторный дефицит транскобаламина II;
- парциальный дефицит транскобаламина I.

### III. Нарушение метаболизма витамина $B_{12}$ :

- дефицит аденозилкобаламина — болезни кобаламина А и В;
- дефицит метилмалонил-КоА-мутазы;
- комбинированный дефицит аденозилкобаламина и метилмалонил-КоА-мутазы — болезни кобаламина С, D, F;
- дефицит метилкобаламина — болезни кобаламина Е, G.

Клиника наследственных форм  $B_{12}$ -дефицитной анемии представлена в табл. 31 и 194.

Таблица 194

Наследственные  $B_{12}$ -дефицитные анемии, обусловленные нарушением абсорбции витамина (Lanzkowsky P., 2000)

Признаки	Форма заболевания			
	наследственный дефицит внутреннего фактора — ВФ (врожденная пернициозная анемия)	ювенильная пернициозная анемия (аутоиммунная)	ювенильная пернициозная анемия с аутоиммунной полиэндокринной патологией или селективным дефицитом IgA	синдром Имерслунд-Гресбека (эссенциальная эпителиопатия с синдромом мегалобластной анемии)
1	2	3	4	5
Причина развития	Врожденное отсутствие синтеза ВФ	Наличие антител, блокирующих секрецию ВФ слизистой желудка	Наличие антител, блокирующих секрецию ВФ слизистой желудка	Нарушение транспорта $B_{12}$ из-за отсутствия рецепторов для комплекса ВФ- $B_{12}$
Сроки появления симптомов	Первые 2 года жизни, иногда у подростков и взрослых	9 мес — 5 лет (сроки истощения запасов витамина $B_{12}$ , приобретенных внутриутробно)	10 лет и старше	Первые 2 года, иногда позднее

<sup>1</sup> Ген синдрома Имерслунд—Гресбека расположен на 10-й хромосоме.

1	2	3	4	5
Клинические признаки	Вялость, анорексия, гипотрофия, глоссит, афтозный стоматит, отставание в физическом и умственном развитии Миелопатия	Проявления дефицита IgA. Монилиаз. Эндокринопатия у сиблингов. Редко развитие СКВ	Гипотиреоз (тиреоидит Хошимото). Сахарный диабет 1-го типа. Болезнь Аддисона. Гипопаратиреоз. Миастения гравис. Недостаточность яичников. Монилиаз. Проявления дефицита IgA	Селективный дефицит всасывания $V_{12}$ без признаков генерализованной мальабсорбции. Доброчастная протеинурия и персистирующая аминокислотурия, не купирующиеся назначением $V_{12}$
Гистология слизистой оболочки желудка	Слизистая оболочка не изменена	Атрофия слизистой оболочки	Атрофия слизистой оболочки	Слизистая оболочка не изменена
Активность ВФ в желудочном соке	Отсутствует или имеется аномальный ВФ	Отсутствует	Отсутствует	Нормальная
Кислотность желудочного сока	Нормальная	Ахлоргидрия	Ахлоргидрия	Нормальная
Сывороточные антитела				
Анти ВФ-антитела	Отсутствуют	Имеются в 90% случаев	Имеются в 60% случаев	Отсутствуют
К париетальным клеткам желудка	Отсутствуют	Имеются в 10% случаев	Имеются в 90% случаев	Отсутствуют
Тест Шиллинга				
Стандартный	Снижение абсорбции свободного кобаламина	Снижение абсорбции свободного кобаламина	Снижение абсорбции свободного кобаламина	Снижение абсорбции свободного кобаламина
Модифицированный (с добавлением ВФ)	Нормальная абсорбция комплекса ВФ- $V_{12}$	Нормальная абсорбция комплекса ВФ- $V_{12}$	Нормальная абсорбция комплекса ВФ- $V_{12}$	Низкая абсорбция комплекса ВФ- $V_{12}$

Клиника наследственных нарушений метаболизма витамина  $V_{12}$  (болезни кобаламина А, В, дефицит метилмалонил-КоА-мутазы) сводится к раз-

витию метилмалоновой ацидурии, обуславливающей появление тяжелого метаболического ацидоза, повторным рвотам с экзикозом, развитию гипотрофии, гипогликемиям, МА с лейкопенией и тромбоцитопенией, отставанию в физическом и умственном развитии, неврологическим нарушениям.

### Лечение

Парентеральное введение витамина  $B_{12}$  в дозе 200–500 мкг ежедневно. При неврологических проявлениях дозу повышают до 1 мг. Необходимо помнить, что у детей первых месяцев жизни витамин  $B_{12}$  в дозах более чем 10 мкг/кг не усваивается и угнетает функцию щитовидной железы. При наследственных формах  $B_{12}$ -ДА после купирования острых явлений рекомендуют 1 раз в 3 мес вводить по 1 мг цианкобаламина. На фоне введения витамина  $B_{12}$  уже через 48–72 ч начинается смена мегалобластического кроветворения на нормобластическое, снижение уровней в сыворотке крови билирубина и активности ЛДГ; максимум ретикулоцитоза отмечают в начале 2-й недели лечения.

**Оротовая ацидурия** — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся сочетанием мегалобластной анемии, увеличением селезенки, тромбоцитопенией, задержкой физического и психомоторного развития, кристаллами оротовой кислоты в моче. МА резистентна к лечению фолиевой кислотой и цианкобаламином. Лечение сводят к назначению больших доз уридина (150 мг/кг в день внутрь).

### Физиологическая анемия младенцев

Примерно у 5% здоровых доношенных детей в возрасте около 2–3 мес жизни уровень гемоглобина снижается до 95–100 г/л. При этом у детей не находят никаких отклонений физического и психомоторного развития, погрешности в диете, данных за железо- или витаминдефицитные состояния, аномалий синтеза гемоглобина, латентные или явные очаги инфекции. Типичным признаком таких детей являются очень активные прибавки массы тела.

У недоношенных детей такая анемия может развиваться в возрасте 3–6 нед и уровень гемоглобина достигать 70–90 г/л — ранняя анемия недоношенных. Генез этой физиологической анемии младенцев не ясен. Полагают, что в основе лежит, с одной стороны, относительная недостаточность эритропоэтических стимулов (то есть синтеза эритропоэтинов), с другой — разведение крови, укороченная продолжительность жизни эритроцитов (по Дж. А. Стокмену, эту ситуацию можно образно назвать кровотечением в систему кровообращения).

Обнаружено, что концентрация 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах у детей повышена (а значит, и освобождение кислорода в тканях облегчено), а ответ на экзогенный эритропоэтин сохранен.

### Диагноз

Диагноз физиологической анемии младенцев и ранней анемии недоношенных основан на исключении дефицитов железа, витаминов В<sub>12</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, Е, очагов инфекции, гемолитических и других анемий с ясным патогенезом.

### Лечение

Лечение обычно не требуется, хотя рекомендуют добавлять поливитаминно-минеральные препараты в профилактических дозах. Лечение препаратами железа, терапевтическими дозами витаминов — неэффективно. В настоящее время показано, что назначение детям со сроком гестации при рождении менее 30 нед (с одного месяца), а также младенцам с физиологической анемией рекомбинантного человеческого эритропоэтина подкожно в дозе 100–200 ЕД/кг 3 раза в неделю в течение месяца приводит к более быстрой ликвидации анемии. Рекомендуют сочетать это с назначением внутрь профилактических доз железа (1 мг/кг), фолиевой кислоты (1 мг в сутки) и витамина Е (25 мг в сутки).

## Анемия недоношенных детей

### Классификация:

- ранняя (первые два месяца внеутробной жизни);
- промежуточная (3–4-й месяц жизни жизни);
- и поздняя (5-й месяц жизни и позже) недоношенных (АН).

**Частота** АН зависит от срока гестации при рождении и условий внутриутробного развития. По обобщенным данным В. П. Бисяриной и Л. М. Казаковой (1979), частота ранней анемии недоношенных на первом месяце жизни — 5%, на втором — 16%, промежуточной анемии — 34%, а поздней анемии недоношенных — 59%.

С учетом совершенствования неонатального выхаживания недоношенных в настоящее время (например, в Санкт-Петербурге в XXI веке неонатальная смертность детей с массой тела при рождении менее 1000 г не превышает 20%) частота развития АН увеличивается и в группе детей с экстремально низкой массой тела при рождении доходит до 90–100%.

**Патогенез.** В патогенезе *поздней АН* ведущее значение имеет дефицит железа — ЖДА (см. главу 5 «Дефицитные состояния»).



*Ранняя АН* патогенетически обусловлена:

- укороченной продолжительностью жизни эритроцитов (от 35 до 50 дней у недоношенных новорожденных, по сравнению с 60–70 днями у доношенных и 90–120 днями у взрослых);
- гемодилюцией, связанной с быстрым увеличением массы тела;
- задержкой нормальной возрастной смены пластов кроветворения (по А. И. Воробьеву) и переключения синтеза гемоглобина с фетального (HbF) на взрослый (HbA);
- низкой продукцией почками эритропоэтина;
- инфекциями перинатального периода, столь типичными для недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении;
- кровопотерями как иатрогенными (взятия крови для лабораторных исследований), так и обусловленными перинатальной патологией (фето-материнские и фето-фетальные трансфузии, внутрижелудочковые и другие кровоизлияния, геморрагическая болезнь новорожденных);
- длительным и нерациональным парентеральным питанием с дефицитом белков, жиров, витаминов и других микронутриентов.

*Промежуточная АН* по механизму развития может быть очень гетерогенной, нося патогенетические черты как ранней АН, так и поздней АН. В то же время, несомненна роль витамин D-дефицитного рахита у не получавших его специфическую профилактику, а у ряда детей в зависимости от условий внутриутробного развития, неонатальной патологии и тактики ее лечения нередко развиваются витамин E-дефицитная и/или фолиево-дефицитная анемии.

**Клиника.** АН в *стадии компенсации* проявляется:

- «необъяснимыми» тахикардией и тахипноэ;
- быстрой охлаждаемостью;
- вялостью, уменьшением активности и плохим сосанием;
- задержкой прибавок массы тела;
- склонностью к срыгиваниям;
- бледностью кожи и слизистых оболочек (следствие централизации кровотока).

АН в *стадии декомпенсации* характеризуется:

- резким снижением или отсутствием коммуникабельности;
- приступами апноэ;

- брадикардией, периферическими отеками;
- мышечной гипотонией и гипорефлексией;
- отсутствием или минимальными прибавками массы тела;
- стабильными срыгиваниями и рвотами;
- резким замедлением психомоторного развития и даже утратой приобретенных навыков.

*Витамин Е-дефицитная анемия* характеризуется триадой симптомов: гипохромная нормоцитарная анемия (при просмотре в фазово-контрастном микроскопе эритроциты «шиповидные»), периферические отеки, тромбоцитоз.

*Фолиеводефицитные состояния* характеризуются макроцитозом эритроцитов, гиперсегментацией нейтрофилов, умеренной тромбоцитопенией, тенденцией к рвотам, срыгиваниям, диарее, задержками прибавок массы тела (подробности см. выше).

**Диагноз** основан на регистрации характерных признаков ранней АН: уровни Hb < 100 г/л, Ht < 0,3, нормоцитарная и нормохромная, гипорегенераторная анемия и при исключении других вариантов анемий (постгеморрагическая, дефицитная, связанная с длительным воспалительным заболеванием, и др.).

**Лечение** детей с АН, прежде всего, сводится к раннему выявлению и лечению возможных сопутствующих заболеваний и дефицитов (инфекции, рахит, неполноценное парентеральное питание и др.), рациональному энтеральному питанию (естественное вскармливание или использование адаптированных для недоношенных смесей при искусственном вскармливании), прогулкам, массажу и гимнастике в соответствии с возрастом.

Специфическая терапия ранней АН не разработана. Многочисленные попытки лечить всех детей с ранней анемией недоношенных препаратами железа, большими дозами витаминов B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>, E и др. успеха не принесли. Назначение препаратов железа парентерально таким детям вредно, ибо увеличивает риск сепсиса, а на анемию эффекта не оказывает. При клинико-лабораторном выявлении упомянутых выше дефицитов отдельным детям может быть и показано лечение препаратами железа или фолиевой кислотой, витамином E и др. Учитывая нередко малосимптомность начальных этапов упомянутых дефицитов, в настоящее время всем недоношенным с очень низкой массой тела (менее 1500 г), не получающим адаптированные для недоношенных смеси, рекомендуют с возраста 1 нед жизни назначать внутрь витамин E в дозе 25 МЕ/сут и фолиевую кислоту в дозе 1 мг в сутки по крайней мере в течение 4–6 нед, а в дальнейшем — препараты железа внутрь по 2 мг/кг/сут по элементарному железу.

*Рекомбинантный эритропоэтин* в сочетании с препаратами железа — наиболее эффективный метод лечения ранней АН. Р. А. Жетишев (2002) используя отечественный препарат эпокрин (200 ЕД/кг 3 раза в неделю курс 10 инъекций, начиная со 2-й недели жизни) в комбинации с препаратами железа (2 мг/кг/сут элементарного железа внутрь) наблюдал достоверное улучшение показателей красной крови у детей с ранней анемией недоношенных по сравнению с аналогичной группой детей не получавших эпокрин. К аналогичным выводам пришли и А. Г. Румянцев с соавт. (2003), подчеркивая при этом, что частота переливаний эритроцитной массы в группе леченных эритропоэтином (Эпоэтин-альфа EPREX, Cilag) была втрое ниже, чем в сопоставимой группе не леченных недоношенных.

*Показанием к переливанию эритроцитной массы* считают концентрацию гемоглобина в крови менее 65–70 г/л, гематокрит менее 0,3 л/л, хотя гемотрансфузии могут быть показаны и при более высоких уровнях гемоглобина (но обычно не выше, чем 90 г/л), если у ребенка с анемией при отсутствии других причин обнаруживают тахикардию более 160 в 1 мин, тахипноэ более 60 в 1 мин приступы апноэ или кардиомегалию на рентгенограмме.

До сих пор показания к трансфузиям эритроцитной массы зависят как от знаний врача так и его искусства. Признаки гипоксии у глубоко недоношенного ребенка при отсутствии верифицированной патологии сердца и легких мозга могут быть показанием для трансфузии эритроцитной массы при уровне гемоглобина 80–90 г/л. Позднюю анемию недоношенных лечат как ЖДА (см. главу 5 «Дефицитные состояния»)

**Прогноз** при ранней АН — благоприятный. Для профилактики поздней анемии недоношенных с 1–1,5-месячного возраста им следует назначать препараты железа (2 мг/кг/сут 3 раза в день внутрь, доза по утилизируемому железу).

## **Гемолитические анемии (ГА)**

ГА — заболевания, для которых характерно укорочение продолжительности жизни эритроцитов и, вследствие этого, *клинически* — периодическая желтуха за счет непрямого (неконъюгированного) билирубина, разной степени выраженности увеличение селезенки и при длительном течении — изменения скелета; *гематологически* — анемия с активацией эритропоэза и повышенным ретикулоцитозом, повышенная активность в крови лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и резко сниженный уровень в крови гаптоглобина. Правда, следует помнить, что у 2% людей гаптоглобин отсутствует. Повышенное разрушение эритроцитов может происходить в ретикулоэндотелии

преимущественно селезенки (внесосудистый, внутриклеточный гемолиз) и внутри сосудистого русла (внутрисосудистый гемолиз).

Типичными лабораторными данными при внутрисосудистом гемолизе (наиболее частые причины — переливание несовместимой донорской крови, ДВС — синдром разной этиологии) будут резкое повышение уровня плазменного гемоглобина, а в мазке крови наличие осколков, теней эритроцитов, шлемовидные, треугольные и/или изогнутые эритроциты (фрагментированные эритроциты). При внесосудистом гемолизе в мазке крови видны сфероциты, микроциты или «обкусанные» клетки. В случае холодовой агглютинации можно наблюдать склеивающиеся (агглютинированные) эритроциты. Целесообразно помнить, что нарушение эритропоэтической функции костного мозга приводит к падению уровня гемоглобина в крови не более, чем 10 г/л в неделю и, если произошло более выраженное снижение, то оно является следствием либо кровопотери, либо гемолиза.

В России наиболее частый вариант первичных ГА у детей — наследственный микросфероцитоз.

## **Наследственный микросфероцитоз (НС) (гемолитическая анемия Минковского—Шоффара)**

*Частота* НС в Европе составляет примерно 2–5 на 10 000 населения.

### **Этиология**

НС — передается по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. Ген локализован на коротком плече 8-й хромосомы, 25% случаев — спорадические и, по-видимому, они — результат новых мутаций. Описано несколько семей с аутосомно-рецессивным типом наследования НС.

### **Патогенез**

В основе дефекта эритроцитов при НС лежит качественный или количественный дефицит структурных протеинов цитоскелета эритроцитов — спектрина и анкирина.

Наследственный дефект мембраны эритроцитов приводит к повышенному току натрия, а затем и воды в эритроцит, активации гликолиза и генерации АТФ, необходимой для работы катионного насоса, а также повышению интенсивности метаболизма поверхностных липидов, приобретением сферичности, утратой эритроцитом способности изменять свою форму при прохождении по кровотоку.

А. Л. Чижевский (1959) показал, что при движении в капиллярах эритроциты должны изменять свою планицитарную двояковогнутую форму, изменяясь до веретенообразных, червеобразных, а по выходу из капилля-

ра — до грушевидных, эллипсоидальных и других переходных форм. Ригидность микросфероцитов препятствует этим изменениям. В лабиринте микрососудов селезенки уменьшенная величина рН эритроцитов при НС на фоне недостаточного снабжения эритроцитов глюкозой (метаболический стресс) приводит к повышению осмотического давления в клетке, осмотическому лизису.

Фагоцитарная гиперактивность селезенки при НС приводит к тому, что она из «кладбища эритроцитов превращается в бойню». После спленэктомии процесс преждевременной гибели эритроцитов больного резко снижается, купируется, хотя биохимические и морфологические изменения эритроцитов сохраняются.

Дефект мембраны эритроцитов при НС сопровождается уменьшением их диаметра при измерении его в окрашенном мазке эритроцитов, но за счет сферичности объем эритроцитов остается нормальным, хотя и на нижних границах (75–80 фл).

## Клиника

Клинические проявления болезни могут очень существенно варьировать у разных больных, в разных семьях. Характерная триада симптомов: желтуха при нормальном цвете стула, анемия с выраженным ретикулоцитозом и увеличение селезенки могут развиваться как уже в периоде новорожденности, так и в старшем школьном возрасте. Чем раньше появилась гемолитическая триада, тем более тяжело протекает НС. Правилom все же является появление четкой желтухи у детей в дошкольном и младшем школьном возрасте.

У ряда детей первыми жалобами являются указания родителей на повышенную утомляемость ребенка, бледность, снижение аппетита. Более старшие дети могут жаловаться на головную боль, головокружения. Одни дети более бледны, чем желтушны, другие — более желтушны, чем бледны. Это обусловлено рядом не вполне ясных механизмов. При длительном течении болезни за счет расширения диплоэтического пространства плоских костей может формироваться башенный череп, но в гораздо меньшей выраженности, чем при талассемиях.

Ряд авторов относит этот симптом при НС к генетическим стигмам, к которым можно присовокупить и нередко отмечающиеся у таких детей высокое готическое небо, западение переносицы, аномалии зубов, гетерохромию радужной оболочки глаз, аномалии ушных раковин, микрофтальмию, синдактилию, полидактилию. Чаше, чем в популяции, у детей с НС отмечают и врожденные пороки сердца (обычно дефект межжелудочковой перегородки).

При многолетнем течении НС у половины больных выявляют желчно-каменную болезнь. Спленомегалия при НС — постоянный признак, но очень выраженная спленомегалия для НС нехарактерна. Функции печени обычно не нарушены, но больные НС склонны к осложненному течению острого вирусного гепатита и формированию хронического течения гепатита.

Известны два вида обострений НС: гемолитический криз и апластический криз. Провоцирующими факторами для развития гемолитического криза могут быть инфекционные заболевания, некоторые химические вещества (например, избыток ксенобиотиков пищи), психогенный стресс.

Проявлениями *гемолитического криза* могут быть: лихорадка, желтуха лимонного оттенка, резкая бледность кожи и слизистых оболочек, головокружения, головная боль, тошнота, рвота, потеря аппетита, боль в животе (в левой половине), увеличение и болезненность селезенки при пальпации.

*Гипопластический криз* вызывает парвовирусная  $V_{19}$  инфекция, и ему за 10–14 дней может предшествовать появление у ребенка признаков респираторной инфекции с летучими болями в суставах. Клинически он проявляется резким нарастанием анемии и признаками гемической гипоксии (головная боль, слабость, вялость, утомляемость, тахикардия, тахипноэ и др.). В отличие от гемолитического криза, в этот момент не только не выявляют ретикулоцитоза, но, наоборот, число ретикулоцитов снижено. Длительность апластического криза не превышает 2 нед, и обычно он проходит без всякого лечения. Однако иногда приходится прибегать к поддерживающей трансфузии эритроцитарной массы.

Парвовирусная  $V_{19}$  инфекция не рецидивирует. Диагноз этой инфекции подтверждают обнаружением ДНК вируса в крови и выявлением IgM антител к вирусу.

Классификация НС представлена в табл. 195.

Таблица 195

### Классификация наследственного сфероцитоза (Bolton-Maggs P.H.V., 2004)

Показатели	Степень тяжести наследственного сфероцитоза		
	легкая	средней тяжести	тяжелая
Гемоглобин (г/л)	110–150	80–120	60–80
Ретикулоциты (%)	30–60	> 60	> 100
Билирубин (мкмоль/л)	30–60	> 60	> 90
Спленэктомия	Обычно не требуется	Показана в школьном возрасте, обычно до пубертата	Необходима — отложить до 6 лет, если возможно

У большинства больных НС не является болезнью, существенно снижающей качество жизни.

### Диагноз

Составление родословной помогает установить диагноз, но не всегда, ибо существуют и спорадические, а также аутосомно-рецессивные формы НС. Учитывая вариабельность клинического течения НС и аутосомно-доминантный характер наследования у большинства детей, целесообразно у родителей сделать клинический анализ крови с подсчетом числа ретикулоцитов, определить уровень билирубина, осмотическую стойкость и диаметр эритроцитов.

В периферической крови детей с НС выявляют разной степени выраженности анемию, ретикулоцитоз, обычно более 5%, снижение среднего диаметра эритроцитов ниже 6,4 мкм (норма 7,2–7,6 мкм). Обычно MCV — снижен или норма, MCHC — несколько выше нормы. В мазках периферической крови хорошо видны микросфероциты (рис. 88).

Осмотическая стойкость эритроцитов изменяется так: минимальная стойкость снижена (гемолиз начинается в 0,6–0,7% растворе NaCl, тогда как у здоровых детей — лишь в 0,48–0,52% растворе NaCl), но максимальная — повышена (у здоровых детей полный гемолиз наступает в 0,4–0,36% растворе NaCl, тогда как при НС — в 0,3–0,25% растворе NaCl).

Билирубин в сыворотке крови больных НС повышен за счет непрямой фракции.

Иногда сферичность и измененную осмотическую резистентность эритроцитов при НС можно выявить лишь после 24-часовой инкубации крови при температуре 37 °С. Полезен и аутогемолитический тест: при инкубации крови здорового человека в стерильных условиях при температуре 37 °С в течение 48 ч в ней гемолизируются 5% эритроцитов, тогда как при НС — 15–45%.

В настоящее время разработан высокочувствительный (92,7%) и специфичный (99,1%) тест на диагностику НС [King M.J. и соавт., 2004]: eosin-5-maleimide (ЕМА) связывается с тремя белками цитоскелета эритроцитов и при оценке с помощью проточной цитометрии отмечается четкое снижение его. Результаты теста получают в течение 2 ч, количество образца крови — минимально.

**Дифференциальный диагноз** НС проводят с другими видами гемолитических анемий, в том числе — аутоиммунной.

### Лечение

Патогенетическая терапия при НС не разработана. Трансфузии эритроцитарной массы производят лишь при выраженной анемии — снижение ге-

моглобина ниже 50–60 г/л — и наличии данных за гемическую гипоксию. Регулярные трансфузии — нерациональны, ибо обладают выраженными побочными эффектами. Лечение — паллиативное. Считается, что назначение при легких и среднетяжелых формах НС фолиевой кислоты внутрь ежедневно по 2,5 мг детям до 5 лет и по 5 мг более старшим больным уменьшает тяжесть гемолиза, а периодическое назначение препаратов эритропоэтина уменьшает потребность в трансфузиях эритроцитной массы.

Наиболее целесообразная терапия — спленэктомия, после которой, хотя морфологическая и функциональная аномалия эритроцитов сохраняется, но желтуха исчезает, число эритроцитов и ретикулоцитоз возвращаются к нормальным или близким к нормальным величинам, длительность жизни эритроцитов возрастает до 80% нормы. При наличии у ребенка камней в желчном пузыре (прямое показание к спленэктомии у больного НС) одновременно со спленэктомией проводят и холецистэктомию. Учитывая высокий риск сепсиса после спленэктомии у детей раннего возраста, желательнее делать операцию у детей в 6 лет и старше. Непосредственно после спленэктомии существует риск больших тромбоцитозов и тромбозов. Учитывая, что после спленэктомии возникающие тяжелые инфекции наиболее часто (до 50%) вызывают пневмококки и развиваются в первые полгода после операции, рекомендуют до спленэктомии провести противопневмококковую, антигемофильную и антиминококковые вакцинации и в первые пять лет 1 раз в месяц вводить бициллин-5 в возрастных дозировках. После спленэктомии происходит феномен реканализации, и ребенок наращивает параметры физического развития, если до операции они были нарушены.

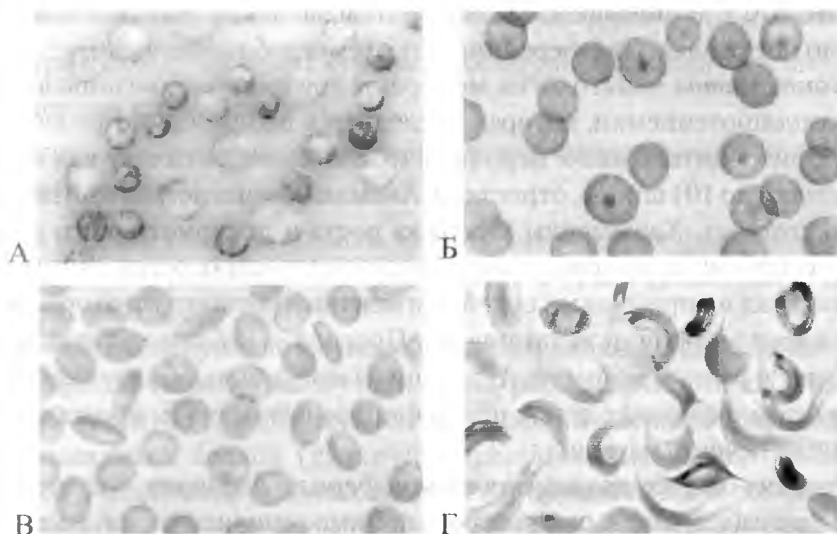
## Прогноз

При рациональном ведении больного НС и своевременно проведенной операции прогноз для жизни вполне благоприятный. Однако больные с НС склонны к желчнокаменной болезни, являющейся показанием к сочетанной сплен- и холецистэктомии.

**Наследственный эллиптоцитоз (НЭ)** — морфологическая аномалия эритроцитов, выявляемая у 0,04% людей, при которой в окрашенном мазке периферической крови красные кровяные клетки представляют собой плоские эллипсоиды (овальной формы — см. рис. 100). У новорожденных число овалоцитов 5%, и далее их в нормальной крови может быть от 1% до 15%. При НЭ процент овалоцитов превышает 15% и обычно достигает 50–90%. Наследование — аутосомно-доминантное, в некоторых семьях — сцепленное с локусом Rh антигенов на 1-й хромосоме. Типичны спонтанные мутации, как причина НЭ. При гомозиготных формах типична тяжелая гемолитическая анемия. По данным литературы, лишь у 12% людей с НЭ развивается различной выраженности гемолитическая анемия, клини-



чески ничем не отличающаяся от НС. Так же, как и при НС, возможны апластические кризы, склонность к желчнокаменной болезни. MCV — обычно снижен, MCHC — повышен. Лечение — поддерживающие трансфузии эритроцитной массы при резкой анемии (Hb менее 50 г/л), а при повторных тяжелых гемолитических кризах — спленэктомия.



**Рис. 100.** Картина периферической крови больных при некоторых наследственных гемолитических анемиях.

А — микросфероциты при гемолитической анемии Минковского — Шоффара; Б — мишеневидные эритроциты при талассемии; В — овалоклеточные эритроциты при наследственном эллиптоцитозе; Г — серповидные эритроциты (дрепаноциты) при гемоглобинозе S (серповидно-клеточной болезни).

**Наследственный пиропойкилоцитоз (НП)** — очень редкая форма врожденных гемолитических анемий, при которой в мазке периферической крови обнаруживают резкий анизо- и пойкилоцитоз, сфероциты, овалциты, причудливой формы фрагментированные эритроциты, эритроциты как бы с отростками (почкующиеся эритроциты). Подобные изменения в крови находят после тяжелых ожогов. Снижена термостабильность эритроцитов. Клинически заболевание протекает также как НС. Тип наследования аутосомно-рецессивный, MCV — снижен, MCHC — повышена. Лечение — поддерживающее и лишь при тяжелых кризах гемолиза — спленэктомия.

**Наследственный стоматоцитоз** — также крайне редкая форма врожденных гемолитических анемий, при которой в окрашенном мазке периферической крови в центре бокаловидных эритроцитов видна бледно окрашиваемая полоса, напоминающая по форме рот. MCV и осмотическая резистентность эритроцитов — норма или повышены, MCHC — снижена.

Клиника аналогична НС. Лечение — паллиативное, но иногда необходима спленэктомия.

**Наследственный ксероцитоз** — патология, при которой эритроциты в мазке периферической крови выглядят сморщенными из-за дегидратации их, кроме того обнаруживают также эхиноциты, мишеневидные эритроциты. MCV — повышен, MCHC — повышена. Гемолитическая анемия обычно нетяжелая. Дифференцируют с гемоглобинопатиями.

**Акантоцитоз** — патология мембраны эритроцитов, возникающая при абеталипопротеинемии, которая наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Эритроциты в мазке периферической крови выглядят как имеющие несколько (до 10) шипов, отростков. Анемия обычно легкая или даже вообще отсутствует. Характерны задержка роста и психомоторного развития, прогрессирующая атаксия из-за поражения передних рогов спинного мозга, мозжечка и пирамидных путей, пигментный ретинит, стеаторея без признаков мальабсорбции витамина В<sub>12</sub>. Прогноз — неблагоприятный, и дети погибают в раннем возрасте. Акантоциты могут быть обнаружены в крови спленэктомированных детей, при дефиците витамина Е, при тяжелых поражениях печени, маразме.

**Лецитин-холестеролацетилтрансферазы дефицит** — аутосомно-рецессивное заболевание, при котором, помимо гемолитической анемии средней тяжести, выявляют поражения почек (протеинурия), помутнение роговой оболочки глаз, гиперлипидемию, раннее развитие атеросклероза. Нарушена эстерификация холестерина, и активность ответственного за это фермента отсутствует. В мембране эритроцитов много неэстерифицированного холестерина и в мазке периферической крови эритроциты выглядят как акантоциты, имеются в большом количестве мишеневидные клетки. Специфическая терапия не разработана. Лечение паллиативное.

**Витамин-Е-дефицитная анемия** развивается при мальабсорбциях, абеталипопротеинемии, гипотрофиях, холестатических заболеваниях печени. Особенно часта она у недоношенных первых месяцев жизни. Клинически характеризуется триадой симптомов: отеки (век, конечностей, передней стенки живота и др.), анемия с ретикулоцитозом, тромбоцитоз. Кроме того, может быть потеря мышечной массы, стеаторея. В мазке периферической крови обнаруживают акантоциты, пикноциты. Уровень витамина Е в крови менее 0,5 мг%. Повышена чувствительность эритроцитов к гемолизу под действием перекиси водорода. Лечение сводится к назначению витамина Е в дозе 5–10 мг в сутки внутрь. На короткое время доза может быть увеличена до 30 мг в сутки. Парентеральное введение (особенно внутривенное) витамина Е опасно из-за возможности синдрома внезапной смерти.

**Пароксизмальная ночная гемоглобинурия** (ПНГ) — болезнь Маркиафавы—Микели — редкое (частота 2,1 на 1 млн населения, лишь 10–15% проявляющееся в детском возрасте) заболевание, обусловленное приобретенным клональным расстройством гемопоэтических стволовых клеток, приведшее к нестабильности их клеточных мембран и повышенной чувствительности к комплементу, характеризующееся триадой признаков:

- внутрисосудистый гемолиз с гемоглобинурией и развитием анемии;
- тенденция к тромбозу вен;
- различная выраженность костномозговой недостаточности с развитием цитопении.

В 1998 г. П. Хиллманом и соавт. описана врожденная форма болезни у 2-летней девочки, родившейся от родственного брака (родители — двоюродные брат и сестра).

**Патогенез.** Молекулярной основой болезни является полный или частичный дефицит (вследствие мутации гена, расположенного на X-хромосоме — PIG-A ген) на поверхности клеток крови гликозилфосфатидилинозитолсвязывающих белков (glycosylphosphatidylinositolglycan protein — GPI-белков), инактивирующих комплемент, приводящий к повышенной чувствительности клеток к комплементу. Наиболее чувствительны к повреждающему действию активированного комплемента при этом дефекте оказались эритроциты — они гемолизуются. Гемолиз — внутрисосудистый, а потому возможно тромбообразование в венозных сосудах почек, органов брюшной полости, головного мозга. Из-за общего дефекта стволовых клеток возможны повышенная частота и увеличение тяжести инфекций, лейкопения, тромбоцитопения, развитие миелодиспластических синдромов, апластической анемии, лейкозов.

**Клиника.** ПНГ в зависимости от чувствительности эритроцитов к комплементу (выделяют три типа эритроцитов у больных ПНГ) проявляется в разном возрасте эпизодами разной тяжести внутрисосудистого гемолиза с гемоглобинурией и гемосидеринурией (преимущественно ночная и утренняя порции мочи имеют темный и даже черный цвет, но у 50–70% больных ПНГ ночная гемоглобинурия отсутствует), которые могут провоцироваться повышенной физической нагрузкой, инфекциями, вакцинациями, операциями, лекарствами (аскорбиновая кислота и др.), у девушек — менструальными кровотечениями. Кризы гемолиза проявляются возникновением слабости, головокружений, головной боли, тахикардии и тахипноэ, бледности и желтизны кожи, болей в животе и спине. При длительном течении у большинства пациентов находят умеренные гепато- и спленомегалию. У больных ПНГ из-за повышенной агрегации тромбоцитов могут

возникать тромбозы печеночной или нижней полой вены (синдром Багда—Киари), брыжеечных, почечных и других вен (в том числе и головного мозга). Бывают и длительные спонтанные ремиссии.

*Диагноз* основан на обнаружении признаков внутрисосудистого гемолиза (ретикулоцитоз, повышение уровня плазменного гемоглобина и снижение уровня гаптоглобина, признаков ЖДА) и специфических тестах, выявляющих дефект эритроцитов:

- кислотный тест Хэма (добавление к отмытым эритроцитам больного подкисленной до рН 6,4 сыворотки крови здорового человека) или сахарозный и аутогемолитические тесты;
- выявления дефицита GPI-белков на клетках крови при проточной цитометрии.

*Лечение.* В период гемолитических кризов проводят инфузионную дезинтоксикационную терапию и по показаниям переливание размороженной и тщательно отмытой эритроцитной массы. При наличии ЖДА — назначают препараты железа, тромботических осложнений — непрямые антикоагулянты.

Разные авторы получали положительный эффект у части больных ПНГ при назначении кортикостероидов, антитимоцитарного глобулина, циклоспорина А по тем же схемам, что и при апластической анемии. Единственным радикальным методом лечения ПНГ может быть трансплантация костного мозга или стволовых клеток.

***Наследственные энзимопенические гемолитические анемии*** (наследственные несфероцитарные гемолитические анемии) — НЭГА. Среди этой группы НЭГА наиболее часто встречается *дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы* (Г-6-ФД), который имеют по крайней мере более 400 млн человек на Земле, преимущественно в зонах тропического и субтропического климата, где была широко распространена малярия (носители дефектного гена более резистентны к малярии). Синтез Г-6-ФД в эритроците детерминируется генами, расположенными на X-хромосоме, а следовательно, заболевания, связанные с дефектом фермента, чаще встречаются у лиц мужского пола. Например, в США у 13% мужчин и 2% женщин негроидной расы выявляют мутантный фермент (Г-6-ФД А<sup>-</sup>). Г-6-ФД — полипептидная цепь, состоящая из 500 остатков аминокислот, и выявлено более 400 мутантных вариантов Г-6-ФД. В странах средиземноморского бассейна встречается вариант, обозначаемый как Г-6-ФД В<sup>-</sup>, при котором активность Г-6-ФД составляет примерно 1% от нормальной, тогда как при варианте Г-6-ФД А<sup>-</sup> она равна примерно 5–15% нормальной. Кроме того, при Г-6-ФД А<sup>-</sup> активность фермента в ретикулоцитах нормальная.

Недостаточность Г-6-ФД приводит к уменьшению образования в эритроците НАДФ+Н (из-за дефекта пентозо-фосфатного цикла, ключевым ферментом которого является Г-6-ФД) и, отсюда, резко сниженной способности противостоять оксидантному стрессу вследствие дефицита восстановленной формы глутатиона, появлению в эритроцитах телец Гейнца (преципитаты гемоглобина). Оксидантный стресс в эритроцитах могут вызывать более 60 медикаментов (противомалярийные препараты, сульфаниламиды, нитрофураны, нафтахинолоны, анальгетики и антипиретики, некоторые антибиотики, витамины С и К, нафтолы и нафталин, невиврамон, синька и др.), растительные продукты (наиболее часто конские бобы, полевой горошек, голубика, черника, мужской папоротник и др.), некоторые инфекции (микоплазменная, вирусные и др.).

При варианте недостаточности Г-6-ФД А<sup>-</sup> выраженный гемолиз появляется через 48–96 ч после приема медикамента, и гемолиз является самоограничивающимся. При Г-6-ФД В<sup>-</sup> гемолиз может быть очень тяжелым, внутрисосудистым, приводящим не только к не прямой гипербилирубинемии и анемии с высоким ретикулоцитозом, но и гемоглобинемии, поражениям печени, гемоглобинурии, тромбозам. Дефицит Г-6-ФД В<sup>-</sup> может приводить к неонатальным гипербилирубинемиям и даже ядерной желтухе (описаны в Греции, Израиле), рецидивирующей (хронической) гемолитической анемии, фавизму (внутрисосудистый гемолиз, вызванный приемом конских бобов). Диагноз ставят на основании определения активности Г-6-ФД в эритроцитах (надо помнить, что при очень высоком ретикулоцитозе активность Г-6-ФД может быть ложно высокой, и тогда следует ее определять повторно).

Лечение сводится, прежде всего, к предупреждению назначения медикаментов и ограничению контакта с факторами, которые провоцируют гемолиз. В регионах с высоким распространением дефекта Г-6-ФД проводят широкие скрининг-исследования для его выявления. При выраженной анемии показаны трансфузии эритроцитарной массы. У новорожденных при выраженных гипербилирубинемиях проводят фототерапию и при уровне непрямого билирубина более 340 мкмоль/л — заменное переливание крови. Спленэктомия, как правило, неэффективна, исключение — формы с внесосудистым гемолизом.

*Дефицит пируваткиназы* — другая наиболее распространенная форма НЭГА, при которой, так же как и при дефиците Г-6-ФД, анемия — макроцитарная. Возможно обнаружение немногочисленных шиповидных пикноцитов, тогда как при дефиците Г-6-ФД — телец Гейнца в эритроцитах. Клинически дефицит пируваткиназы в зависимости от его выраженности может протекать как тяжелая врожденная неонатальная гемолитическая

анемия (даже приводящая к ядерной желтухе), как хорошо компенсированная легкая гемолитическая анемия может быть впервые выявлена во взрослом возрасте.

Во многом это связано с тем, что при этой анемии в эритроцитах повышается уровень 2,3-дифосфоглицерата, смещающего кривую диссоциации гемоглобина вправо, а значит, улучшающего отдачу гемоглобином кислорода тканям. Гемолиз — внесосудистый, а потому при тяжелых формах показана спленэктомия. Наследование аутосомно-рецессивное. Как и при других формах хронических гемолитических анемий, возможно развитие желчнокаменной болезни, апластических кризов при парвовирусной  $B_{19}$  инфекции.

*Другие варианты НЭГА* могут включать дефициты ферментов: гликолиза (гексокиназы, глицерофосфатизомеразы, фосфофруктокиназы, триозофосфатизомеразы), метаболизма нуклеотидов (аденилаткиназы, АТФ-азы, пиримидин-5-нуклеотидазы, аденозиндеаминазы), пентозо-фосфатного шунта (6-фосфоглюкозодегидрогеназы,  $\gamma$ -глутаминцистеинсинтетазы, глутатионсинтетазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы), а также ацетилхолинэстеразы, лактатдегидрогеназы и др. Для всех этих дефицитов характерна разная степень выраженности несфероцитарная гемолитическая анемия с высоким ретикулоцитозом, непрямой гипербилирубинемией и увеличением селезенки. Диагноз ставят на основании определения активности соответствующих ферментов в эритроцитах.

*Аутоиммунные гемолитические анемии* (АИГА) делят на две группы: с тепловыми антителами и с холодowymi. *Тепловые антитела*, вызывающие АИГА, относятся к иммуноглобулинам класса G, направлены обычно против Rh-антигенов и проявляют максимальную активность при температуре  $37^\circ\text{C}$ , не требуют комплемента для гемолиза *in vivo*; гемолиз происходит преимущественно внесосудисто, в селезенке. Эти анемии могут быть идиопатическими или проявлениями иммунокомплексных болезней, диффузных заболеваний соединительной ткани (красная волчанка и др.), а также возникать после профилактических прививок, при вирусных инфекциях (цитомегалия, гепатит, корь, краснуха, ветряная оспа и др.), наследственных иммунодефицитах, злокачественных опухолях, применении пенициллина, метилдопа.

*Холодовые антитела*, ответственные за развитие АИГА, относятся к иммуноглобулинам класса M, направлены против антигенов I или i, проявляют максимальную активность при температуре  $0-30^\circ\text{C}$ , разрушают эритроциты с участием комплемента; гемолиз происходит внутрисосудисто, преимущественно в печени. Они возникают при микоплазменной инфек-

ции, инфекционном мононуклеозе, иногда при других вирусных инфекциях, сифилисе, неходжкинских лимфомах.

Клинически типично для обоих видов АИГА острое начало с появления бледности, желтухи, темной мочи, болей в животе, спленомегалии и лихорадки. В крови выявляют выраженную нарастающую анемию, сфероцитоз, полихромазию, высокий ретикулоцитоз (до 50% циркулирующих эритроцитов — ретикулоциты), нормобластоз, увеличенную СОЭ, гипергаммаглобулинемию, лейкоцитоз и иногда тромбоцитопению (синдром Эванса). Прямая проба Кумбса положительная у 80–90% больных АИГА (то есть на эритроцитах обнаруживают антитела). Уровень комплемента в крови — норма. Типичен положительный клинический эффект на терапию глюкокортикоидами (стартовая доза 2,5 мг/кг в сутки, хотя иногда дозу можно увеличить до 6–10 мг/кг в сутки), которую снижают по стиханию гемолитического процесса. При неэффективности назначают: внутривенный иммуноглобулин (400 мг/кг 3 дня), циклофосфан или азатиоприн; антилимфоцитарный иммуноглобулин или ритуксимаб — генноинженерные, химерные, гуманизированные IgG1/κ-моноклональные антитела, специфичные для молекулы CD20 — пан-В-клеточного поверхностного фосфопротина, выпускаемый в Швейцарии (375 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю, 3–4 введения). В разных клиниках используют и разные схемы пульс-терапии метилпреднизолоном или дексаметазоном, циклофосфаном, внутривенными иммуноглобулинами. Возможно и хроническое течение АИГА с тепловыми антителами. При АИГА с холодowymi антителами типичны все признаки внутрисосудистого гемолiza (гемоглобинемия, гемоглобинурия, лихорадка, гепатоспленомегалия, ДВС-синдром, а в мазке периферической крови выявляют спонтанную агглютинацию эритроцитов, образование «монетных столбиков», фрагментированные, шиповидные эритроциты, шизоциты).

**Гиперспленизм** как причина анемии обычно сочетается с разной выраженностью лейкопенией и тромбоцитопенией, бывает при различных вариантах портальной гипертензии с внутри- и внепеченочным блоком, болезнях накопления (гликогенозы, сфинголипидозы и др.), персистирующих вирусных инфекциях. Признаки этих заболеваний как в анамнезе, так и в клинической картине, отсутствие адекватной анемии ретикулоцитоза, панцитопения позволяют поставить правильный диагноз.

**Наследственные нарушения обмена билирубина**, с которыми приходится дифференцировать НС — это прежде всего желтуха Жильбера, при которой отсутствует анемия, спленомегалия, повышение уровня ретикулоцитов в крови. Подробнее о наследственных нарушениях обмена билирубина см. главу 18 и наш учебник «Неонатология» (М., МЕДпресс, 2004).

## Наследственные гемоглинопатии

Гемоглинопатиями называют наследственно обусловленные аномалии синтеза гемоглинонов человека. Их делят на две группы: *собственно гемоглинопатии*, при которых нарушена структура цепей глобина (серповидно-клеточная болезнь и носительство, а также С, D, E — гемоглинопатии, нестабильные гемоглиноны), и *талассемии*, обусловленные нарушением синтеза цепей глобина, а также *смешанные формы*. В настоящее время описано более 400 вариантов аномалий синтеза гемоглинона, и в данном разделе, конечно, описаны только важнейшие из них.

Гены, контролирующие синтез полипептидных цепей глобина, расположены на 11-й и 16-й хромосомах, а потому гемоглинопатии наследуются аутосомно или кодоминантно, или рецессивно. Были изолированы реальные генные участки, ответственные за синтез аномальных гемоглинонов, определена молекулярная последовательность структуры ДНК этих генов, и далее разработаны методы ДНК-диагностики патологических генов с помощью полимеразной цепной реакции.

Клинически значимые гемоглинопатии имеют более 100 млн человек на Земле, преимущественно в тропических и субтропических регионах — в странах Африки, Средиземноморского бассейна, Америки, Среднего Востока, Карибского бассейна.

Всего же на Земле около 240 млн человек имеют гемоглинопатии. Ежегодно в мире рождаются и умирают около 200 000 больных гемоглинопатиями (ВОЗ, 1983).

### Серповидно-клеточные гемоглинопатии

Основной дефект HbS сводится к замене валина на глутаминовую кислоту в 6-м положении  $\beta$ -полипептидной цепи глобина. При деоксигенации, то есть гипоксии, такие цепи полимеризуются и откладываются в виде мононитей, превращаются в кристаллы, изменяя тем самым мембрану эритроцитов, что в конечном счете и приводит к формированию серповидных клеток.

Для выявления серповидного гемоглинона уже давно предложено два простых теста: проба с висячей каплей в условиях гипоксии и добавление к крови 2% раствора метабисульфита. Если в крови есть S-гемоглинон, то образуются серповидные эритроциты. В настоящее время возможна ДНК-диагностика гена, несущего HbS у плода, уже с 10–12 нед беременности. Наиболее распространенные серповидно-клеточные синдромы представлены в табл. 196.



Таблица 196

## Клинико-лабораторная характеристика наиболее распространенных серповидно-клеточных синдромов (Лэйн П., 1997)

Синдром	Генотип $\beta$ -глобина	Гемолиз	Вазоокклюзионные кризы	Гемоглобины (%)				
				A	A <sub>2</sub>	F	S	C
Серповидно-клеточные болезни:								
Серповидно-клеточная анемия	S-S	++++	++++	0	3	7	90	0
Гемоглобинопатия S-C	S-C	+	+	0	*	1	50	49
Серповидно-клеточная $\beta^0$ -талассемия	S- $\beta^0$	+++	+++	0	7	8	85	0
Серповидно-клеточная $\beta^+$ -талассемия	S- $\beta^+$	+	+	20	8	7	67	9
Носительство гена серповидноклеточности	A-S	0	0	56	3	1	40	0

Примечания:  $\beta^0$  — означает мутацию, при которой полностью отсутствует синтез  $\beta$ -глобина;  $\beta^+$  — означает мутацию, при которой снижен синтез  $\beta$ -глобина.

\* HbA<sub>2</sub> нельзя определить в присутствии HbC.

**Носительство гена серповидно-клеточной анемии** в гетерозиготном состоянии не приводит к каким-либо клиническим расстройствам, хотя уровень HbS может достигать 35–40%. В редких случаях тяжелая гипоксия может привести к развитию состояний, обусловленных окклюзией сосудов. У части носителей HbS может быть спонтанная гематурия и гипостенурия. Гемолитических кризов не бывает, но умеренный гемолиз возможен у 8% носителей.

**Серповидно-клеточная анемия (СКА)** развивается у гомозиготных носителей HbS во втором полугодии жизни, когда из крови практически исчезает HbF, и его синтез сменяется на синтез HbS. Различают 4 вида кризов СКА: вазоокклюзионный, секвестрационный, гемолитический, апластический. На первом году жизни особенно опасен *секвестрационный*, при котором большие количества крови внезапно скапливаются в сосудах селезенки и печени, и развивается гиповолемический циркуляторный коллапс (шок) с падением гемоглобина в крови до 20–10 г/л, резким увеличением размеров печени и селезенки. Необходима немедленная помощь по восполнению объема циркулирующей крови (ОЦК). После выхода из криза может развиваться *функциональный аспленизм* с появлением в крови телец

Хауэлла—Жолли и повышенной чувствительностью к инфекциям, вызванным пневмококками, менигококками, гемофильной палочкой, сальмонеллами, эшерихиями, что может привести к сепсису. Увеличенная в раннем возрасте селезенка затем из-за фиброза уменьшается в размерах.

*Вазоокклюзионные* кризы — наиболее типичны для СКА. Чаще всего поражаются кости и мышцы любого участка тела. Провоцирующими факторами могут быть инфекции, охлаждение, дегидратация, гипоксия. У детей раннего возраста первым проявлением СКА может быть симметричный болезненный отек в области кистей и стоп (дактилит, синдром кисть-стопа) из-за деструкции костной ткани, сопровождающейся периостальной реакцией.

Возможны тромбозы любых венозных сосудов брюшной полости (с выраженным болевым синдромом), легких, мозга, почек с дальнейшим развитием инфарктов в соответствующих тканях. У больных с СКА довольно часто встречается острый синдром «грудной клетки» с лихорадкой, болью в грудной клетке и животе, развитием тяжелой дыхательной недостаточности как из-за инфаркта легкого, так и пневмонии.

*Гемолитические* кризы — особенно часты у лиц, имеющих одновременно дефицит Г-6-ФД: резкая желтуха, бледность, хотя для СКА вообще-то характерен умеренно выраженный хронический гемолиз. Усиливает вероятность гемолиза и возможный дефицит фолиевой кислоты, приводящий и к мегалобластическим изменениям.

*Апластические* кризы — обычно являются следствием парвовирусной  $V_{19}$  инфекции и продолжаются около 2 нед.

Дети с СКА отстают в физическом развитии, половом созревании, но обычно имеют нормальный интеллект, склонны к желчнокаменной болезни, частым инфекционным заболеваниям легких, костей, почек и др., нередко у них развиваются язвы на ногах, поражения глаз, сердца, почек неинфекционного генеза.

## **Диагноз**

Диагноз ставят на основании обнаружения серпления в пробе с 2% метабисульфитом натрия (она положительна при носительстве гена HbS), электрофоретического исследования гемоглобинов, ДНК-диагностики.

## **Лечение**

Вазоокклюзионные кризы протекают с выраженным болевым синдромом, требующим назначения анальгетиков. Наиболее часто назначают ацетоминофен, но иногда приходится назначать фенотиазины и даже опиаты. Для улучшения реологических свойств крови прибегают к назначению ноотропила, трентала и других ксантинов на фоне инфузионной терапии

и коррекции ацидоза. Трансфузии эритроцитарной массы иногда необходимы при апластических и секвестрационных кризах, а при тяжелых окклюзионных и перед большими хирургическими операциями с наркозом прибегают даже к эритроцитозферезу (замене эритроцитов больного на эритроциты донора, доводя уровень HbS до 30%).

Очень важно рано распознавать и активно лечить наслонившиеся бактериальные инфекции. В первые месяцы и даже на первом году жизни бициллин детям с СКА вводят профилактически. Определенное облегчение некоторым больным приносит назначение гидроксимочевины (15 мг/кг/сутки энтерально с последующим увеличением дозы до 35 мг/кг/сутки), L-аргинина, рекомбинантного человеческого эритропоэтина, которые повышают синтез фетального гемоглобина. Профилактически всем детям с СКА назначают фолиевую кислоту.

### Прогноз

Прогноз при СКА пока достаточно серьезный, больные могут погибать от инфекций, инсульта, почечной недостаточности, поражения легких. Имеются попытки улучшить течение СКА переливанием стволовых клеток, трансплантацией костного мозга.

**Нестабильные гемоглобины** могут клинически проявляться как талассемия и даже с признаками внутрисосудистого гемолиза (моча темно-коричневого цвета из-за высокого содержания дипиррольных соединений), а могут клинически никак не проявляться. Диагноз ставят при электрофорезе гемоглобинов крови больного с гемолитической анемией неясного генеза при обнаружении телец Гейнца.

## Талассемии

Талассемии обусловлены снижением или отсутствием синтеза либо  $\alpha$ -цепей глобина ( $\alpha$ -талассемии), либо  $\beta$ -цепей ( $\beta$ -талассемии). Распространены они в тех же регионах, где и гемоглобинопатии.

**Малая талассемия** (носительство признака  $\beta$ -талассемии, гетерозиготная  $\beta$ -талассемия) характеризуется развитием легкой или реже средней тяжести микроцитарной (МСV в среднем 65 фл), гипохромной (МСН менее 26 пг/эритроцит) анемии. Уровень железа в сыворотке крови не изменен или повышен. Диагноз ставят на основании обнаружения мишеневидных эритроцитов, умеренного повышения уровня фетального гемоглобина (4–6%) и HbA<sub>2</sub> до 3,5–7%, ДНК-диагностики мутантного гена, выявления повышенного синтеза  $\alpha$ -цепей. Гемолитические кризы, как правило, отсутствуют. Дифференцируют с железodefицитной анемией.

**Большая талассемия** (болезнь Кули) — возникает у гомозиготных носителей дефектного гена L, расположенного на хромосоме 11, определяющего синтез  $\beta$ -цепей, приводящего либо к полному отсутствию  $\beta$ -глобина (генотип  $\beta^0\beta^0$ ), либо к частичному нарушению считывания поврежденного локуса (генотип  $\beta^+\beta^+$ ). Клинически уже на первом году жизни родители отмечают, что ребенок бледен, вял, периодически немного желтушен, имеет задержку физического и психомоторного развития, плохо ест, но имеет большой живот. При осмотре обращают внимание на гепатоспленомегалию. При анализах крови выявляют микроцитарную, гипохромную прогрессирующую анемию с величинами Hb, снижающимися до 30–40 г/л. В мазках периферической крови отмечают микроцитоз, пойкилоцитоз, мишеневидные эритроциты, базофильную пунктацию эритроцитов, высокий ретикулоцитоз.

Осмотическая стойкость эритроцитов нормальная. Могут быть ядерные формы эритроцитов. В крови резко повышен уровень гемоглобина F, но резко снижен или отсутствует HbA. Отношение HbA<sub>2</sub> : HbA, в норме равное 1:40, повышается до 1:20. Уровни непрямого билирубина и железа повышены, а уровни цинка, витаминов E, B<sub>12</sub> — снижены. По мере увеличения длительности заболевания, происходит выраженная гиперплазия костного мозга, прежде всего в костях черепа, индуцирующая появление ряда характерных признаков — башенного черепа, нависания лба, гипертрофии верхней челюсти, выступающих скуловых костей и верхних зубов, ретрогнатии. На рентгенограмме черепа видны щеткообразные изменения костей свода, скуловых. Больные склонны к задержке роста, полового развития, частым инфекциям легких, сердца, желчнокаменной и мочекаменной болезням, сахарному диабету, застойной сердечной недостаточности.

## Диагноз

Диагноз ставят на основании анализа родословной и этнической принадлежности (чаще выходцы из стран Средиземного моря), выявлении мишеневидных эритроцитов, высокого уровня фетального гемоглобина, повышенного синтеза  $\alpha$ -цепей глобина эритропоэтическими клетками, ДНК-диагностики гена с помощью полимеразной цепной реакции. Отметим, что существует клинически бессимптомное состояние с высоким уровнем фетального гемоглобина (15–30%), который равномерно распределяется по всем эритроцитам, тогда как при большой талассемии в разных клетках уровень его варьирует. По мере прогрессирования талассемии ретикулоцитоз все более неадекватен выраженности анемии, то есть развивается неэффективный эритропоэз, по-видимому, вследствие избыточного синтеза  $\alpha$ -цепей. Дифференциальный диагноз талассемии и других видов микроцитарных анемий представлен в табл. 197.

Таблица 197

**Сравнительная характеристика гемограммы и показателей обмена железа у больных с различными формами микроцитарной анемии (Сметанина Н. С. и соавт., 2004)**

Показатель	ЖДА легкой степени	ЖДА средней тяжести	Анемия хронических заболеваний	Талассемия большая форма	Талассемия малая форма	Талассемия малая форма + ЖДА	СБА
RBC	N	N	↓	↓↓	↑	N	N
MCV	N↓	↓↓	N↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
MCH	N↓	↓↓	N↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
MCHC	N	N↓	N↑	N↓	N	↓↓	↓↓
RDW	↑	↑↑	N↓	↑↑	N↑	↑↑↑	↑↑↑
Сывороточное железо	↓	↓	↓N	↑	N	N	↑
ОЖСС	↑	↑	↓	↓	N	↑	↓
Ферритин сыворотки	↓	↓	N↑	↑↑	N	↓	↑↑
Ответ на терапию препаратами железа ↑↓	+	+	-	-	-	+	-

*Примечания:* ЖДА — железодефицитная анемия; СБА — сидеробластная анемия; RBC — количество эритроцитов в 1 мкл.; MCV — средний объем эритроцитов; MCH — средний уровень гемоглобина в эритроците; MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах; RDW — показатель распределения эритроцитов по объему, то есть показатель анизоцитоза.

## Лечение

Лечение сводится к поддерживающим трансфузиям эритроцитной массы для поддержания уровня Hb выше 100 г/л, для чего приходится 1 раз в 3–4 нед переливать 15 мл/кг эритроцитной массы. Это приводит к ограничению прогрессирования спленомегалии, экспансии костного мозга. Для профилактики гемосидероза при частых трансфузиях назначают десфераль (деферроксамин). При очень выраженной спленомегалии показана спленэктомия. Периодически проводят курсы витаминов E, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, препаратов цинка.

Переливания стволовых клеток, полученных из периферической или пуповинной крови, трансплантация аллогенного костного мозга — эффективный, но очень дорогой метод лечения больных большой талассемией.

### **Синдромы $\alpha$ -талассемии**

Синтез  $\alpha$ -цепей глобина определяется четырьмя генами; если произошла делеция одного гена и возник дефицит синтеза одной  $\alpha$ -цепи, то развивается бессимптомное носительство, если двух цепей из четырех — носительство  $\alpha$ -талассемии, при котором выявляют микроцитоз (MCV менее 75 фл), но анемия может не развиваться.

При отсутствии синтеза всех четырех  $\alpha$ -цепей развивается водянка плода, и у новорожденного выявляют гемоглобин Барт ( $\gamma_4$ ), который очень плохо отдает кислород тканям.

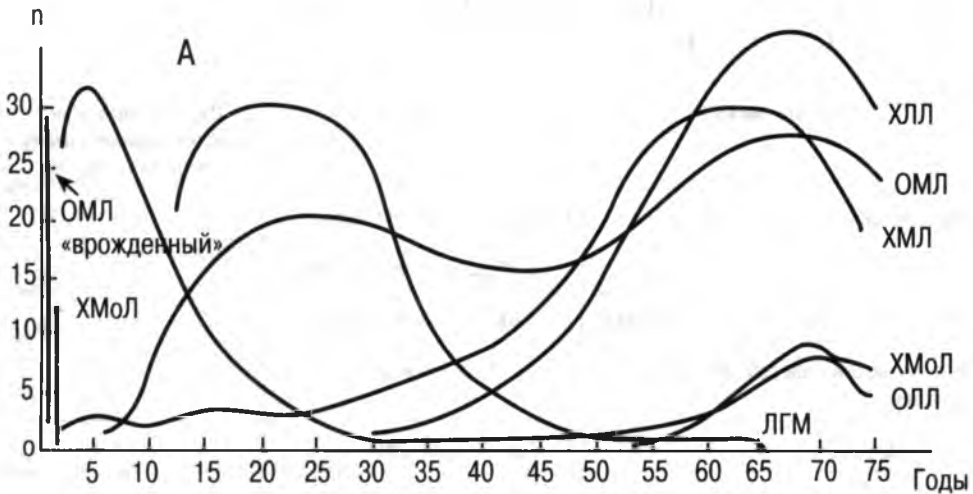
При дефиците синтеза трех  $\alpha$ -цепей возникает HbH ( $\beta$ ). У таких больных обычно наблюдается среднетяжелая гипохромная микроцитарная анемия (содержание гемоглобина от 70 до 90 г/л) с повышением числа ретикулоцитов, желтуха, спленомегалия, холелитиаз, то есть картина, напоминающая анемию Кули, что обусловлено нестабильностью HbH. Лечение такое же, как и при болезни Кули.

## **ЛЕЙКОЗЫ**

Лейкозы — гетерогенная группа злокачественных клональных заболеваний кроветворной ткани, относящихся к группе гемобластозов. Согласно данным МЗ РФ (2002), онкологическая заболеваемость у детей в России составляет 11 на 100 000 детского населения в год, из которой 43,6% — гемобластозы и 13,2% — опухоли нервной системы. Согласно ведущему детскому гематологу России проф. А. Г. Румянцеву (2003) среди гемобластозов у детей: 36,2% — острый лимфобластный лейкоз, 24,7% — лимфоре-тикулосаркомы, 16,4% — лимфогранулематоз и 16,4% — другие лейкозы. Лидер отечественной гематологии академик РАН и РАМН Андрей Иванович Воробьев приводит следующую возрастную характеристику гемобластозов (рис. 101). А. И. Воробьев, отмечая, что некоторые лейкозы наблюдаются исключительно в каком-то определенном возрасте (в периоде новорожденности — так называемый врожденный острый миелобластный лейкоз, в первые годы жизни и после 50 лет — хронический моноцитарный лейкоз, у пожилых людей — хронический лимфолейкоз и т. п.), считает причиной этого возрастную смену пластов кроветворения и происхождение этих разных лейкозов из, вероятно, качественно разных стволовых клеток, хотя скорее речь идет о пластичности стволовых клеток в разных условиях микроокружения.

### **Этиология**

Не установлена. Лейкозы являются следствием повреждения — мутации в генетическом материале клоногенной кроветворной клетки. Хромо-



**Рис. 101.** Возрастная характеристика гемобластозов и лимфогранулематоза (Воробьев А.И., 2002).

По оси абсцисс — возраст больных; по оси ординат — число больных. ХЛЛ — хронический лимфолейкоз; ОМЛ — острый миелобластный лейкоз; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ХМоЛ — хронический моноцитарный лейкоз; ЛГМ — лимфогранулематоз.

сомные нарушения выявляют у 70–80% больных острыми лейкозами, у 20% — точечные изменения генома, приводящие к изменению процессов транскрипции.

Считают, что онкогены — клеточные гены, гомологичные ретровирусам, вызывающим лейкоз у экспериментальных животных и Т-клеточную лимфому (чаще у взрослых), передаются вертикально антенатально и у человека, приводя к *первому событию* злокачественного роста — образованию мутантных трансформированных клеток, которые либо уничтожаются, либо их рост сдерживается защитными системами организма. *Второе событие*: вторая мутация в трансформированном клоне клеток либо ослабление защитных систем (может произойти и перинатально, и постнатально). Полагают, что наиболее вероятным фактором, вызывающим второе событие, являются вирусные инфекции.

Известны некоторые факторы риска, повышающие вероятность заболевания лейкозом (табл. 198): наследственные как первичные, так и вторичные иммунодефициты, апластические анемии и миелодисплазии, проникающая радиация, некоторые химические вещества (например, бензол), цитостатическая и рентгенотерапия при солидных опухолях.

### Риск лейкоза в отдельных популяционных группах (Миллер Д. Р., 1990)

Группы риска	Установленный риск	Относительный риск по отношению к риску у здоровых детей
Здоровые дети	1 : 23 750 до 15-летнего возраста	1,0
	1 : 28 000 до 10-летнего возраста	1,0
Братья, сестры ребенка, больного лейкозом	1 : 21 800 до 15-летнего возраста	1,1
Идентичные близнецы ребенка, больного лейкозом	1 : 8 до 10-летнего возраста	350,0
Болезнь Дауна	1 : 74 до 10-летнего возраста	37,0
Анемия Фанкони	1 : 12 до возраста 21 год	1979,0
Синдром Блюма	1 : 8 до возраста 26 лет	2969,0
Синдром Луи-Бар	1 : 8 до возраста 25 лет	2969,0
Лица, подвергшиеся облучению:		
Находившиеся в пределах 1 км от взрыва атомной бомбы	1 : 60 в течение 12 лет	47,0
После рентгенотерапии в связи с:		
анкилозирующим спондилезом	1 : 720 в течение 25 лет	33,0
полицитемией	1 : 6 в течение 12 лет	457,0
Контакт с бензолом	1 : 960 в течение 12 лет	2,9
Леченные алкилирующими лекарствами	1 : 500 в течение 20 лет	47,5

### Патогенез

Согласно общепринятой клоновой теории лейкомогенеза, все лейкемические клетки являются потомками одной родоначальной клетки, прекратившей свою дифференцировку на одном из ранних уровней созревания. Лейкемическая опухоль — самоподдерживающаяся, угнетает нормальное кроветворение, метастазирует, растет и вне органов кроветворения. Часть лейкемического клона клеток — активно пролиферирующая, ростовая фракция (около 30% клеток при ОЛЛ и 50% при ОнЛЛ), другая — дремлющая фракция, состоящая из клеток, находящихся в фазе покоя ( $G_0$ -фаза



митотического цикла) или постмитотической фазе ( $G_1$ -фаза). Дремлющие бласты периодически пополняют популяцию пролиферирующих бластов, часть которых после очередного митоза (прохождение клеткой S-фазы, когда синтезируются новые ДНК, РНК, белки;  $G_2$ -фазы — короткого премитотического периода, продолжающегося около 3 ч и, наконец, M-фазы — митотической, длящейся около 1 ч) пополняют популяцию дремлющих бластов.

Подчеркивают, что обычно численность лейкозного клона в момент клинического выявления лейкоза составляет около  $10^{12}$  клеток. Минимальное время, необходимое для образования такого количества клеток, 1 год, а максимальное — 10 лет, в среднем 3,5 года. Отсюда вытекает, что на ребенка, заболевшего ОЛ, пусковой механизм лейкемогенеза скорее всего действовал в перинатальном периоде.

А. И. Воробьев (2002) выделяет следующие закономерности опухолевой прогрессии гемобластозов:

1. Гемобластозы, как правило, проходят две стадии: моноклоновую (доброкачественную) и поликлоновую — появление субклонов (злокачественную); однако смена стадий происходит с неодинаковой частотой при разных формах гемобластозов и с неодинаковым интервалом.
2. Важнейшей особенностью гемобластозов является угнетение нормальных ростков кроветворения, в первую очередь, нормального гемолога опухолевых клеток.
3. Закономерна смена морфологически зрелых клеток, составляющих опухоль при хронических лейкозах и лимфомах, бластными, определяющими развитие либо бластного лейкоза, либо лимфосаркомы.
4. Иммуноглобулинсекретирующая лимфатическая или плазматическая опухоль может потерять способность к секреции, что сопровождается качественными изменениями поведения опухоли и обычно ее бластной трансформацией, и наоборот.
5. Опухолевые клетки, прежде всего бласты, могут терять ферментную специфичность цитоплазматических включений и становиться морфологически и цитохимически не идентифицируемыми.
6. Форма ядра и цитоплазмы бластных клеток претерпевает скачкообразные или постепенные изменения от круглой к неправильной и большой по площади.
7. Все внекостномозговые гемобластозы способны лейкемизироваться, то есть метастазировать в костный мозг.

8. Метастазы гемобластозов вне органов кроветворения отражают появление нового, адаптированного к данной ткани субклона, метастазы ведут себя в разных органах независимо, нередко они имеют разную чувствительность к цитостатическим комбинациям.
9. В условиях современной цитостатической терапии появление резистентности опухоли к ранее эффективному лечению означает качественно новый этап ее развития; в рецидиве опухоль иногда вновь оказывается чувствительной к прежней цитостатической терапии, если пролиферируют клетки опухолевого клона, доминирующего до рецидива.

Лейкоз может последовательно проходить разные этапы прогрессии, но иногда болезнь начинается с симптомов, свойственных конечному этапу: с угнетения нормальных ростков кроветворения, образования опухолевых конгломератов из бластных клеток в разных органах или с резистентности к обычным цитостатическим препаратам. В связи с этим, в терапии всех лейкозов и вообще гемобластозов в определенном проценте случаев бывают неудачи уже на первых порах [Воробьев А. И. и соавт., 2002].

В лейкоемических бластах обнаружены цитогенетические изменения: у 40% детей с ОЛЛ — анеуплоидный набор хромосом (у 30% гиперплоидный — благоприятный прогностический признак), у 10–20% — псевдодиплоидный (нормальное количество хромосом, но различные варианты транслокации).

Гипоплоидный и гаплоидный наборы хромосом в бластных клетках считают неблагоприятными прогностическими факторами ответа на терапию при ОЛЛ. Неблагоприятными факторами для хорошего ответа на терапию считают и обнаружение хромосомных транслокаций (с 9 на 22; с 4 на 11; с 8 на 14; с 2 на 8; с 1 на 19; с 8 на 22), а также отсутствие CALLA антигена (CD10) на поверхности бластных клеток. Ph (филадельфийская)-хромосома при 22-й паре, типичная для ХМЛ (транслокация с 9-й пары), может быть обнаружена у детей с ОЛЛ в 2–5% случаев. Нередки при ОЛЛ и ОнЛЛ поломки хромосом, где и обнаруживают чаще онкогены (их описано около 30).

Следует подчеркнуть, что, по современным представлениям, в момент достижения первой клинической ремиссии у ребенка с ОЛЛ (отсутствие физикальных симптомов ОЛ, нормальная картина периферической крови, содержание в миелограмме бластных элементов не более 5% и лимфоцитов не более 20%) у него остается не менее  $10^6$ – $10^9$  лейкоемических клеток, то есть химиотерапия в ремиссии обязательно должна быть продолжена (не менее 3 лет).

Помимо костного мозга, лейкемические клетки особенно часто (до 75% больных) присутствуют в мозге и его оболочках, а у мальчиков очень часто в яичках. Это диктует необходимость направленной терапии именно на эти органы (локальная рентгенотерапия, эндолюмбальное введение химиопрепаратов и др.).

Феномен присутствия циркулирующих опухолевых клеток в крови, костном мозге или лимфатических узлах пациентов в состоянии полной клинической и гематологической ремиссии после проведенного лечения получил название «минимальная резидуальная болезнь» (МРБ). Разрабатываются диагностические молекулярно-генетические критерии выявления МРБ и тактика терапии.

### Классификация

Термин «лейкемия» (белокровие) предложил Рудольф Вирхов в 1845 г. Пауль Эрлих, еще будучи студентом, использовал для микроскопирования новую окраску мазка крови, что позволило ему выделить лимфоцитарную, миелоцитарную и бластную форму заболевания. Миелобласт был описан в 1900 г. М. Нагели, который затем разделил бластные клетки на миелоидные и лимфоидные.

В дальнейшем были описаны подтипы миелоидного и лимфобластного лейкозов, а в 1976 г. франко-американско-британская рабочая группа разработала ФАВ-классификацию (FAB-классификация) острых лейкозов на основании цитологических и цитохимических признаков (табл. 199, 200). Совершенствование иммунологических и цитогенетических методов исследования привело к пониманию важности обнаружения их дефектов у больных лейкозами для прогноза болезни (табл. 201) и включения их в классификацию лейкозов (классификация группы экспертов ВОЗ). В табл. 202 представлены современные классификации острых лейкозов.

*Таблица 199*

### Морфологическая ФАВ-классификация острых не-лимфобластных лейкозов (1976)

Вариант ОНЛЛ	Морфологические критерии (по данным миелограммы)	Цитохимическая характеристика		
		МПО, Суд.В	ХАЭ	НЭ
1	2	3	4	5
МО – острый миелобластный лейкоз с минимальной дифференцировкой	≥ 30% миелобластов без гранул. Палочки Ауэра (–)	–	–	–

1	2	3	4	5
M1 – острый миелобластный лейкоз без созревания	≥ 30% миелобластов с отсутствием или скудными гранулами, < 10% созревающих гранулоцитарных клеток. Палочки Ауэра (±)	+	±	–
M2 – острый миелобластный лейкоз с созреванием	≥ 30% миелобластов с гранулами, ≥ 10% промиелоцитов или созревающих гранулоцитарных клеток, < 20% моноцитов. Палочки Ауэра (+)	++	+	–
M3 – острый промиелоцитарный лейкоз	≥ 30% миелобластов и промиелоцитов, < 10% созревающих гранулоцитарных клеток. Палочки Ауэра (++)	+++	+++	–
M4 – острый миеломоноцитарный лейкоз	≥ 30% миелобластов, монобластов, промиелоцитов, > 20% моноцитарных клеток. Палочки Ауэра (±)	++	++	++
M5a – острый монобластный лейкоз без дифференцировки	> 80% крупных монобластов с выраженной цитоплазмой. Палочки Ауэра (–)	±	–	+++
M5b – острый монобластный лейкоз с дифференцировкой	> 80% моноцитарных клеток с преобладанием промоноцитов и моноцитов. Палочки Ауэра (±)	±	–	+++
M6 – острая эритролейкемия	Миелобласты > 30%. Эритроидные предшественники с мегалобластами > 50%. Палочки Ауэра (+)	–	–	–
M7 – острый мегакариобластный лейкоз	Бласты с «лимфоидной» морфологией и отшнуровкой цитоплазмы, мегакариобласты > 30%, диспластические мегакариоциты. Палочки Ауэра (–).	–	–	–

Примечания: МПО – миелопероксидаза; Суд.В – судан черный; ХАЭ – хлорацетат-эстераза; НЭ – неспецифическая эстераза.

Таблица 200

### FAB-классификация острых лимфобластных лейкозов (1976)

Морфологические признаки	L1	L2	L3
Размер клетки	Маленький	Клетки крупные, гетерогенные	Клетки крупные, гомогенные
Количество цитоплазмы	Скудное	Среднее или выраженное	Среднее или выраженное
Нуклеолы	Незаметные	Заметные, бросающиеся в глаза	Имеются, могут быть хорошо заметными
Цитоплазматические вакуоли	Вариабельные	Вариабельные	Заметные, бросающиеся в глаза

Таблица 201

### Имунофенотипическая классификация острых лимфобластных лейкозов (Воробьев А. И. и соавт., 2002)

Вариант ОЛЛ	Характерные маркеры	Частота, %	Прогноз	Цитогенетические аномалии
Ранний пре-В	<b>CD10<sup>+</sup></b> , CD19 <sup>+</sup> , clg <sup>+</sup> , slg <sup>+</sup> , cCD79b <sup>+</sup> , cCD22 <sup>+</sup>	5–10 (дети 13%)	Плохой**	t(4;11)*
Common-ОЛЛ	<b>CD10<sup>+</sup></b> , CD19 <sup>+</sup> , clg <sup>+</sup> , slg <sup>+</sup>	40–45 (дети 60%)	Средний	t(9;22)*
Пре-В	CD10 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> , <b>clg<sup>+</sup></b> , slg <sup>+</sup>	20 (Дети 15%)	Средний	t(9;22)* t(4;11)* t(1;19)
В	CD10 <sup>+</sup> , CD19 <sup>+</sup> , clg <sup>+</sup> , <b>slg<sup>+</sup></b>	4–5 (дети 3%)	Плохой***	t(8;14) t(8;22) t(2;8)
Пре-Т	CD7 <sup>+</sup> , cCD3 <sup>+</sup>	5 (дети 3–5%)	Плохой	14q11
Т	CD1 <sup>+</sup> , CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD7 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup>	2 (дети 13%)	Хороший	7q34

*Примечания:* жирным шрифтом выделены ключевые для дифференцирования иммунологических подтипов антигены; с — цитоплазматический, s — поверхностный, мембранный.

\* Прогноз значительно улучшается при обнаружении указанных транслокаций вне зависимости от иммунофенотипа ОЛЛ.

\*\* При использовании высокодозной консолидации прогноз хороший.

\*\*\* При использовании программ терапии В-лимфосарком прогноз благоприятный.

Таблица 202

### Острые лейкозы (Воробьев А. И. и соавт., 2002)

Классификация А. И. Воробьева, М. Д. Бриллиант (2000)	Классификация ВОЗ (1999)	ФАБ-классификация (1976)
1	2	3
<b>Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ)</b>		
Острый миелобластный лейкоз с t(8;21)(q22; q22) и вариант с перестройками 11q23	ОМЛ с t(8;21)(q22;q22) ОМЛ с перестройками 11q23 ОМЛ с мультилинейной дисплазией с предшествующим миелодиспластическим синдромом без предшествующего миелодиспластического синдрома ОМЛ с минимальной дифференцировкой ОМЛ без признаков вызревания ОМЛ с признаками вызревания ОМЛ с базофилией	M1 M2 M2Baso

1	2	3
Острый промиелоцитарный лейкоз с t(15;17)(q22;q11-12) и вариантами	Промиелоцитарный лейкоз [ОМЛ с t(15;17)(q22;q11-12) и вариантами]	M3
Острый миеломонобластный лейкоз, вариант с inv(16)(p13;q22) или t(16;16)(p13;q22) и с патологической костномозговой эозинофилией, вариант с перестройками 11q23	Острый миеломонобластный лейкоз ОМЛ вариант с inv(16)(p13;q22) или t(16;16)(p13;q22) и с патологической костномозговой эозинофилией ОМЛ с перестройками 11q23	M4 M4Eo
Острый монобластный лейкоз, вариант с перестройками 11q23	Острый моноцитарный лейкоз ОМЛ с перестройками 11q23	M5a (недифференцированный) M5b (дифференцированный)
Острый эритромиелоз, острый эритромегакариобластный лейкоз	Острый эритроидный лейкоз —	M6 —
Острый монобластный лейкоз новорожденных	—	—
Острый мегакариобластный лейкоз	Острый мегакариобластный лейкоз	M7
Острый мегакариобластный лейкоз с миелофиброзом	Острый мегакариобластный лейкоз	M7
Острый миелобластный лейкоз с миелофиброзом	Острый панмиелоз с миелофиброзом	—
Острый малопроцентный лейкоз, вариант с 5q-	Миелодиспластические синдромы рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами без кольцевидных сидеробластов с избытком бластов рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией Синдром 5q- Миелодиспластические синдромы	—
Вторичные миелобластные лейкозы	Вторичные ОМЛ и миелодиспластический синдром, развившиеся после химиотерапии	M1 M2 M4 M5 M6 M7
Острый макрофагальный лейкоз	—	—

Окончание табл. 202

1	2	3
<b>Острые лимфобластные лейкозы</b>		
<p>Острый В-лимфобластный лейкоз взрослых, цитогенетические варианты с</p> <p>t(9;22)(q34;q11)</p> <p>t(1;19)(q23;p13)</p> <p>t(12;21)(p12;q22)</p> <p>с перестройками 11q23;</p> <p>иммунофенотипические варианты</p> <p>ранний пре-В (про-В)</p> <p>пре-В</p> <p>В</p>	<p>Острый В-лимфобластный/лимфома из предшественников В-клеток, варианты с</p> <p>t(9;22)(q34;q11),</p> <p>t(1;19)(q23;p13),</p> <p>t(12;21)(p12;q22)</p> <p>с перестройками 11q23</p>	<p>L1</p> <p>L2</p>
<p>justright Острый В-лимфобластный лейкоз детей, цитогенетические варианты</p> <p>- t(9;22)(q34;q11)</p> <p>t(1;19)(q23;p13)</p> <p>t(12;21)(p12;q22)</p> <p>с перестройками 11q23;</p> <p>иммунофенотипические варианты</p> <p>ранний пре-В (про-В)</p> <p>пре-В</p> <p>В</p>	—	—
Острый плазмобластный лейкоз	—	—
2635 Острый Т-лимфобластный лейкоз	Т-лимфобластный лейкоз/лимфома из клеток-предшественниц	—
Острый Т-лимфобластный лейкоз детей	Т-лимфобластный лейкоз/лимфома из клеток-предшественниц	—
Т-лимфобластный лейкоз с апластическим синдромом	—	—
Острые бифенотипические лейкозы		МО
Острые недифференцируемые лейкозы		МО

## Клиника

В типичных случаях для ОЛ характерно сочетание *анемического* и *интоксикационного симптомокомплекса* (бледность слизистых оболочек и кожи с серожелтушным оттенком, вялость, слабость, субфебрилитет и др.), *пролиферативного* (увеличение периферических, медиастинальных или брюшных лимфатических узлов, гепатоспленомегалия, опухолевые образования глазницы, плоских костей черепа и др.) и *геморрагического синдромов*

(кожные геморрагии, носовые кровотечения и др.). Кроме того, нередко уже при первом клиническом проявлении ОЛ могут быть и клинические, и рентгенологические признаки поражения костной системы, (проявления лейкоэмической инфильтрации с появлением болей и даже патологических переломов трубчатых костей или позвоночника как первых клинических проявлений болезни) головного мозга и его оболочек — нейрорлейкемия (головные боли, тошнота, рвота, нарушения сознания, поражения черепно-мозговых нервов — чаще VI пары, парапарезы, параличи, судороги и др.), яичек, лейкоэмические инфильтраты на коже и др. У многих детей один или два характерных для ОЛ синдрома появляются за 4–6 нед и более до развития клиники, позволившей поставить правильный диагноз.

Д. Р. Миллер (1990) приводит такую характеристику 4455 детей с ОЛЛ: детей до 1 года — 3%, 1–10 лет — 77%, старше 10 лет — 20%; мальчиков — 57%, девочек — 43%. Лихорадка отмечена у 61% больных; геморрагии — у 48%; боль в костях — у 23%; лимфоаденопатия — у 63% (выраженная, то есть с лимфатическими узлами более 3 см — у 17%); спленомегалия — у 57% (у 17% селезенка пальпировалась ниже пупка), гепатомегалия — у 61% (у 17% нижний край печени был ниже пупка), увеличение медиастинальных лимфатических узлов — у 7%, поражение ЦНС — у 3%; анемия — у 80% (у 20% гемоглобин равен или более 100 г/л), тромбоцитопения с числом тромбоцитов 20–100 тыс. в мкл — у 47%, ниже 20 000 в мкл — у 28% и количество тромбоцитов равно или более 100 тыс. в мкл — у 25%; количество лейкоцитов менее 10 000 в мкл — у 51%, 10–50 тыс. в мкл — у 30% и более 50 000 в мкл — у 19% больных. Морфология лимфобластов: L1–85%; L2–14%, L3–10%, нормальные уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови у 82%, сниженные — у 14% больных.

При ОнЛЛ реже, чем при ОЛЛ, встречается пролиферативный, но более часты интоксикационный, анемический и геморрагический синдромы, поражения ЦНС, костей, гипертрофия десен, гиперлейкоцитозы. Для острого промиелоцитарного лейкоза характерен ДВС-синдром с резкой кровоточивостью.

*Хлорома* (необычная опухоль с зеленым цветом кожи над нею) — встречается лишь при ОмЛ и ХМЛ.

*Синдром лейкостаза* развивается у больных ОЛ с высоким уровнем лейкоцитов в периферической крови (более 100 000 в мкл) и является результатом агрегации бластов в капиллярах. Наиболее часто он начинается с кардиореспираторных расстройств с развитием ОДН и отека легких (РДС взрослого типа) или с картины пневмонии, но может и с явлений нарушений ЦНС с резкой головной болью или инсультоподобным состоянием.

*Синдром лизиса* опухоли возникает в начале комплексной цитостатической терапии у больных ОЛ с гиперлейкоцитозом, гиперурикемией, дегид-



ратацией, сепсисом и характеризуется развитием ДВС-синдрома, олиго- и анурии, то есть ОПН, резким нарастанием явлений интоксикации с нарушением функции ЦНС и лабораторно характеризуется гиперурикемией, азотемией, повышением в сыворотке крови активности ЛДГ.

*Инфекции* — закономерное осложнение течения ОЛ как следствие развития первичного и вторичного иммунодефицитного синдрома (последствие цитостатической терапии, гранулоцитопении). Особенно опасна нейтропения с количеством нейтрофилов менее 500 в мкл. Считают, что при такой выраженности нейтропении на третьей неделе процент наложения инфекционных осложнений приближается к 100%. Поэтому любые лихорадки у детей со столь выраженной нейтропенией — показание для активной противоинфекционной терапии (цефалоспорины III и IV поколения, меропенем, имипинем, тазоцин, амикацин, нитромицин и др.). На фоне комплексной цитостатической терапии переливания цельной крови опасны в плане заражения не только вирусами гепатита С, В, но и вирусами группы герпес-цитомегалии и др., грибами *Candida* и др.

*В стадии полной клинической ремиссии* нет никаких клинических проявлений ОЛ, то есть отклонений от нормы при осмотре ребенка: процент бластных клеток в миелограмме не превышает 5%, а количество лимфоцитов в миелограмме менее 20%; в периферической крови бластных клеток не должно быть, но возможны умеренная тромбоцитопения и лейкопения из-за цитостатического эффекта терапии; в спинномозговой жидкости отклонений от нормы нет.

*Рецидив* ОЛ бывает костномозговым (выявление в миелограмме более 5% бластных клеток) и внекостномозговым (экстрамедуллярным) с различной локализацией лейкемической инфильтрации (нейролейкоз, выявлявшийся на аутопсии до введения современных схем терапии у 80–85% детей с ОЛ, лейкозная инфильтрация яичек или яичников, печени и селезенки, лимфатических узлов, почек, гайморовых пазух и др.). Нейролейкоз может протекать клинически в виде разнообразных форм: менингоэнцефалитическая, менингеальная, диэнцефальный синдром, энцефалитическая, миелитическая, по типу полирадикулоневрита, эпидурита.

## Диагноз

В *анализах периферической крови* у больных ОЛ обнаруживают бластные клетки, анемию, тромбоцитопению. Однако у 10% больных детей с ОЛ поначалу в анализах крови отклонений от нормы нет. При подозрении на ОЛ необходимо произвести пункцию костного мозга. В *миелограмме* характерно угнетение эритро- и тромбоцитопоэза и более 25% бластных элементов. *Цитохимические исследования* полезны для дифференциальной диагностики ОЛЛ (скопления PAS-положительного материала в виде гра-

нул вокруг ядра по крайней мере в 10% бластных клеток, гранулярная окраска на  $\beta$ -глюкуронидазу при отрицательных реакциях на пероксидазу, неспецифическую эстеразу) и ОнЛЛ (положительная реакция на пероксидазу, липиды, неспецифическую эстеразу, а также слабое диффузное окрашивание цитоплазмы при ШИК-реакции, на  $\beta$ -глюкуронидазу). Для выявления вариантов ОЛЛ необходимы поиски специфических маркеров с помощью меченых моноклональных антител — иммунофенотипирование.

*Цитогенетические и молекулярно-генетические исследования* — обязательны для современной диагностики и оптимизации терапии, ибо результаты их позволяют отнести больного в группы: стандартного риска, среднего риска и высокого риска, а значит и наметить путь наиболее рациональной терапии.

*Проточная цитофлюориметрия* позволяет определить ДНК-индекс (соотношение количества ДНК в лейкемических клетках и в клетках с нормальным диплоидным кариотипом), то есть полиплоидию бластных клеток.

*Спинномозговая (люмбальная) пункция* — обязательное мероприятие при диагностике лейкоза у больного с числом тромбоцитов выше величины Франка (30 000 в 1 мкл) для выявления бластных элементов в ликворе и диагностики возможной нейролейкемии (более 5 клеток в микролитре и наличие бластных клеток).

*Дополнительные исследования, позволяющие выявить возможные поражения внутренних органов:* УЗИ брюшной полости, рентгенограмма грудной клетки в двух проекциях, ЭКГ. ЭхоКГ, биохимический анализ крови (активность трансаминаз, лактатдегидрогеназы и ее фракций и др.).

HLA-типирование целесообразно, в частности, в связи с возможной необходимостью в будущем трансплантации костного мозга.

## **Дифференциальный диагноз**

Острый лейкоз необходимо дифференцировать от лейкомоидных реакций при тяжелых бактериальных инфекциях, лекарственной болезни, отравлениях. В отличие от лейкоза у таких больных не наблюдают выраженного пролиферативного синдрома, поражения костей, в костном мозге и периферической крови, как правило, присутствуют в той или иной степени все переходные элементы между бластами и зрелыми формами. Иногда определенные затруднения вызывает дифференциация острого лейкоза от инфекционного мононуклеоза, инфекционного лимфоцитоза. Клиническая картина в большинстве случаев позволяет дифференцировать эти болезни (ангина, лихорадка, гепатоспленомегалия, болезненные при пальпации и увеличенные лимфатические узлы типичны для мононуклеоза), но окончательное суждение выносят все же на основании морфологии: обильная базофильная цитоплазма, отсутствие характерных для лейкоза изменений ядра,

положительные результаты серологических исследований позволяют диагностировать мононуклеоз. Во всех сомнительных случаях необходимо делать миелограмму, которая показана при любых неясного генеза анемиях, тромбоцитопениях, панцитопениях, гепатоспленомегалиях, генерализованном или резком локальном увеличении лимфатических узлов.

**Миелодиспластические синдромы (МДС)** — гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся дисплазией гемопоэза с неэффективной продукцией клеток крови, развитием панцитопении и высоким риском трансформации в острый, как правило, миелоидный лейкоз. МДС у детей встречается достаточно редко и составляет около 3–9% всех опухолей [Торубарова Н.А., Филина О.Н., 2004].

**Критерии диагностики** (Международное общество детских гематологов, 2003):

- продолжительная необъяснимая цитопения (нейтропения  $1 \times 10^9$ /л, анемия Hb 110 г/л, тромбоцитопения  $150\,000 \times 10^9$ /л);
- наличие морфологических признаков дисплазии в двух или трех ростках кроветворения;
- увеличение числа бластов в составе клеток костного мозга выше 5%;
- приобретенные клональные изменения кариотипа гемопоэтических клеток.

Для постановки диагноза МДС необходимо наличие не менее двух из вышеперечисленных симптомов.

**Классификация детских МДС (принята на конгрессе Международного общества детских гематологов, 2000).**

*Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания:*

- ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ);
- хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ только развившийся после предшествующей химиотерапии);
- хронический миелоидный лейкоз, Ph-негативный.

*Синдром Дауна:*

- транзиторное нарушение миелопоэза;
- миелодиспластический синдром/острый миелоидный лейкоз.

*Миелодиспластический синдром sui generis:*

- рефрактерная анемия (РА);
- рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (РАСК) и без кольцевых сидеробластов;

- 5q-синдром;
- рефрактерная анемия с увеличением количества бластов (РАУБ);
- рефрактерная анемия с увеличением количества бластов и трансформацией в острый миелоидный лейкоз (РАУБ-т); ОМЛ диагностируют при количестве бластов в костном мозге более 20–25%.

Вторичные МДС могут развиваться у больных с апластическими анемиями (Фанкони, Даймонда—Блекфена и др.), синдромами Костмана и Нуна, мозаицизмом по трисомии 8, болезнях с хромосомной нестабильностью (синдромы Блума и Луи-Бар, пигментная ксеродерма), предшествующей химиолучевой терапией.

*Клиническая картина* состоит из сочетания признаков анемического, геморрагического синдромов и инфекционных процессов, возникающих на фоне нейтропении и функциональной неполноценности нейтрофилов. При РА, РАСК пролиферативный синдром отсутствует, тогда как при РАУБ, РАУБ-т в разной степени выражено увеличение печени и селезенки.

Цитопения может касаться двух ростков кроветворения. При разных вариантах МДС с разной частотой выявляют цитогенетические аномалии по 7, 8, 3, 5 и другим парам хромосом, изменения экспрессии мембранных антигенов клеток периферической крови.

Лечение больных с МДС проводят в специализированных гематологических стационарах; основным методом лечения является трансплантация костного мозга от совместимого донора или стволовых клеток.

## Лечение

При ОЛ терапию делят на периоды: индукция ремиссии, консолидация, поддерживающее лечение с периодическими курсами активной терапии (в частности, профилактика поражений ЦНС). Существует несколько программ терапии, изложить которые в учебнике нет возможности, о которых следует читать в дополнительной литературе.

Основным принципом современной педиатрической онкогематологии является разделение пациентов с ОЛ на группы риска и отсюда разная интенсивность терапии как в остром периоде так и при достижении ремиссии. (табл. 203)

**ОЛЛ.** Основой химиотерапии на этапе индукции ремиссии является комбинация L-аспарагиназы, кортикостероидов (преднизолон или дексаметазон), винкристина, антрациклиновых антибиотиков в виде различных схем-«пролонг» или «блоков». Согласно данным крупных рандомизированных исследований, разные схемы дают примерно 85–95% первичных ремиссий.

Таблица 203

## Программа GALGB химиотерапии острых лимфобластных лейкозов

Курс	Препараты
Курс I: Индукция (4 нед)	Циклофосфамид 1200 мг/м <sup>2</sup> в/в, 1-й день
	Даунорубомицин 45 мг/м <sup>2</sup> в/в, 1, 2, 3-й дни
	Винкристин 1,5 мг/м <sup>2</sup> в/в, 1, 8, 15, 22-й дни
	Преднизолон 60 мг/м <sup>2</sup> внутрь, 1–21-й дни
	L-аспарагиназа 6000 ЕД/м <sup>2</sup> подкожно, 5, 8, 11, 15, 18, 22-й дни
Курс II: Ранняя интенсификация (4 нед, повторить 1 раз)	Метотрексат 0,2 мг/кг эндолумбально, 1-й день
	Циклофосфамид 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в, 1-й день
	6-меркаптопурин 60 мг/м <sup>2</sup> внутрь, 1–14-й день
	Цитарабин 75 мг/м <sup>2</sup> подкожно, 1–4-й, 8–11-й дни
	Винкристин 1,5 мг/м <sup>2</sup> в/в, 15, 22-й дни
	L-аспарагиназа 6000 ЕД/м <sup>2</sup> подкожно, 15, 18, 22, 25-й дни
Курс III: Профилактика нейролейкемии и межкурсовая поддерживающая терапия (12 нед)	Облучение головы 24 Гр, 1–12-й дни
	Метотрексат 0,2 мг/кг эндолумбально, 1, 8, 15, 22, 29-й дни
	6-меркаптопурин 60 мг/м <sup>2</sup> внутрь, 1–70-й день
	Метотрексат 20 мг/м <sup>2</sup> внутрь, 36, 43, 50, 57, 64-й дни
Курс IV: Поздняя интенсификация (8 нед)	Доксорубомицин 30 мг/м <sup>2</sup> в/в, 1, 8, 15-й дни
	Винкристин 1,5 мг/м <sup>2</sup> в/в, 1, 8, 15-й дни
	Дексаметазон 10 мг/м <sup>2</sup> внутрь 1–14-й дни
	Циклофосфамид 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в, 29-й день
	6-тиогуанин 60 мг/м <sup>2</sup> внутрь, 29–42-й дни
	Цитарабин 75 мг/м <sup>2</sup> подкожно, 29–32-й, 36–39-й дни
Курс V: Длительная поддерживающая терапия (до 24 мес от момента установления диагноза и начала лечения)	Винкристин 1,5 мг/м <sup>2</sup> в/в, 1-й день каждой 4-й недели
	Преднизолон 60 мг/м <sup>2</sup> внутрь, 1–5-й дни каждой 4-й недели
	6-меркаптопурин 60 мг/м <sup>2</sup> внутрь, 1–28-й дни
	Метотрексат 20 мг/м <sup>2</sup> внутрь, 1, 8, 15, 22-й дни

В качестве примера приводим программу GALGB (США), рассчитанную на терапию без учета иммунофенотипа лимфобластных клеток и групп риска, хотя «золотым стандартом» лечения больных ОЛЛ являются программы немецких гематологов ВФМ, учитывающие эти обстоятельства и хорошо известные детским онкогематологам нашей страны.

**ОнЛЛ.** Программа лечения, предложенная проф. Г. А. Шеллонгом в ОМЛ-БФМ-87, включает:

*Индукция ремиссии* — цитозар (цитозин-арабинозид) внутривенно в течение 48 ч, в дозе  $100 \text{ мг/м}^2$  в сутки, с утра 1-го дня до утра 3-го дня и далее 12-кратное введение цитозара в дозе  $100 \text{ мг/м}^2$  в течение 30 мин, с утра 3-го дня до вечера 8-го дня; даунорубомицин внутривенно в течение 30 мин, в дозе  $30 \text{ мг/м}^2$  каждые 12 ч, дни 3–5-й; вепезид внутривенно в течение 1 ч утром в дозе  $150 \text{ мг/м}^2$ , дни 6–8-й; эндолюмбально цитозар в 1-й день (до 1 года —  $20 \text{ мг}$ ; 1–2 года —  $26 \text{ мг}$ ; 2–3 года —  $34 \text{ мг}$ ; старше 3 лет —  $40 \text{ мг}$ ). На 15-й день выполняют стерильную пункцию и при резком угнетении гемопоэза (бластов менее 5%) лечение прекращают до восстановления гемопоэза.

*Консолидация* — преднизолон внутрь ежедневно в дозе  $40 \text{ мг/м}^2$  с 1-го по 28-й день с последующей отменой в течение 9 дней; 6-тиогуанин внутрь  $60 \text{ мг/м}^2$ , 1–28-й дни; винкристин внутривенно струйно в дозе  $1,5 \text{ мг/м}^2$  в 1-й, 8-й, 15–22-й дни; адриамицин внутривенно в течение ч в дозе  $30 \text{ мг/м}^2$  в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни; цитозар внутривенно струйно  $75 \text{ мг/м}^2$  в 3–6-й, 10–13-й, 17–20-й, 24–27-й дни; цитозар эндолюмбально в возрастных дозировках в 1-й, 15-й дни. Это I фаза консолидации и после короткого (несколько дней) перерыва начинается фаза II — 6-тиогуанин в дозе  $60 \text{ мг/м}^2$  внутрь ежедневно с 29-го по 43-й дни; цитозар внутривенно струйно  $75 \text{ мг/м}^2$  в дни 31–41-й; циклофосфан внутривенно капельно в течение 1 ч в дозе  $200 \text{ мг/м}^2$  в дни 29–43-й; цитозар в возрастных дозировках эндолюмбально на 29-й и 43-й день. Интенсификация I и II включает 3-часовое введение цитозара в дозе  $3 \text{ г/м}^2$  каждые 12 ч с утра 1-го дня до вечера 3-го дня; вепезид внутривенно в течение 1 ч  $125 \text{ мг/м}^2$  в сутки, за 1 ч до введения цитозара в дни 2–5-й.

*Поддерживающая терапия* начинается после окончания блока интенсификации II и включает: 6-тиогуанин —  $40 \text{ мг/м}^2$  внутрь ежедневно, цитозар —  $40 \text{ мг/м}^2$  подкожно каждые 4 нед в течение 4 дней подряд (при числе лейкоцитов более 2000 в мкл — 100% дозы, от 1000 до 2000 в мкл — 50% дозы, а при менее 1000 в мкл — не назначают). В этот период рассматривают вопрос о трансплантации костного мозга.

*Промиелоцитарный миелоидный лейкоз в настоящее время может быть излечен назначением all-транс-ретиноевой кислоты*, что способствует созреванию бластных клеток. Конечно, это возможно лишь после выведения больного из кризиса ДВС-синдрома (переливания свежезамороженной плазмы и далее низкомолекулярного гепарина, лекаферез, плазмаферез, инфузионная терапия и др.). Это огромное достижение лейкологии 90-х годов. Ремиссия при использовании лишь производных трансретиноевой кислоты (АТРА; в России используют препарат Веса-

ноид) в дозе  $45 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$  длится около 3,5 мес. Если на момент начала терапии количество лейкоцитов у больного  $> 5 \times 10^9/\text{л}$ , то параллельно с АТРА проводят программу «7 + 3» — 7-дневный курс цитозара ( $100 \text{ мг/м}^2$  2 раза в сутки в/в) и 3-дневный курс даунорубомицина ( $60 \text{ мг/м}^2$  в/в). После достижения ремиссии применяют 2 курса консолидации ремиссии, а затем в течение 2 лет проводят терапию 6-меркаптопурин + метотрексат (как при острых лимфобластных лейкозах) с курсами АТРА ( $45 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ ) 15 дней каждые 3 мес.

*Осложнения цитостатической терапии* можно разделить на специфические и неспецифические. Некоторые цитостатические препараты вызывают характерные осложнения: винкристин — нейротоксичность (невриты, параличи, атаксия, слепота), синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, алопецию; рубомицин — кардиотоксичность (кардиомиопатия — тахикардия, трофические изменения ЭКГ, одышка, падение артериального давления); аспарагиназа — аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, поражения печени (липидоз), поджелудочной железы, в том числе кетоацидоз; циклофосфан — геморрагический цистит, токсический гепатит, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

*Неспецифические осложнения* цитостатической терапии могут быть инфекционные и неинфекционные. Неинфекционные осложнения объединяют термином цитостатическая болезнь. Важнейшими признаками ее являются угнетение нормального кроветворения (тяжелые гранулоцитопении, тромбоцитопении и анемии), поражения желудочно-кишечного тракта (стоматит, вызванный как цитостатиком, так и грибами, вирусами, бактериями), цитотоксическая энтеропатия (с преобладанием явлений энтерита или колита), поражения печени (токсико-аллергический гепатит, гепатодистрофия), сердца (кардиомиопатия), легких (цитостатическая пневмопатия, пневмоцистная пневмония), почек (интерстициальные поражения, обтурация канальцев мочевой кислотой), нервной системы (энцефалопатия, проявляющаяся в виде синдрома апатии, возможно также развитие отека мозга), повышенный риск развития злокачественных опухолей.

Для профилактики *синдрома лизиса опухоли* в момент начала интенсивной цитостатической терапии проводят жидкостную терапию (суточный объем водной нагрузки с учетом выпиваемой жидкости достигает полутора возрастных потребностей) в сочетании с аллопуринолом (суточная доза  $10 \text{ мг/кг}$ , разделенная на три приема внутрь) и назначением бикарбоната натрия, ибо мочевая кислота лучше растворяется в щелочной среде.

Отдаленными *последствиями облучения черепа* могут быть трудности в учебе, эндокринопатии, включая гипотиреоз, задержку роста, а облучения

яичек — нефертильность, которая может потребовать в перспективе даже назначения тестостерона.

*Симптоматическая терапия.* Гемотрансфузии применяют при агранулоцитозе, сочетающемся с тромбоцитопенией. В этих случаях кровь переливают ежедневно. Оптимально подбирать донора по антигенной системе HLA.

Детям с анемией и Hb менее 70 г/л переливают эритроцитную массу (приблизительно 4 мл на 1 кг массы тела). При глубокой тромбоцитопении (менее  $10 \times 10^9$ /л) и наличии геморрагического синдрома переливают тромбоцитную массу. Детям с промиелоцитарным лейкозом, учитывая их склонность к ДВС-синдрому, вместе с цитостатической терапией назначают переливания свежезамороженной плазмы, гепарин (200 ЕД/кг в сутки, разделенные на 4 инъекции; по показаниям дозу увеличивают). Детям с глубокой гранулоцитопенией и наличием септических осложнений переливают лейкоцитную массу (вливают  $10^{10}$  лейкоцитов). Донора подбирают по антигенам HLA. Опасность переливания лейкоцитной массы (как и вообще цельной крови) — развитие реакции «трансплантат против хозяина». В связи с этим мешок с лейкоцитной массой перед введением ребенку рекомендуют облучать дозой 1500 рад.

*Инфекционные осложнения* типичны для больных ОЛ. Оптимально в стационаре следует помещать детей в отдельные боксы или палаты при строжайшем соблюдении правил асептики и антисептики. Любое повышение температуры тела рассматривают как признак инфекции. Антибиотики до выделения возбудителя назначают исходя из установленного фактора широкого распространения у больных условно-патогенной флоры. Профилактическое назначение системных антибиотиков не рекомендуют.

*Терапия больных с МДС* может быть *поддерживающей* (переливания эритроцитной массы при анемии, тромбоцитной массы при тромбоцитопении, применение хелатов у больных, получивших многочисленные трансфузии эритроцитной массы), *низкой интенсивности* (разные комбинации — рекомбинантный эритропоэтин при анемиях, гранулоцитарные колониестимулирующий факторы при нейтропениях, ИЛ-11 и даназол при тромбоцитопении; иммуносупрессивная терапия антитимоцитарным или антилимфоцитарным глобулинами, циклоспорином А, талидомидом; а также дополнительное назначение к различным схемам пентоксифиллина, 5-азацитидина и др.), *высокоинтенсивной* (трансплантация костного мозга, стволовых клеток, сочетания иммуносупрессивных препаратов).

*Новые методы лечения больных ОЛ*, прежде всего, касаются различных аспектов трансплантации костного мозга, что особенно важно для больных ОнЛЛ, у которых часто в процессе лечения возникает аплазия костного мозга. Трансплантируют аллогенный костный мозг с удаленными



Т-лимфоцитами или очищенный аутологичный костный мозг. Аллогенный костный мозг, совместимый по основным HLA-антигенам, пересаживают сразу по достижении первой ремиссии. Аутогенный костный мозг больного забирают сразу по достижении ремиссии, обрабатывают его моноклональными антителами с иммуноцитотоксинами (например, с рицином) и фармакологическими препаратами (например, гидропероксициклофосфамидом) и вводят больному.

Разрабатывают методы сочетания химиотерапии и трансплантаций костного мозга или стволовых кроветворных клеток с предварительным введением колониестимулирующих факторов — гранулоцитарного (Г-КСФ) или грануломакрофагального (ГМ-КСФ). ГМ-КСФ, введенный за два дня до начала химиотерапии и далее вводимый в момент ее проведения, способствует увеличению числа и длительности ремиссий при ОЛЛ. Г-КСФ и ГМ-КСФ эффективны и при цитостатической болезни, агранулоцитозе. Самой сложной задачей при трансплантации костного мозга (ТКМ) остается поиск HLA-совместимого донора (наиболее рационален донор-сибс, то есть брат-сестра больного). В конце прошлого (XX) века было доказана целесообразность трансплантации вместо костного мозга стволовых кроветворных клеток (СКК). В среднем в костном мозге содержится 1 СКК на  $10^5$  клеток. Из одной СКК образуется около 1000 клеток-предшественниц и  $10^6$  зрелых клеток [Новик А. А. и Богданов А. Н., 2001]. Разработаны методы получения СКК из костного мозга и периферической крови. Наибольшее количество стволовых клеток в костном мозге находится у плода, а в периферической крови человека имеется при рождении. Количество СКК, полученное из плацентарной крови при рождении — достаточно для трансплантации ребенку до 40 кг. Поэтому в настоящее время нередко случаи запланированной беременности для помощи в источнике СКК для старшего ребенка в семье, которому необходима ТКМ.

Согласно А. А. Новик и А. Н. Богданову (2001), ТКМ и ТСКК существенно улучшает прогноз при лечении лейкозов, особенно ОМЛ и ХМЛ (табл. 204). Согласно данным этих же авторов, в мире ежегодно производят около 50 000 ТКМ и ТСКК.

Разрабатываются и иммунологические методы лечения: введение  $\alpha$ -интерферона (эффективно лишь при волосато-клеточном ОЛ), интерлейкина-2, вакцинация VCG (по схеме!).

*Диета* больным острым лейкозом необходима высококалорийная с полноторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами (стол 10а). При назначении глюкокортикоидов рацион обогащают продуктами, содержащими много солей калия и кальция.

Деонтологические аспекты очень важны при ведении ребенка, больного ОЛ, и беседах с его родителями. При ребенке никогда не следует называть диагноз. Учитывая психологическую и физическую травматичность современных схем лечения, важно подготовить ребенка и родителей к тем или иным процедурам.

Таблица 204

### Пятилетняя безрецидивная выживаемость после ТКМ и ТСКК при ОМЛ (Новик А. А. и Богданов А. Н., 2001)

Аллогенная ТКМ от родственного HLA-совместимого донора	
Время проведения ТКМ	Выживаемость
Первая полная ремиссия	50–60%
Вторая ремиссия	20–30%
Первично рефрактерный ОМЛ	10–20%
Аутологичная ТКМ и ТСКК	
Время проведения ТКМ	Выживаемость
Первая полная ремиссия	40–50%
Вторая ремиссия	20–30%
Аллогенная ТКМ от неродственного HLA-совместимого донора	
Время проведения ТКМ	Выживаемость
Первая полная ремиссия при наличии неблагоприятных прогностических факторов, например t (9;22)	30–40%

Родителям следует сообщить диагноз, как только он станет бесспорным, но одновременно вселять в них оптимизм, разъяснив возможности современной терапии. Необходимо быть очень внимательным к родителям, их вопросам, просьбам. Режим больного определяется его состоянием и гематологическими данными.

### Диспансерное наблюдение

Осуществляется гематологом специализированного центра и участковым педиатром. Учитывая, что больной практически все время получает цитостатическую терапию, необходимо не реже 1 раза в 2 нед делать анализ крови. При поддерживающей терапии цитостатики вводят один раз в неделю, перед этим необходимо подсчитать число лейкоцитов, так как если их менее 1000 в 1 мкл ( $1 \times 10^9/\text{л}$ ), то препараты не применяют. Дают медикаменты, способствующие увеличению количества лейкоцитов (экстракт элеутерококка по 1 капле на год жизни 2 раза в день, нуклеинат натрия, дибазол, пентоксил, метацил), и лишь при увеличении числа лейкоцитов более

$1,5 \times 10^9$ /л возобновляют цитостатическую терапию. Миелограмму делают перед и после каждого курса реиндукции, которые проводят в стационаре.

Нежелательно изменение климатических условий. Ребенка освобождают от профилактических прививок, занятий физкультурой. Его необходимо оберегать от физических нагрузок, психических травм, охлаждения, случайных инфекций. Занятия по школьной программе не противопоказаны, но лучше заниматься дома, так как в школе, особенно в зимне-весенний период, часты ОРЗ среди детей.

### Прогноз

К сожалению, по клинике в момент постановки диагноза ОЛ не всегда можно с уверенностью говорить о прогнозе. Среди больных ОЛЛ выделяют группу детей стандартного риска с благоприятным, как правило, прогнозом и группу больных высокого риска (чаще всего с неблагоприятным прогнозом) — табл. 205.

Таблица 205

### Прогностические факторы, влияющие на исход терапии ОЛЛ у детей (Чернов В.М., 2004)

Фактор риска	Благоприятный	Неблагоприятный
Возраст	Старше 1 года и младше 9 лет	Первый год жизни и старше 9 лет
Пол	Женский	Мужской
Лейкоцитоз при диагностике ОЛЛ	Менее 50 тыс. в 1 мкл	Более или равно 50 тыс. в 1 мкл
ДНК-индекс <sup>*</sup>	Больше 1,16	Меньше или равно 1,16
Количество хромосом в бластах	Более 50	Меньше 45, особенно 24–38
Ответ на 8-й день лечения	Нет бластов в крови	Есть бласты в крови
ЦНС-статус	ЦНС1*	ЦНС2** или ЦНС3***
Цитогенетика	Трисомии 4 и 10	t(4;11), t(9;22), t(1;19)
Молекулярная генетика	TEL/AML1 – результат транслокации (t) t(12;21)	Реарранжировка MLL
Имунофенотип	В-предшественники	T-клеточный

*Примечания:* ДНК-индекс<sup>\*</sup> – соотношение количества ДНК в лейкемических клетках и в клетках с нормальным диплоидным кариотипом, указывает на полиплоидию.

\* Отсутствие бластных клеток в ликворе.

\*\* Бластные клетки в ликворе при отсутствии цитоза (менее 5 клеток в микролитре).

\*\*\* Бластные клетки в ликворе и цитоз в ликворе 5 клеток и более в микролитре.

Таким образом, наилучший прогноз при ОЛЛ у больных группы стандартного риска с отсутствием маркеров В- и Т-клеток на лимфобластах, но имеющих ОЛЛа (общий антиген для ОЛЛ). Вообще у 95% всех детей с ОЛЛ достигают ремиссии к концу первого месяца терапии. У 75–95% больных с 0-клеточным вариантом и ОЛЛа-положительных при рациональной терапии ремиссия длится 5 лет, при отсутствии ОЛЛа ремиссия такой длительности бывает лишь у 60%, а при пре-В и В-вариантах, Т-клеточном ОЛЛ переживают 5 лет лишь 40–50% больных. Примерно такой же процент 5-летнего выживания при ОнЛЛ. При этом, чем более зрелые клетки выявляют при ОнЛЛ, тем хуже прогноз. В настоящее время по данным мировой литературы вероятность излечения ОЛЛ составляет, по крайней мере, 50–70%, ОМЛ – 15–30%. Вероятность излечения меньшая при обнаружении у больного любых видов транслокаций (табл. 206).

Таблица 206

### Прогностические факторы при ОЛЛ у детей (Миллер Д. Р., 1990)

Положительные факторы	Отрицательные факторы
1. Первичный ОМЛ	1. Вторичный ОМЛ (после МДС или цитостатической терапии)
2. М2, М3 и М4 варианты ОМЛ	2. М0, М1, М5, М6 и М7 варианты ОМЛ
3. Нормальный кариотип или цитогенетические аномалии: t(8;21); t(15;17); inv16; del(16q)	3. Цитогенетическое аномалии t(9;22); del(5q); -5; -7; del(7q); аномалия 12p, трисомия 8
4. Возраст менее 45 лет	4. Возраст менее 2 или более 60 лет
5. Отсутствие нейрорлейкоза	5. Наличие нейрорлейкоза
6. Менее 25 г 10 <sup>9</sup> /л лейкоцитов при постановке диагноза	6. Более 100 г 10 <sup>9</sup> /л лейкоцитов при постановке диагноза

Безусловно, прогноз очень зависит и от активности поддерживающей и противорецидивной терапии; качества диспансерного наблюдения и применяемых химиопрепаратов; возможностей подбора донора, совместимого по HLA, для пересадок костного мозга или обработки и хранения собственного костного мозга больного, полученного в ремиссию; наслаивающихся инфекционных осложнений; индивидуальной чувствительности больного к побочным эффектам применяемых химиопрепаратов, наличия у него гена множественной резистентности к лекарствам (mdr-ген).

Обычно рецидивы ОЛ наступают в первые 2 года после достижения первой ремиссии. Считают, что если первая ремиссия продолжается у девочек 2 года и у мальчиков 3 года, то можно ставить вопрос о прекращении терапии. При этом проводят цитогенетические и другие методы исследования (поиски онкогенов, клеток с маркерами АЛЛа и др.). Специфические

поломки хромосом, онкогены в настоящее время выявляют сравнительно дешевым и нетрудоемким способом, с помощью полимеразной цепной реакции. На фоне поддерживающего лечения или после его окончания возможно появление других опухолевых заболеваний — В-клеточной лимфомы и др. Описаны случаи рецидива ОЛЛ через 4 и даже 9 лет после отмены терапии, то есть говорить о выздоровлении ребенка, перенесшего ОЛЛ, даже после окончания специфической терапии следует очень осторожно.

## Хронический миелолейкоз (ХМЛ)

Заболеваемость ХМЛ составляет в год 0,12 на 100 000 детей, то есть ХМЛ составляет 3% от всех лейкозов у детей.

**Ювенильный тип** обычно появляется у детей до 2–3 лет и характеризуется сочетанием анемического (бледность, слабость, потеря аппетита и др.), геморрагического, интоксикационного (фебрилитет, боли в костях и др.), пролиферативного (выраженная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия) синдромов. В анамнезе, а нередко и при поступлении в клинику отмечают ксантомные и экзематозные высыпания (чаще на лице). При анализе крови обнаруживают разной степени выраженности анемию (с тенденцией к макроцитозу), тромбоцитопению, увеличение СОЭ и лейкоцитоз с резким сдвигом вплоть до миелобластов (от 2 до 50% и более) с наличием всех переходных форм (промиелоциты, миелоциты, юные, палочкоядерные), выраженный моноцитоз. Лейкоцитоз обычно составляет от 25 до  $80 \times 10^9$ /л. В костном мозге — повышенная клеточность, угнетение мегакариоцитарного ростка; процент бластных клеток невелик и соответствует таковому в периферической крови, но все они с признаками анаплазии (диссоциация созревания ядра и цитоплазмы, вакуолизация цитоплазмы, складчатость структуры хроматина и др.). Цитохимические реакции положительные на липиды и пероксидазу в бластных клетках; активность щелочной фосфатазы снижена (так же как и в нейтрофилах, что является одним из аргументов при дифференциации от лейкомоидных реакций при инфекциях, когда активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах повышена). Характерными лабораторными признаками при ювенильной форме являются также отсутствие Ph<sup>1</sup>-хромосомы в культуре клеток костного мозга, высокий уровень фетального гемоглобина (30–70%), что отличает эту форму от взрослого типа миелоидного лейкоза у детей. В культуре клеток крови рост моноцитарных колоний. У 55% детей выявляют отсутствие одной из 7-й пары хромосом.

**Взрослый тип ХМЛ** иногда диагностируют при плановых осмотрах, при анализах крови у детей школьного возраста, то есть болезнь развивается постепенно. Взрослый тип ХМЛ встречается вдвое чаще, чем ювениль-

ный тип ХМЛ. Считают, что примерно 40% больных ХМЛ в момент постановки диагноза не имеют никаких клинических симптомов, и у них диагноз ставят лишь гематологически. У 20% больных наблюдается гепатоспленомегалия, у 54% — только спленомегалия. Иногда ХМЛ начинается с потери массы тела, слабости, лихорадки, ознобов. Различают три фазы ХМЛ:

- 1) медленная, хроническая (длится около 3 лет);
- 2) акселерации (длится около 1–1,5 лет), но при соответствующем лечении заболевание можно вернуть в хроническую фазу;
- 3) финальная (терминальное обострение, фаза быстрой акселерации, продолжающаяся 3–6 мес и обычно заканчивающаяся смертью).

В период акселерации развернутой клинико-гематологической картины заболевания обычно отмечают общее недомогание, повышенную утомляемость, слабость, увеличенный живот, боли в левом подреберье, болезненность при постукивании по костям. Селезенка обычно очень больших размеров (рис. 102).

Гепатомегалия менее выражена. Лимфаденопатия обычно минимальна. При анализе крови находят умеренную анемию, нормальное или повышенное количество тромбоцитов и гиперлейкоцитоз (обычно более  $100 \times 10^9/\text{л}$ ). В лейкоцитарной формуле доминируют промиелоциты, миелоциты, но есть как миелобласты (около 5–10%), так и метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные формы, то есть отсутствует лейкоэмическое зияние. Много форм эозинофильного и базофильного ряда, лимфопения, СОЭ увеличена.

В костном мозге на фоне повышенной клеточности отмечается незначительное повышение бластных элементов, выраженная метамиелоцитарная и миелоцитарная реакции. При кариотипировании у 95% больных обнаруживают дополнительную маленькую хромосому в группе 22-й пары — так называемая филадельфийская хромосома (Ph1-хромосома) — результат сбалансированной транслокации материала между 9-й и 22-й хромосомами  $t(9; 22)(q34; q11)$ . При этой транслокации происходит перенос про-



Рис. 102. Спленомегалия у больной хроническим миелолейкозом.

тоонкогена, называемого *c-abl*, из обычного положения на хромосоме 9 в новое место на 22-й хромосоме, называемое *bcr*. В результате образуется новый химерный ген *bcr/abl*, что приводит к повышенной активности фермента тирозинкиназы, которая и стимулирует опухолевый клон. В эксперименте доказано, что именно этот ген и вызывает развитие ХМЛ. Ph1-хромосому обнаруживают у 5% детей с ОЛЛ и 2% с ОМЛ.

Уровень фетального гемоглобина нормальный (2%) или несколько повышен (до 7–8%). При обеих формах ХМЛ в сыворотке крови значительно повышено содержание витамина  $B_{12}$ .

**Терминальное обострение ХМЛ** протекает по типу острого бластного криза с геморрагическим синдромом и интоксикацией: серо-землистой окраской кожи, генерализованной лимфаденопатией, поражением костей, гипертермией, не всегда связанной с инфекцией. Согласно А. Г. Румянцеву, бластный криз у детей с ХМЛ протекает у 54% по типу миелобластного, у 26,5% больных — по типу лимфобластного, у 8,5% — смешанного.

## Лечение

Принципы диеты и режима, организации помощи больным те же, что и при остром лейкозе.

Спленэктомия не показана. При бластных кризах лечение проводят по программам терапии острого миелоидного лейкоза. Вместе с тем установлено, что в 30% случаев при бластном кризе обнаруживают ТdT-положительные бласты. В этих случаях сочетание преднизолона (60 мг/м<sup>2</sup> внутрь ежедневно) и винкристина (1,5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно еженедельно) приводит за 4–5 нед к ремиссии.

Рациональной считают следующую схему:

- литалир (гидроксикарбамид, гидреа) назначают в дозе 50 мг/кг в сутки за два приема (в капсулах) до снижения количества лейкоцитов в крови до уровня 10 тыс. в 1 мкл, после чего подбирают индивидуальную поддерживающую дозу для больного с целью удержания количества лейкоцитов на уровне около 5000 в 1 мкл. Параллельно со снижением количества лейкоцитов в крови на фоне приема литалира уменьшаются и размеры селезенки;
- интерферон (интрон  $\alpha$ ) назначают в дозе 3–5 млн/м<sup>2</sup> в сутки внутримышечно. Лечение интерфероном 6 мес, но оно может быть продолжено и далее. При этом на фоне лечения интроном получают ремиссию у 80% больных ХМЛ (у 25% она продолжается более 5 лет). Введение интрона может вызвать лихорадку, озноб и другие гриппоподобные явления: тахикардию, боли в животе, суставах, тошноту,

рвоту. В этих случаях лечение временно отменяют. Схему лечения интроном ХМЛ еще отработывают. В частности, отработывают схемы комбинации лечения: ИНФ- $\alpha$  (интрон) с гидроксимочевинной, трансретиноевой кислотой (АТРА), цитозин-арабинозидом (Ага-С), гливекком. По мнению разных гематологических центров, такие комбинации повышают частоту клинико-гематологического и цитогенетического ответа.

*Трансплантация костного мозга* — эффективный способ лечения ХМЛ как взрослой, так и юношеской формы, но на ранних стадиях болезни или медикаментозной клинико-лабораторной ремиссии.

Ювенильный вариант гораздо более устойчив к терапии, и схема его лечения не отработана. Назначают лечение по схемам острого миелобластного лейкоза. Поддерживающая терапия при наступлении ремиссии та же, что и при остром лейкозе.

*Симптоматическое лечение* то же, что и при остром лейкозе.

Эффективность лечения оценивают как *гематологическую ремиссию* при нормализации количества лейкоцитов и тромбоцитов, лейкоцитарной формулы и исчезновении всех признаков болезни и как *цитогенетический ответ или ремиссию* при анализе не менее 20 метафаз (полную — исчезновение клеток с Ph-хромосомой; частичную — 5–34% клеток с Ph-хромосомой).

## Прогноз

Прогноз при ювенильном типе неблагоприятный — больные умирают в первый год лечения. При взрослом типе длительность болезни составляет несколько лет. Некоторые больные живут 10 лет и более. После успешной трансплантации костного мозга при обеих формах ХМЛ возможно выздоровление.

## ГИСТИОЦИТОЗЫ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА (ГКЛ)

ГКЛ — группа конституционально обусловленных заболеваний неясной этиологии с выраженной пролиферацией клеток моноцитарно-макрофагальной системы и клеток дендритной системы в различных органах и тканях.

## Частота

Частота ГКЛ составляет примерно 1 случай в год на 100 тыс. детского населения в возрасте до 1 года и 2 больных в год на 1 млн детей в возрасте до 15 лет [Миллер Д. Р., 1990].



## Классификация

Согласно рекомендациям Международной группы экспертов по ГКЛ (1987) следует различать следующие формы (табл. 207).

Гистиоцитозы X — группа заболеваний (в настоящее время по инициативе С. Nezelof (1973) их называют Лангергансовоклеточный гистиоцитоз — ЛКГ или гистиоцитоз из клеток Лангерганса), общим патогенетическим звеном которых является клональная реактивная пролиферация клеток с фенотипом эпидермальных клеток Лангерганса (отростчатых клеток),

*Таблица 207*

### Классификация гистиоцитозов

Классы ДГ	I	II	III
Тип клеток	Клетки Р. Лангерганса (дендритные)	Мононуклеарные фагоциты-макрофаги	Злокачественные клетки моноцитарно-макрофагальной системы
Нормальные функции клеток	Представление антигена	Переработка антигена, фагоцитоз	—
Диагностические признаки (критерии)	CD1-гликопротеин и S-100-нейропротеин +, гранулы Бирбека при электронной микроскопии макрофагов очага поражения	Отсутствие гранул Бирбека и CD1-гликопротеина и S-100-нейропротеина, положительная окраска на неспецифическую эстеразу	Признаки злокачественности
Болезни	Лангергансовоклеточные гистиоцитозы (гистиоцитозы X)	Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ассоциированный с инфекциями Ювенильная ксантогранулема Ретикулогистиоцитоза Синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией	Острый монобластный лейкоз Истинные гистиоцитарные лимфомы и саркомы

имеющих гранулы Бирбека при электронной микроскопии или CD1-гликопротеин и S-100-нейропротеин при исследовании с помощью моноклональных антител. Вторично в вакуолях цитоплазмы клеток наблюдается накопление продуктов нарушенного обмена липидов, холестерина, придающих узелкам пролиферации желтый цвет, что и дало название для одного из вариантов болезни — ксантоматоз. Клетки Лангерганса происходят из костного мозга и длительность их пребывания в коже составляет около 3 нед, являются антиген-презентирующими клетками эпидермиса, продуцируют интерлейкин-1, индуцируя Т-клеточную активацию, отторжение транспланта-

та; опосредуют иммунный ответ при атопическом дерматите, несут на своей поверхности С3- и Fc IgG-рецепторы, HLA-DR и CD1.

В XX веке различали три формы течения ЛКГ: болезнь Абта—Леттерера—Сиве, болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена (ксантоматоз), эозинофильная гранулема (болезнь Таратынова), которые отличаются по клинической картине и прогнозу, но описаны взаимные переходы эозинофильной гранулемы в болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена, а затем в болезнь Абта—Леттерера—Сиве. Согласно предложению Международного общества гистиоцитологов, выделяют следующие формы ЛКГ:

*Поражение одной системы:*

- одиночные очаги: одиночные костные очаги, изолированное поражение кожи, одиночный лимфатический узел;
- множественные очаги: множественные костные очаги, множественное поражение лимфатических узлов.

*Мультисистемный процесс:* множественное поражение органов с нарушением их функций или без него. «Органами риска» являются: печень, легкие, кровеносная система, селезенка.

### **Этиология и патогенез**

Этиология и патогенез ЛКГ пока не ясны. Болезнь не контагиозна; после введения материала из очагов поражения животным никаких патологических изменений у них не обнаружено. Маловероятно, что это опухоль, так как возможна спонтанная резорбция очагов поражения; более того, она типична при поражении лишь костей и длительном течении. Наиболее убедительным представляется мнение, что ЛКГ — иммунопатологический процесс с последующим цитокинопосредованным ЛКГ. Действительно, у ряда больных отмечен дефицит Т-супрессоров (CD8-лимфоциты), кортикальная атрофия в лимфатических узлах, дисплазия тимуса. У таких больных, наблюдавшихся Д. Р. Миллером (10 из 17 с ксантоматозом), достигнута полная ремиссия при лечении гормонами тимуса. При болезни Абта—Леттерера—Сиве у детей имеется глубокий комбинированный иммунодефицит с более значительным дефектом клеточного звена. В этих случаях помочь может лишь трансплантация костного мозга и иммуносупрессивная терапия.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз разделяют на первичный (семейный и спорадический) и вторичный или гемофагоцитарные синдромы, ассоциированные с инфекциями (преимущественно вирусными), опухолями, иммунодефицитами, иммуноопосредованными заболеваниями. Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз — аутомно-рецессивно наследуемое заболевание, связанное с локусами на хромосомах 9 (9q21.3–22,

FHL1) и 10 (10q21–22,FHL2), клинически проявляющееся обычно в течение первого года жизни и без лечения заканчивающееся летально.

Этиология и патогенез III класса ДГ — аналогичны лейкозам.

### **Клиническая картина**

**Болезнь Абта—Леттерера—Сиве** развивается в большинстве случаев в раннем возрасте, преимущественно на первом году жизни. Заболевание может начинаться исподволь, с вялости, анорексии, снижения прибавки массы тела, поражения кожи (себорейный дерматит) и слизистых оболочек, субфебрилитета, а также остро, с септической лихорадки. Для периода выраженных явлений болезни характерны:

- 1) периодическая лихорадка септического типа;
- 2) изменения на коже (помимо себорейного дерматита, наблюдаются розовые папулезные высыпания в области грудины, позвоночника, покрывающиеся желтоватыми корочками, пятнисто-мелкоточечные геморагии);
- 3) гепатоспленомегалия с генерализованным увеличением периферических лимфатических узлов;
- 4) интерстициальные поражения легких (милиарные очаги, образующие нежную сеть, распространяющуюся на оба легочных поля), иногда очаги деструкции;
- 5) неправильной формы деструктивные очаги в плоских костях, напоминающие при рентгенологическом исследовании географическую карту, а клинически проявляющиеся как припухлость черепа разной консистенции;
- 6) отиты, иногда мастоидиты, несахарное мочеизнурение, экзофтальм.

При анализе периферической крови отмечают тромбоцитопению, анемию, повышенную СОЭ, лейкоцитоз с увеличением количества нейтрофилов, плазматических и ретикулярных клеток. Очень часто наслаивается вторичная инфекция и может развиваться сепсис.

**Болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена** может возникнуть у детей любого возраста старше года. В типичных случаях наблюдают триаду симптомов: дефекты костей черепа, экзофтальм, несахарный диабет. Однако эта характерная триада симптомов развивается не в первые месяцы болезни и не у всех больных. Поражение костей черепа (клинически — мягкоэластическая припухлость, рентгенологически — причудливой формы очаги деструкции, напоминающие географическую карту) — наиболее постоянный

симптом. Наряду с этим у больного наблюдают в различных комбинациях следующие поражения:

- 1) аналогичные происходящим в черепе изменения в других плоских костях, позвоночнике;
- 2) экзофтальм (рис. 103) и периорбитальные поражения кожи;
- 3) несахарное мочеизнурение;
- 4) задержка роста, физического и полового развития;
- 5) гепатомегалия, лимфаденопатия, реже гепатоспленомегалия;
- 6) желтоватые ксантомные очаги на коже, сочетающиеся с геморрагиями;
- 7) папулезные и себорейные высыпания на коже головы, спины;
- 8) стоматиты, рецидивирующие отиты;
- 9) легочные инфильтраты.



Рис. 103. Экзофтальм у больного с ксантоматозом.

В периферической крови при морфологическом исследовании отмечают лейкоцитоз, повышенную СОЭ, иногда эозинофилию, тромбоцитопению.

**Эозинофильная гранулема (болезнь Таратынова)** диагностируется чаще у детей дошкольного и школьного возраста и характеризуется слабостью, повышенной утомляемостью, снижением аппетита, болями в костях (нередко после травмы), гнейсом, себорейным дерматитом. Поражаются плоские (череп, таз, ребра) и трубчатые (бедро, голень, плечо) кости, а также позвоночник. На рентгенограмме очаг деструкции имеет округлую, овальную, реже неправильную форму с полициклическим фестончатым контуром без окружающего склероза.

Иногда заболевание протекает бессимптомно, и очаг деструкции обнаруживают случайно, при рентгенологическом исследовании. При анализе периферической крови у больных находят увеличенную СОЭ, реже эозинофилию. Несмотря на то, что эозинофильная гранулема может самопроизвольно исчезнуть без лечения, у некоторых больных могут появиться несахарное мочеизнурение, экзофтальм, очаги деструкции в других костях, что сопровождается гепатомегалией, анемией, изменениями на коже. Наш опыт свидетельствует о возможности развития аутоиммунной гемолити-

ческой анемии у больных с эозинофильной гранулемой, причем это может быть одним из первых признаков заболевания.

**Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз** характеризуется:

- 1) лихорадкой в течение 7 дней и более;
- 2) сплено- и/или гепатомегалией с повышением уровня сывороточных трансаминаз и билирубина;
- 3) гипертриглицеринемией;
- 4) панцитопенией (нормоцитарная анемия с адекватным ретикулоцитозом, тромбоцитопения, нейтропения, но лимфоцитоз с повышением числа активированных Т-клеток);
- 5) гиперцитокинемией (ФНО- $\beta$ , ИФ $\gamma$ , ИЛ-6);
- 6) гипофибриногенемией и нередким развитием ДВС-синдрома;
- 7) транзиторной эритематозно-папулезной сыпью в момент лихорадки;
- 8) симптомами поражения ЦНС (признаки повышения внутричерепного давления, менингеальные симптомы, атаксия геми- и тетраплегии и др.);
- 9) повышением количества зрелых гистиоцитов в костном мозге свыше 3% при отсутствии признаков гипоплазии костномозгового кроветворения;
- 10) выраженным гемофагоцитозом гистиоцитов или в костном мозге, или в селезенке, или в лимфатических узлах.

### **Диагноз и дифференциальный диагноз**

Диагноз прежде всего основывают на характерных клинических, рентгенологических и гематологических данных. Для подтверждения диагноза гистиоцитозов целесообразно произвести миелограмму, биопсию кожи, лимфатического узла, пункцию пораженного участка кости черепа, биопсию очага деструкции кости. Для подтверждения диагноза выявляют гранулы Бирбека при электронной микроскопии, CD-гликопротеин в очагах поражения. Гистиоцитозы в зависимости от клинической картины заболевания дифференцируют от остеомиелита, костного туберкулеза, нейробластомы, первичных и метастатических опухолей мозга, остеокластической саркомы, фиброзной остеодистрофии, лимфогранулематоза, лейкоза, болезней Гоше, Ниманна—Пика, портальной гипертензии с внепеченочным блоком.

### **Лечение**

Зависит от течения болезни. При остро текущих формах с генерализованным поражением внутренних органов применяют винбластин с пред-

низолоном. Винбластин вводят внутривенно 1 раз в неделю в дозе  $6 \text{ мг/м}^2$ , преднизолон внутрь ежедневно по  $40 \text{ мг/м}^2$ . Длительность терапии определяется ее эффективностью, но обычный курс индукции ремиссии — 7 нед, и далее переходят на поддерживающую терапию в течение 1 года: 6-меркаптопурин  $50 \text{ мг/м}^2$  + преднизолон ( $40 \text{ мг/м}^2$ ) в 1–5-й дни недели и винбластин ( $6 \text{ мг/м}^2$ ) в 1-й день недели. При раннем выявлении резистентности к терапии вливания винбластина сочетают с введением вепезида (этопозида)  $150 \text{ мг/м}^2$ .

Предлагают схемы комбинированной терапии с применением дексаметазона, антилимфоцитарного глобулина, вепезида и циклоспорина. Некоторые авторы используют в лечении моноклональные антитела к CD1-антигену, циклоспорин А ИФ $\alpha$ , аналоги нуклеозидов, антитимоцитарный глобулин, талидомид.

При выявлении дефицита CD8-лимфоцитов показано лечение гормонами тимуса.

При эозинофильной гранулемы и болезни Хенда—Шюллера—Крисчена, протекающей лишь с поражением костей и/или несахарным диабетом, необходимости в таком массивном лечении, как правило, нет. В то же время, изолированное применение глюкокортикоидов при любых формах гистиоцитоза X считают неадекватной терапией.

При очаговых поражениях костей и на область турецкого седла при несахарном диабете применяют лучевую терапию. Несхарное мочеизнурение — показание к лечению адиурекрином или десмопрессином.

При ограниченных кожных поражениях применяют мази с глюкокортикоидами, дексаметазоном, мустаргеном или PUVA-терапия — ультрафиолетовое облучение (320–340 нм) в сочетании с фотосенсибилизатором псораленом, даваемым в дозе  $0,6 \text{ мг/кг}$  за 1–2 ч до УФ (сеансы 3 раза в неделю).

При первичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе максимальный эффект достигается при трансплантации аллогенного костного мозга или стволовых клеток. Разные авторы указывают на положительный эффект и достижение ремиссии у большинства больных при назначении 5-дневного курса антитимоцитарного глобулина с последующим — циклоспорина А, комбинированной терапии винбластином или этопозидом в сочетании с дексаметазоном, курсов вепезида, винбластина и преднизолонa. Лечение вторичных гемофагоцитарных лимфогистиоцитозов предусматривает применение этиотропной терапии.

В частности, при доказанных вирусных инфекциях используют специфические противовирусные препараты, иммуноглобулин внутривенно, для иммуномодуляции — рекомбинантные ИЛ-6, ИФ $\alpha$ , ИФ $\gamma$  иногда в комбинации с циклоспорином А, колониестимулирующими факторами (КСФ-Г).

## Прогноз

Определяется степенью генерализации процесса. Считают, что при отсутствии поражения внутренних органов даже при наличии генерализованного поражения костей прогноз благоприятный. При эозинофильной гранулеме прогноз, как правило, тоже благоприятный, а при болезни Абта—Леттерера—Сиве все же чаще неблагоприятный. Общий процент выздоровлений при всех формах гистиоцитоза X — 70%.

## ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ (ЛГМ)

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина, лимфома Ходжкина) — злокачественная лимфома, был впервые описан английским врачом Т. Ходжкином в 1832 г.

### Частота

ЛГМ составляет примерно 10% всех опухолевых заболеваний у детей. У мальчиков ЛГМ встречается примерно вдвое чаще, чем у девочек. Заболеваемость ЛГМ составляет примерно 1 случай в год на 100 000 детского населения. Обычно заболевают дети старше 4–5 лет.

### Этиология и патогенез

Причина ЛГМ неизвестна, хотя установлено наследственное предрасположение. Вирусная гипотеза основана на обнаружении ДНК вируса Эпштейна—Барр в очагах поражения и антител к этому вирусу в крови у 50% детей с ЛГМ. Однако большинство авторов считают это скорее маркером нарастающего иммунодефицитного состояния, характерного для ЛГМ, проявляющегося в прогрессирующем уменьшении абсолютного количества Т-лимфоцитов, угнетении их функциональной активности. Больные ЛГМ становятся высокочувствительными к вирусам, микробным и грибковым инфекциям.

В конечных стадиях ЛГМ у взрослых состояние больных и иммунный статус напоминают болезнь «трансплантат против хозяина». У детей угнетение Т-иммунитета бывает гораздо реже и менее глубокое.

Типичные маркеры ЛГМ — клетки Рид—Березовского—Штернберга и клетки Ходжкина имеют уницентрический (клональный) генез, хромосомные перестройки — анеуплоидию и другие, у них обнаруживают del(6q), 14q<sup>+</sup>, CD15 антиген и CD30 антиген, но не CD45 антиген. Клетки Ходжкина и Рид—Березовского—Штернберга в 80% случаев развиваются из зрелых, медленно пролиферирующих В-лимфоцитов зародышевого

центра фолликулов лимфоузлов, в 20% — являются производными Т-клеточной линии цитотоксических лимфоцитов (вероятно НК-клеток). Как полагают, опухолевые клетки могут быть результатом блока апоптоза В-лимфоцитов с аномальным генотипом и неспособных к экспрессии иммуноглобулинов. Термин «апоптоз» (от греческого «опадание листьев») означает генетически запрограммированную гибель клетки (в отличие от ее некроза). Ген р53 отправляет клетку в апоптоз, а ген bcl-2 (он является протоонкогеном) — останавливает апоптоз. Возможно, вирус Эпштейна—Барр и вызывает дисфункцию генов или медиаторов апоптоза (р53, bcl-2, МУС).

### Классификация

В 1989 г. Международный многопрофильный комитет модифицировал предшествующие классификации ЛГМ следующим образом (табл. 208).

Таблица 208

### Классификация лимфогранулематоза, принятая в Энн Арборе (1971)

Стадия	Признаки
I	Поражение лимфоузлов одной области или одной лимфоидной структуры (например, селезенки, тимуса, Вальдейерова кольца)
II	Поражение двух или более областей лимфоузлов по одну сторону диафрагмы; средостение — одна область поражения, латерально ограниченная лимфоузлами ворот легких; количество анатомических областей должно быть указано цифрой (например, II <sub>3</sub> )
III	Поражение лимфоузлов или лимфоидных структур по обе стороны диафрагмы (III <sub>1</sub> ); с поражением ворот печени и селезенки, целиакальных лимфоузлов или без него (III <sub>2</sub> ); с поражением парааортальных, подвздошных или мезентериальных лимфоузлов (III <sub>3</sub> )
IV	Поражение экстранодальных участков (кроме обозначенных в пункте E), наряду или без поражения лимфоузлов
	A — бессимптомное течение; B — лихорадка, проливные поты, потеря массы тела; X — массивное поражение: расширение средостения более чем на треть или размер лимфоузла более 10 см; E — вовлечение единичного экстранодального участка по протяженности или проксимально к известному нодальному участку; CS — клиническая стадия; PS — патогистологическая стадия; Локализация поражения в IV стадии обозначается символами: H — печень, M — костный мозг, O — кости; P — плевра, D — кожа, подкожная клетчатка

При верификации стадийности ЛГМ принимают во внимание результаты тщательного физикального исследования, рентгенологического обследования (рентгенограмма грудной клетки, компьютерная томография грудной клетки, живота и таза), полного клинического анализа крови, двусторонней трепанобиопсии, гистологического изучения биоптата лимфо-



узла, а по показаниям — лимфангиографии нижних конечностей, лапаротомии.

### **Гистологические варианты ЛГМ:**

1. *Нодулярный склероз* — наиболее распространенный вариант, встречается у 50% детей с ЛГМ, имеет хороший прогноз. При окраске гематоксилин-эозином обнаруживают эозинофильные коллагеновые волокна различной ширины, разделяющие лимфоузлы на отдельные голубоватые лимфоидные узелки (нодулы). При II степени склероза встречаются участки, обедненные лимфоцитами или с большим количеством клеток Рид—Березовского—Штернберга. Иногда обнаруживают очаги склероза. При первой стадии количество клеток Рид—Березовского—Штернберга невелико.
2. *Вариант с лимфоидным преобладанием* — пораженная ткань состоит из мелких лимфоцитов и гистиоцитов, имеющих CD15 CD45 антигены. Клетки Рид—Березовского—Штернберга встречаются редко. Прогноз — неплохой, если нет нодулярного варианта.
3. *Лимфоидное истощение* — вариант, при котором в биоптате выявляют очаги некрозов, много клеток Рид—Березовского—Штернберга и очень малое количество лимфоцитов. Обычно этот вариант связан с IV стадией ЛГМ с инфильтрацией костного мозга, истощающей лимфаденопатией.
4. *Смешанно-клеточный вариант* (второй по частоте встречаемости у детей с ЛГМ) характеризуется наличием большого количества типичных клеток Рид—Березовского—Штернберга, окруженных реактивными гистиоцитами, мелкими лимфоцитами, нейтрофилами, эозинофилами, плазматическими клетками и мелкими очагами некроза. Заболевание может протекать как фокальное или частичное поражение лимфоузлов, но может характеризоваться быстрым прогрессированием.

*Клетки Рид—Березовского—Штернберга* описаны С. Я. Березовским в 1890 г., К. Штернбергом в 1898 г. и наиболее тщательно Дианой Рид в 1902 г. и представляют собой гигантские клетки (диаметр 30–80 мкм) с двух- и более дольчатым ядром и огромными эозинофильными, похожими на включения, ядрышками. Часто их описывают как многоядерные клетки. Классические клетки Рид—Березовского—Штернберга имеют зеркально симметричные ядра, выглядящие как глаза совы; цитоплазма клетки бледная (светло-серо-голубая), ячеистая, богатая вакуолями. Аналоги клеток Рид—Березовского—Штернберга клетки Ходжкина — одноядерные с крупной нуклеолой в ядре.

### Клиническая картина

Наиболее типичным симптомом является увеличение лимфатических узлов. В большинстве случаев (у  $\frac{2}{3}$  детей с ЛГМ) процесс начинается с шейных и /или надключичных лимфоузлов с одной или обеих сторон (рис. 104). Один или несколько лимфоузлов шейной группы становятся плотно-эластичными, прогрессивно увеличивающимися, но при пальпации они безболезненные, не спаянные между собой («картошка в мешке» по образному выражению А. А. Киселя). Примерно у одной пятой больных детей с ЛГМ процесс начинается с увеличения лимфоузлов средостения. Реже первичный процесс начинается с увеличения лимфоузлов подмышечной области, подчелюстных, брюшной полости. Лишь у 10% больных при первом обращении обнаруживают поражения лимфоузлов по обе стороны диафрагмы. При фокальном увеличении лимфоузлов лишь шейной области больные могут не предъявлять каких-либо жалоб, у них нет признаков интоксикации. По мере распространения процесса нарастают слабость, повышенная утомляемость, снижается аппетит, ребенок худеет, появляются необъяснимая лихорадка, ночная потливость.



Рис. 104. Увеличение шейных лимфатических узлов у больного ЛГМ.

Особенно типичны для ЛГМ волнообразная лихорадка, ночные поты, кожный зуд. Лихорадка, профузные ночные поты, похудание (потеря 10% массы тела), зуд кожи, увеличение размеров печени с нарушением ее функций — признаки интоксикации, то есть В-симптомы.

Быстрое развитие симптомов интоксикации характерно для поражения брюшных лимфоузлов, когда рано вовлекаются в процесс паренхиматозные органы. При прогрессировании ЛГМ могут поражаться также легкие, плевра, желудочно-кишечный тракт, костный мозг, скелет, головной и спинной мозг (IV стадия болезни).

Прогрессирующий иммунодефицит обуславливает предрасположенность больных ЛГМ к инфекционным заболеваниям. Особенно тяжело при ЛГМ протекают корь, инфекции, вызванные герпетическими вирусами (ветряная оспа, герпес-зостер, цитомегалия и др.).

### Диагноз

Основой диагностики должно быть гистологическое исследование взятого при биопсии пораженного лимфоузла и обнаружение в материале клеток Ходжкина и Рид—Березовского—Штернберга. Игловая пункция лимфоузла нежелательна, ибо не дает основания для решения вопроса о гистологическом варианте ЛГМ.

При анализе периферической крови для ЛГМ типично резкое увеличение СОЭ и нейтрофилез, нарастающая лимфоцитопения. Общее количество лейкоцитов может быть как нормальным, так и слегка увеличенным или сниженным. По мере прогрессирования болезни появляются анемия, тромбоцитопения. На ранних стадиях болезни в миелограмме выявляют раздражение гранулоцитопоеза, эритропоеза, мегакариоцитопоеза, эозинофильную или ретикулоплазмоцитарную реакцию, но по мере прогрессирования ЛГМ нарастают угнетение как миело-, так и эритро-мегакариоцитопоеза, появляются клетки Рид—Березовского—Штернберга. В терминальных стадиях возможна тотальная аплазия костного мозга, частично обусловленная и комплексной цитостатической терапией.

К числу обязательных методов обследования относят также: рентгенографию грудной клетки в двух проекциях и компьютерную томографию, скинтиграфию печени и селезенки, нижнюю лимфосцинтиграфию.

Лапаротомия для уточнения стадии показана больным ЛГМ с I, II, IIIA стадиями, которым в качестве терапии планируют облучение, ибо у 25% таких больных имеются occultные поражения лимфоузлов брюшной полости.

Если при лапаротомии будут обнаружены в значительном количестве лимфоузлы в воротах селезенки (4 лимфоузла и более) или увеличенные парааортальные лимфоузлы, то преимущество для таких больных будет

иметь комбинированная терапия. Лапаротомия не показана больным ЛГМ с IIIВ или IV стадией, которым планируется химиотерапия, а также больным с большой опухолью средостения (преимущество имеет комбинированная терапия), при изолированном поражении шейных лимфоузлов или больным, не имеющим большого поражения средостения с гистологическим вариантом нодулярного склероза (достаточно субтотального облучения пораженных лимфоузлов).

### **Дифференциальный диагноз**

ЛГМ дифференцируют с другими вариантами лимфоаденопатий. Лимфатические узлы у здорового ребенка обычно плоские, бобовидные или круглые, изолированные и при пальпации безболезненные. Имеют эластическую (редко плотно эластичную) консистенцию, размеры, по длиннику не превышающие 1 см (под углом нижней челюсти могут достигать 1,5–2 см). Шейные, подмышечные лимфатические узлы, как правило, в симметричных областях имеют сходные размеры. При большинстве инфекционных заболеваний или инфекционных процессов, атопических и других дерматитах, лимфатические узлы могут временно увеличиваться. При этом увеличение, обычно, не столь значительное, нестойкое и при осмотре через 1–2 нед размеры лимфоузлов достоверно меньше.

Стойкое увеличение разных групп лимфатических узлов у дошкольников характерно для лимфатико-гипопластической аномалии конституции. Сочетание увеличения лимфатических узлов, ангины, увеличения печени с лимфомоноцитами в крови делает необходимым углубленное обследование (ПЦР-диагностика, серологические исследования) на инфекционный мононуклеоз. Бактериальные ангины, ОРЗ, аденоидиты, стоматиты, как правило, сопровождаются более или менее равномерным двусторонним увеличением подчелюстных и шейных лимфатических узлов. Увеличение затылочных лимфатических узлов подозрительно на краснуху. Преимущественно одностороннее увеличение подчелюстных и/или лимфатических узлов бывает при периодонтитах, паратонзиллярных абсцессах, синуситах, локальных воспалительных процессах в области рта, шеи. Локальное существенное увеличение подмышечных (без или в сочетании с шейными), паховых лимфатических узлов бывает после царапин кошки (болезнь кошачьей царапины), укусах насекомых, травмах, фурункулах.

Иногда лимфатические узлы болезненны при пальпации. В этих случаях, как правило, надо назначить антибиотики. Тщательный анализ анамнестических данных, обстоятельное физикальное обследование, рутинные лабораторные исследования (общий анализ крови с подсчетом числа тромбоцитов и ретикулоцитов, лейкоцитарной формулой, анализ мочи) во всех случаях должны дать информацию для размышлений. Важно выяснить

возможные контакты с больными туберкулезом, динамику туберкулиновых проб, провести рентгенограмму грудной клетки и исключить туберкулезную интоксикацию.

*Во всех случаях, независимо от уверенности врача в диагнозе вульгарной или инфекционной ограниченной лимфаденопатии, не следует назначать физиотерапевтические процедуры.*

Увеличение лимфатических узлов у больного, сочетающееся с увеличением печени и/или селезенки, анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, ретикулоцитозом, позволяет подозревать системное заболевание крови. «Деревянная» или даже «каменная» плотность надключичных, шейных и других изолированно увеличенных лимфатических узлов — показание к биопсии. При поражении средостения следует дифференцировать с туберкулезом, саркоидозом, опухолями вилочковой железы, неходжкинскими лимфомами, дермоидными кистами. При внутрибрюшных поражениях дифференциальный диагноз проводят с туберкулезным мезаденитом, псевдотуберкулезом, неходжкинскими лимфомами, а при гепатоспленомегалии — с болезнями накопления, портальной гипертензией, хроническим гепатитом, циррозом печени, опухолями.

## Лечение

При лечении больных ЛГМ применяют три варианта терапии: облучение, полихимиотерапию и комбинацию облучения и химиотерапии. При ЛГМ IA/IIA стадии рекомендуют субтотальное облучение лимфоузлов; IB/IIВ стадии — комбинированную терапию; IIIA стадии — полихимиотерапию. У больных с минимальным поражением брюшной полости, выявленным на лапаротомии, и стадией IIIA можно использовать субтотальное или тотальное облучение лимфатических узлов; стадией IIIВ/IV — полихимиотерапию. Комбинированная терапия показана при опухоли средостения большой массы.

**Лучевую терапию** (рис. 105) при ЛГМ используют в трех вариантах [Мазай Дж., Робинсон У., 1997]:

1. **Субтотальное облучение лимфоузлов** или лимфоидной ткани состоит из мантиевидного и лопатовидного полей. Обычно его назначают при лечении больных со стадиями IA, IIA, IIВ. Доза 3500–4000 рад.
2. **Тотальное облучение лимфоузлов и лимфоидной ткани** состоит из мантиевидного и перевернутого Y-образного полей, и его назначают для лечения стадий IIВ и IIIA.
3. **Облучение пораженных областей** включает только области с доказанным поражением, и обычно его применяют в комбинации с химиотерапией. Доза 2000–2500 рад.

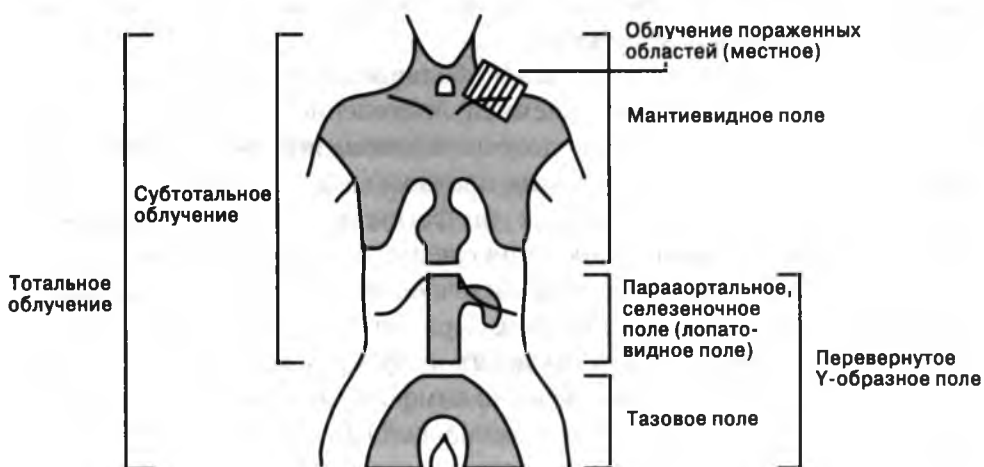


Рис. 105. Поля облучения, используемые при ЛГМ.

**Химиотерапию** проводят в специализированном онкологическом или гематологическом отделении комбинацией препаратов. В качестве примера приводим схему немецкого профессора Г. Шеллонга (1990) (табл.209, 210).

Перерыв между циклами равен двум неделям. Обычный курс — 6 циклов в течение 6 мес. Условием начала следующего цикла является число лейкоцитов более 2000 в 1 мкл и число гранулоцитов более 500 в 1 мкл.

Таблица 209

### Схема ОППА терапии для девочек с ЛГМ

Цитостатик	День	Доза
Адриамицин	1-й, 15-й	40 мг/м <sup>2</sup> внутривенно, 30 мин
Винкристин (онковин)	1-й, 8-й, 15-й	1,5 мг/м <sup>2</sup> внутривенно струйно (не более 2 мг)
Прокарбазин	С 1-го по 15-й	100 мг/м <sup>2</sup> внутрь, в 3 приема
Преднизолон	С 1-го по 15-й	60 мг/м <sup>2</sup> внутрь, в 3 приема

Таблица 210

## Схема ОЕПА терапии для мальчиков с ЛГМ

Цитостатик	День	Доза
Адриамицин	1-й, 15-й	40 мг/м <sup>2</sup> внутривенно, 30 мин
Винкристин (онковин)	1-й, 8-й, 15-й	1,5 мг/м <sup>2</sup> внутривенно струйно (не более 2 мг)
Прокарбазин	С 3-го по 6-й	125 мг/м <sup>2</sup> внутривенно капельно, 60 мин
Преднизолон	С 1-го по 15-й	60 мг/м <sup>2</sup> внутрь, в 3 приема

Химиотерапию прерывают при наложении тяжелой инфекции. Лучевую терапию обычно проводят также через 2 нед после окончания курса химиотерапии. Больные со стадиями ЛГМ IIIВ, IIIА, IV, кроме циклов ОППА и ОЕПА, получают 2 цикла ЦООП-терапии (циклофосфан, винкристин-онковин, прокарбазин и преднизолон).

С каждым введением циклофосфида назначают уроротектор — урометоксан по 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно, сразу после введения циклофосфида, а также через 4 и 8 ч. Используют и другие курсы комбинированной полихимиотерапии: МОПП (мустарген, винкристин-онковин, прокарбазин-натулан, преднизолон), АБВД (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), ХВПП (хлорамбуцил, винбластин, прокарбазин, преднизолон) и другие.

Осложнениями терапии у больных ЛГМ могут быть: гипотиреозидизм, стерильность и бесплодие, кардиотоксичность, асептический некроз головки бедра, вторичные инфекции и вторичные опухоли (нелимфобластная лейкемия, неходжкинские лимфомы, эпителиальные опухоли и саркомы), нейропатии, миелопатии.

## Прогноз

Прежде всего зависит от того, в какой стадии начато лечение. При локальных формах ЛГМ (IA, IIA) полное выздоровление возможно у 70–80% детей, хотя полную ремиссию достигают у 90%. О выздоровлении можно говорить лишь через 10 лет после окончания успешного курса первичного лечения. Большинство рецидивов возникает в первые 3–4 года после окончания терапии. Объем контрольного обследования больных по Дж. Мазай и У. Робинсон (1997) следующий.

Анамнез и физикальное обследование — каждый визит.

Полный анализ крови — каждый визит.

Биохимический анализ крови — каждые 6 мес в течение 4 лет (тесты, оценивающие функцию печени, уровни альбуминов и ЛДГ).

Рентгенография грудной клетки — 1 раз в год в течение 10 лет.

Компьютерная томография пораженных областей — 1 раз в год в течение 4 лет.

Функциональное исследование щитовидной железы — 1 раз в год.

## **ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

**Гемостаз** — функциональная система организма, обеспечивающая, с одной стороны, остановку и предупреждение кровотечений при нарушении целостности сосудистой стенки, а с другой — сохранение жидкого состояния циркулирующей и депонированной крови. Кроме того, среди задач системы гемостаза выделяют регуляцию транскапиллярного обмена, резистентности и проницаемости сосудистой стенки, а также влияние на состояние репаративных процессов. В выполнении двух противоположных задач (тромбирование в месте повреждения сосуда и предупреждение тромбообразования в системном кровотоке) участвуют 3 звена — сосудистое, тромбоцитарное и плазменное, каждое из которых имеет элементы системы, способствующие образованию сгустка (коагулянты, точнее — прокоагулянты) и препятствующие этому процессу (антисвертывающие и фибринолитические факторы). При этом поддержание нормальной целостности и проницаемости сосудистой стенки (как в месте повреждения сосуда, так и в предупреждении тромбообразования) обеспечивается тесной взаимосвязью про- и антикоагулянтной, про- и антифибринолитической активности сосудистого, тромбоцитарного и плазменного звеньев.

На рис. 106, 107 представлены основные узлы взаимодействия свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической (плазминовой) систем в плазменном звене гемостаза. Для лучшего усвоения изложенного в данном разделе материала полезно по учебникам физиологии и патофизиологии освежить свои знания о гемостатических механизмах.

Современный этап развития гемостазиологии характеризуется:

1. Интенсивным изучением интимных механизмов взаимодействия коагуляционного, тромбоцитарного и сосудистого компонентов системы гемостаза. Прежде всего имеется в виду тот факт, что тромбоциты несут клеточный пул про- и антикоагулянтов, роль которых не вполне ясна.
2. Центральной фигурой гемостаза, как ауторегулируемого процесса, является тромбоцит, осуществляющий взаимосвязь эндотелия сосудов с плазменными белками, клетками крови и выполняющий ряд негемостатических функций: регуляцию тканевого роста, ангиогенеза, пролиферации астроглии и других. Имеется также точка зрения о ведущей роли эндотелиоцитов в поддержании гомеостатического баланса гемостаза.



**Внутренняя активация**

Поверхность контакта

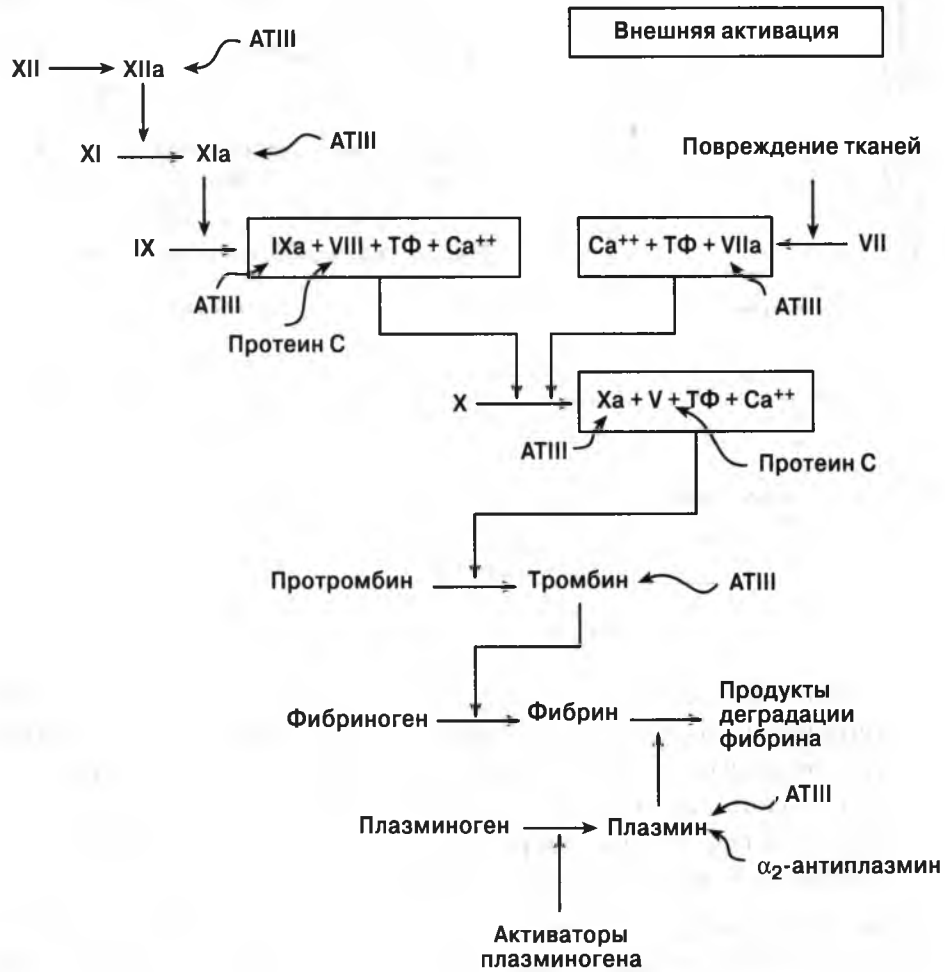


Рис. 106. Схема гемостаза (И. Витт).

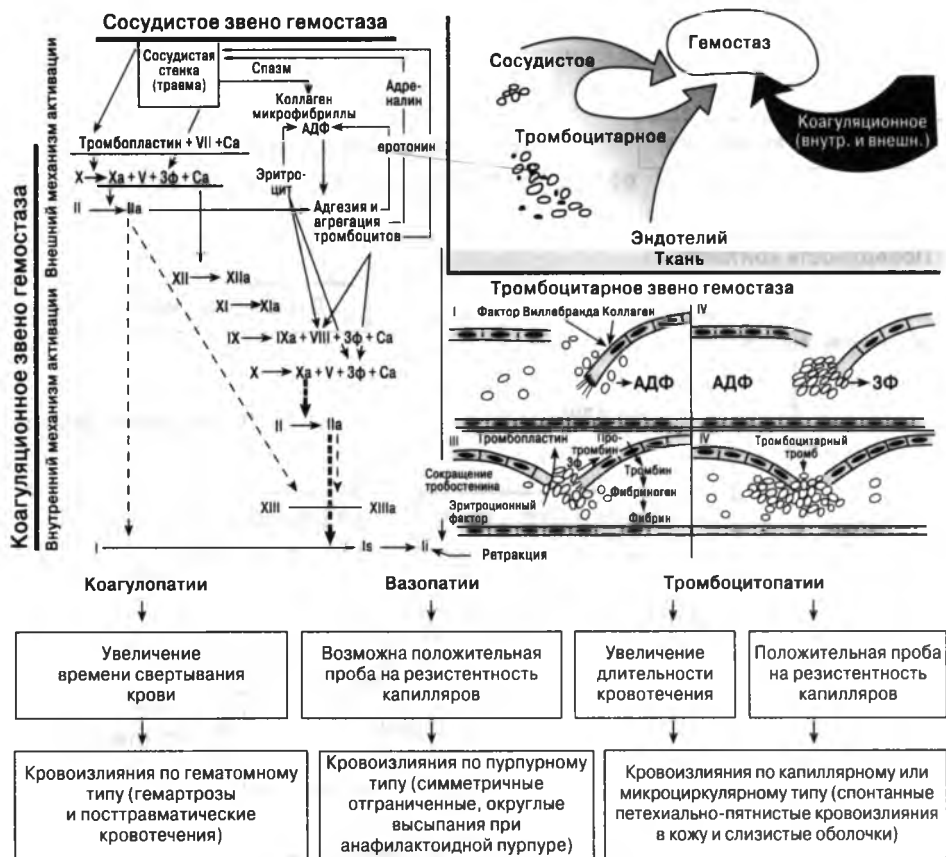


Рис. 107. Патология гемостаза.

3. Рецепторный аппарат тромбоцитов, включающий селектиновое, интегриновое и иммуноглобулиновое суперсемейства, подключает тромбоцит и его компоненты в общую медиаторную систему гемостаза, иммунитета и воспаления, что требует учета при анализе параметров гемостаза на фоне инфекционно-септического процесса, оперативных воздействий и иммунологического конфликта.

Сформулирована новая концепция интимных тромбоцитарно-коагуляционных связей, которая предполагает специфическое активное вовлечение тромбоцитов в каталитические и защитные функции на всех этапах внутреннего пути активации коагуляции. При этом рассматривают два аспекта: влияние тромбоцитов на коагуляцию и влияние коагуляции на функции тромбоцитов. Ряд белков-коагулянтов связываются специфическими рецепторами мембраны тромбоцитов (факторы X, XI, XIa, XIII,

фибриноген, тромбин). Четыре коагуляционных кофактора/субстрата содержатся в  $\alpha$ -гранулах (фибриноген, фактор Виллебранда — (ФВ), V фактор и высокомолекулярный кининоген) и четыре ингибитора плазменных протеиназ ( $\alpha_1$ -антитрипсин,  $\alpha_2$ -макроглобулин, С1ИН и  $\alpha_2$ -антиплазмин) находятся в тромбоцитах, при этом плазменный ФВ и пластиночный ФВ связываются на тромбоцитах в различных участках.

**Клиническим следствием** из изложенного является то, что нетяжелое повреждение или недостаточность одного из гемостатических механизмов (наследственная или приобретенная) могут быть частично компенсированы усиленной функциональной активностью другого, а потому клинически в течение длительного периода жизни не проявляться повышенной кровоточивостью. Лишь когда появляется дополнительный возмущающий фактор (инфекционное заболевание и назначенные в связи с ним медикаменты, гиповитаминозы и другие пищевые дефициты, декомпенсированный дисбактериоз кишечника, обменные нарушения, обострение различных хронических заболеваний, неблагоприятные экологические влияния, травмы и др.), может появиться геморрагический синдром. Отдельные эпизоды повышенной кровоточивости могут быть отделены друг от друга у человека с наследственным дефектом гемостаза многими месяцами и даже годами, а затем вдруг появляться достаточно часто. Особенно типично это для наследственных дефектов свойств тромбоцитов — тромбоцитопатий и болезни Виллебранда. Отсюда и название — геморрагические диатезы. С другой стороны, такие типичные дефекты коагуляционного звена гемостаза, как гемофилии, при тяжелом дефиците факторов VIII и IX (менее 1% нормы) являются уже геморрагическими заболеваниями.

Другой вывод, вытекающий из изложенного — крайняя важность для диагностики наследственных дефектов гемостаза тщательного сбора анамнеза со скрупулезным анализом минимальных признаков повышенной кровоточивости (периодические кожный геморрагический синдром, носовые кровотечения или кровотечения после травм, порезов, длительность менструальных кровотечений у женщин и др.) не только у самого больного в прошлом, но и у всех известных родителям родственников. Анамнестически необходимо выяснить и тип кровоточивости у больного и его родственников.

Для нарушения тромбоцитарного звена гемостаза характерен *микроциркуляторный*, петехиально-пятнистый (синячковый) тип повышенной кровоточивости — спонтанно, преимущественно по ночам возникающие несимметричные кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки, периодические носовые кровотечения и микрогематурия; удлиненные менструальные кровотечения у женщин, мелена, длительные кровотечения после малых хирургических операций (удаления зубов, адено-, тонзиллэктомии и др.).

Для расстройств коагуляционного звена гемостаза типичен *гематомный тип повышенной кровоточивости* (болезненные напряженные кровоизлияния в мягкие ткани, суставы обычно после травм, инъекций, длительные кровотечения из ран).

*Васкулитно-пурпурный* тип наблюдается при инфекционных и аллергических васкулитах (чаще симметричные, нецветущие эритематозные или геморрагические сыпи, нередко сочетающиеся с кишечным кровотечением, часто трансформирующиеся в ДВС-синдром), а *ангиоматозный* — при телеангиоэктазиях, ангиомах, артериовенозных шунтах (упорные, строго локализованные и обусловленные локальной сосудистой патологией кровотечения). Для некоторых геморрагических диатезов и заболеваний типична смешанная *синячково-гематомная* кровоточивость (болезнь Виллебранда, дефицит факторов протромбинового комплекса и XIII фактора, ДВС-синдром, передозировка антикоагулянтов и тромболитиков, появление в крови иммунных ингибиторов XIII и IV факторов).

Важно отметить, что *тромбофилия* — склонность к тромбозам — типична не только для первичных (наследственных) и приобретенных (вторичных) дефицитов антикоагулянтов (антитромбина III, протеина C), плазминогена и его активаторов, но и для некоторых наследственных коагулопатий — дисфибриногемий, дефицита XII фактора, прекалликреина, C<sub>1</sub>-эстеразного ингибитора, рикошетных тромбозов вследствие резкой отмены антикоагулянтов (например, гепарина) и тромболитической терапии (стрептокиназа, уреазы и др.).

Сравнительно недавно выяснено, что к тромбофилии предрасполагает наследственный дефект V фактора свертывания крови (Лейденовская мутация), мутационное повреждение гена метилентетрагидрофолатредуктазы, приводящее к повышению уровня гомоцистеина, дефект генов белков C, S, тромбомодулина, протромбина, II и VIII факторов свертывания крови и т. д. Зачастую эти генетические дефекты не проявляются, однако при определенных обстоятельствах они определяют развитие тромбозов.

По данным лаборатории Е. И. Шварца, в Санкт-Петербурге лица с наследственным дефектом V фактора свертывания крови составляют 2% популяции; они имеют вероятность тромботического эпизода в 5–10 раз выше, чем в контроле, так как аномальный V фактор резистентен к протеину C (см. рис. 106). В то же время, если женщина с этим генотипом принимает гормональные контрацептивы, риск развития тромбозов увеличивается в 30 раз. Около 20% тромбозов легочной артерии — это дефект V фактора свертывания крови. Учитывая высокую частоту этого мутационного повреждения (от 2 до 6%) в разных европейских популяциях, предполагают ввести ДНК-диагностику данного дефекта у всех больных, подлежащих оперативному вмешательству.

Одновременная склонность и к тромбообразованию, и к кровотечениям из-за гипокоагуляции — типичная черта синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома).

Все первичные геморрагические диатезы и заболевания делят на 3 группы: коагулопатии, тромбоцитопатии и тромбоцитопении, вазопатии. По частоте этих заболеваний до недавнего времени считали, что доминируют нарушения тромбоцитарного звена гемостаза — приблизительно  $\frac{2}{3}$  всех больных с первичными дефектами гемостаза. В настоящее время, по мере совершенствования диагностики, увеличивается частота выявления болезни Виллебранда, и есть мнение, что в Европе она распространена с частотой 1% [Папаян Л. П., 1996]. В учебнике нет возможности даже кратко описать все наследственные дефекты гемостаза, ибо в настоящее время их насчитывают более 200. Вероятно, около 50 млн человек на Земле имеют первичные дефекты системы гемостаза.

## Наследственные коагулопатии

Среди всех больных с наследственными коагулопатиями у 94–96% диагностируют гемофилию А и В, болезнь Виллебранда. Остальные формы (гемофилия С — дефицит XI фактора, болезнь Хагемана — дефицит XII фактора, парагемофилия — дефицит V фактора, диспротромбинемии — дефицит II, VII, X факторов, а также афибриногенемия, дисфибриногенемия, афибриназемия — дефицит XIII фактора) встречаются редко и в учебнике описаны лишь как имеющие значение для дифференциальной диагностики.

Комитет экспертов ВОЗ считает, что в Европейских странах приблизительно 1 из 10 000 новорожденных мальчиков имеет тяжелую гемофилию (в этой группе гемофилия А встречается в 5 раз чаще, чем гемофилия В) и примерно 1–2 на 10 000 мужчин — средней тяжести и легкую гемофилию (частота гемофилии А и В одинакова). Суммарная частота наследственных дефектов I, II, V, VII, X, XI и XIII факторов равна 5–6 на 1 млн человек. В России примерно 15 000 больных гемофилией, из них 80–85% страдают гемофилией А и 15–20% — гемофилией В.

## Гемофилия

*Гемофилия* — наследственная болезнь, передаваемая по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу, характеризующаяся резко замедленной свертываемостью крови и повышенной кровоточивостью из-за недостаточной коагуляционной активности VIII или IX плазменных фак-

торов свертывания крови. Болеют лица мужского пола. Гемофилию В ранее называли болезнью Кристмасс.

### Патогенез

Концентрация VIII и IX факторов в плазме крови невелика (соответственно 1–2 мг и 0,3–0,4 мг на 100 мл или одна молекула VIII фактора на 1 млн молекул альбумина), но при отсутствии одного из них свертывание крови в первую его фазу по внутреннему пути активации (рис. 106) очень резко замедляется или совсем не происходит.

После выделения в 1980 г. Э. Тадденхемом чистого VIII фактора человека выяснено, что это — крупномолекулярный белок с массой 1 120 000 дальтон, состоящий из ряда субъединиц с массой от 195 000 до 240 000 дальтон. Одна из этих субъединиц обладает коагуляционной активностью (VIII:К); другая — активностью фактора, отсутствующего при болезни Виллебранда и определяющего способность тромбоцитов агрегировать с ристоцетином, а также необходимого для их адгезии к поврежденной сосудистой стенке (VIII:ФВ); и по крайней мере две субъединицы, от которых зависит антигенная активность субъединиц VIII:Каг и VIII:ФВаг. Синтез субъединиц VIII фактора происходит в разных местах: VIII:ФВ в эндотелии сосудов, а VIII:К в синусоидальных клетках печени и гепатоцитах. Где и как происходит сборка разных субъединиц в единую молекулу — неизвестно, хотя установлено, что в единой молекуле VIII фактора полимеризованных субъединиц VIII:ФВ несколько. У больных гемофилией А активность VIII:К резко снижена, тогда как концентрация VIII:Каг (при использовании кроличьих и козлиных антител к VIII:К человека, VIII:ФВ) нормальная. Значит, при гемофилии синтезируется аномальный VIII или IX факторы, не выполняющие коагуляционных функций.

Ген, кодирующий синтез обоих белков, имеющих отношение к коагуляции (VIII:К, VIII:Каг), локализован на X-хромосоме (Xq28), тогда как ген, определяющий синтез VIII:ФВ — на 12-й хромосоме. Ген VIII:К выделен в 1984 г., состоит из 186 тыс. оснований.

Создан ДНК-зонд, имитирующий характерную последовательность оснований этого гена, позволяющий с помощью блот-гибридизации выявлять наличие гемофильного гена в клетках человека и фибробластах околоплодных вод. Это дает возможность обнаруживать женщин-носителей гена, а также диагностировать гемофилию А у зародыша человека после 8 нед жизни. Р. М. Лон и Г. А. Вихар сообщили, что проанализировано 200 генов гемофилии и найдено среди них 7 разных мутаций, специфичных для каждой семьи.

Этим методом было подтверждено, что примерно у 25% больных гемофилия — следствие спонтанной мутации. Рассчитана частота спонтанного мутирования: для гемофилии А она равна  $1,3 \times 10^{-5}$ , а гемофилии В —  $6 \times 10^{-7}$ .

*Наследование.* Схематическая родословная больного гемофилией приведена на рис. 108.

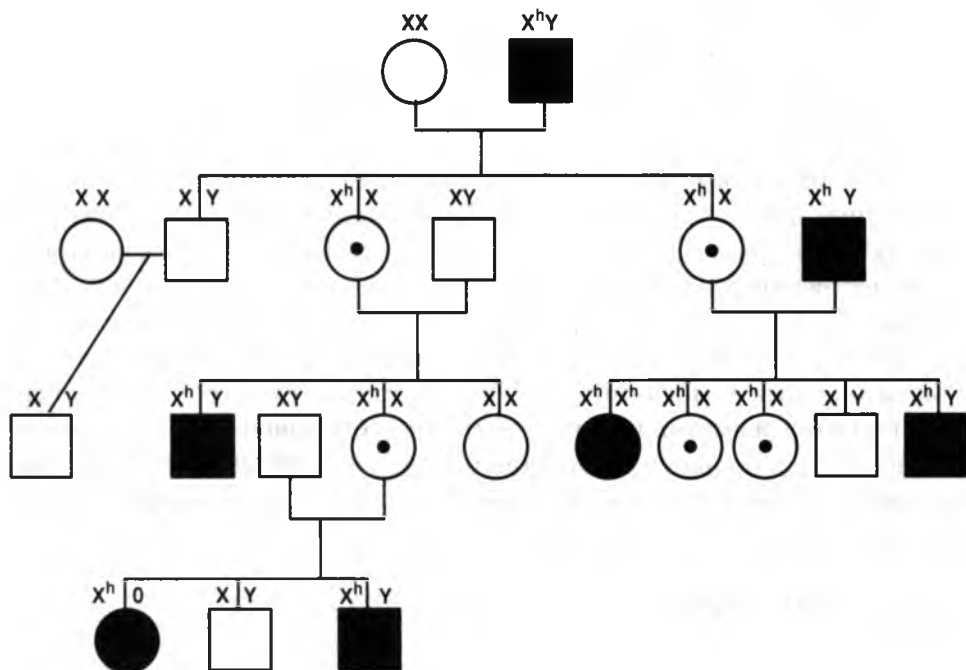


Рис. 108. Схематическая родословная при гемофилии.

XX — здоровые женщины, XY — здоровые мужчины,  $X^hY$  — мужчины, больные гемофилией,  $X^hX$  — женщины, кондукторы гемофилии,  $X^hX^h$  — женщина, больная гемофилией (отец болен гемофилией, а мать — кондуктор),  $X^hO$  — женщина, больная гемофилией с синдромом Тернера ( $45X^hO$ ).

Все дочери больного гемофилией являются носителями гена гемофилии (кондукторами гемофилии), которые с вероятностью 1 : 4 могут родить сына, больного гемофилией (гемофилия будет у 50% сыновей). Сыновья больного гемофилией здоровы и не могут передавать болезнь детям. Среди дочерей женщины-кондуктора гемофилии 50% также будут гетерозиготными носителями гемофильного гена. У женщин-носителей гемофильного гена обычно уровень VIII или IX факторов умеренно снижен до 30–50%, но кровоточивости нет, хотя она и может возникать после больших хирургических операций. Нечасто, но бывают женщины, симптоматические носители гемофильного гена, имеющие очень легкую склонность к кровоточивости.

Женщины, больные гемофилией, очень редки, и при выявлении низкого уровня VIII фактора в плазме у женщины с повышенной кровоточивостью надо прежде всего исключить болезнь Виллебранда, помня, что зачастую необходимы повторные обследования.

Истинная гемофилия у женщин может быть, если:

- 1) отец болен гемофилией, а мать — носитель гемофильного гена;
- 2) женщина-носитель гемофильного гена имеет синдром Тернера (ХО) или спонтанную мутацию, произошедшую в X-хромосоме отца;
- 3) женщина-носитель гемофильного гена имеет синдром тестикулярной феминизации.

*Ингибиторная гемофилия.* У 10% больных нетяжелой, 33% — тяжелой гемофилией при повторных переливаниях концентратов антигемофильных факторов, плазмы, крови возникают антитела к VIII или IX факторам, что существенно утяжеляет течение болезни, затрудняет лечение таких больных (ингибиторная гемофилия). Причины возникновения этого иммунопатологического процесса лишь у части больных (а также того, что у части больных гемофилией после повторных гемартрозов возникает артрит по типу ревматоидного) не ясны. Ингибиторная гемофилия может развиваться и у больных с различными иммунологическими болезнями, например, при экссудативной энтеропатии, диффузных болезнях соединительной ткани.

### **Клиническая картина**

Характеризуется:

- 1) длительными кровотечениями после нарушения целостности кожных покровов и слизистых оболочек;
- 2) склонностью к очаговым массивным кровоизлияниям (гематомам) в подкожную клетчатку, мышцы, суставы, внутренние органы после минимальных травм, ударов и даже спонтанным кровоизлияниям (табл. 211).

Отмечают определенную взаимосвязь между уровнем VIII фактора в крови и степенью тяжести кровоточивости (табл. 212).

Проявляется гемофилия чаще во второй половине 1-го — начале 2-го года жизни, но иногда позже или уже в неонатальном периоде. *Кровотечения* у больных гемофилией могут возникнуть не сразу после травм (например, экстракции зуба), а спустя  $\frac{1}{2}$ –1 ч. Кровотечения длительные, обычно не останавливаются при местной гемостатической терапии. Даже такие процедуры, как взятие крови для анализа, подкожные и внутримышечные инъекции могут вызвать у больного кровотечение, продолжающееся часы и даже сутки. После внутримышечных инъекций типично возникновение очень обширных *гематом*, которые могут вызвать сдавление нервов, обуславливающее параличи и парезы.



Таблица 211

### Частота разных видов геморрагий при гемофилии у 225 больных (З. С. Баркаган)

Геморрагии	Больные, %
Кровоизлияния в суставы	94,8
Кровоизлияния под кожу и в мышцы	93,1
Наружные кровотечения при порезах и других травмах	91,5
Носовые кровотечения	56,9
Кровотечения из слизистых оболочек полости рта	47,3
Кровотечения при удалении зубов	38,2
Макрогематурия	28,4
Желудочно-кишечные кровотечения	19,6
Забрюшинные гематомы	15,7
Кровотечения при хирургических вмешательствах без специальной подготовки	10,8
Кровоизлияния в брюшную полость и кишечную стенку	6,9
Кровоизлияния в головной мозг и его оболочки	14,0
Легочное кровотечение	3,9
Кровоизлияния под сухожильный шлем черепа	1,0

Таблица 212

### Зависимость тяжести геморрагий от уровня VIII фактора в крови (по данным Комитета экспертов ВОЗ)

Уровень VIII фактора (в % от нормы)	Геморрагические проявления
50–100	Повышенной кровоточивости не наблюдается
25–50	Кровотечения только после значительных травм и обширных хирургических вмешательств
5–25	Легкая гемофилия. Длительные кровотечения после любых хирургических вмешательств и небольших травм
1–5	Средней тяжести гемофилия. Тяжелые и длительные кровотечения после минимальных повреждений, гемартрозы и «спонтанные» кровотечения
0–1	Тяжелая гемофилия, гемартрозы с возможной последующей инвалидизацией, глубокие тканевые гематомы, кровотечения

*Кровоизлияния в суставы* — самое характерное проявление гемофилии и наиболее частая причина инвалидизации больных. По частоте локализации поражения распределяются так: коленные, локтевые, голеностопные, плечевые, мелкие суставы кистей и стоп, лучезапястные и межпозвоночные суставы. По степени тяжести различают: I степень — припухлость мягких тканей, расширение суставной щели без изменения костей; II степень — остеопороз в эпифизах и эпифизолиз; III степень — начинающаяся дезорганизация сустава, синовит, изменение суставных поверхностей, субхондральные кисты; IV степень — сужение суставного пространства и деструкция хряща; V степень — потеря суставной щели, фиброз, очень выраженный эпифизолиз.

Кровоизлияние в сустав обычно начинается спустя некоторое время после травмы (1 ч и более): возникают острые боли, пораженный сустав увеличивается в объеме, кожа над ним горяча на ощупь, несколько блестящая, положение конечности флексорное. При вливании антигемофильной плазмы боль уже через несколько часов уменьшается. Недопустимо для уменьшения боли назначать нестероидные противовоспалительные средства, так как они могут усиливать повышенную кровоточивость за счет угнетения функции тромбоцитов. Однократное кровоизлияние в сустав предрасполагает к повторным именно в этом суставе, воспалительному процессу в нем, деструктивным и дистрофическим изменениям в окружающих хрящах и костях. В патогенезе хронического синовита, изменениях хрящей и костей, возникающих при повторных кровоизлияниях, важное значение имеют иммунопатологические процессы, которые у детей старше 12–13 лет и взрослых, больных гемофилией, уже могут привести к артриту, протекающему по типу ревматоидного, в мелких суставах кисти, стопы и других, где кровоизлияния не было. Частые гемартрозы предрасполагают также и к уролитиазу с кальциевыми камнями, почечным кровотечениям. После 15 лет тяжесть кровоточивости при гемофилии обычно ослабевает.

Важно помнить, что нередко больным и их родителям необходима помощь психотерапевта, ибо тяжелое течение болезни — очень серьезная психологическая нагрузка для семьи.

### **Диагноз и дифференциальный диагноз**

Основан на анализе данных родословной (мужчины по материнской линии с кровоточивостью) и анамнеза, выявлении увеличения длительности свертывания венозной крови по Ли—Уайту (норма 8 мин, а при гемофилии — резко удлинено).

Типичным изменением общих коагуляционных тестов у больных гемофилией является удлинение времени свертывания рекальцифицированной плазмы, замедление свертывания крови в активированном парциальном тромбопластиновом тесте (при добавлении имитаторов фосфолипидных

мембран — коалина и кефалина) при нормальной длительности протромбинового теста Квика (время свертывания рекальцифицированной плазмы при добавлении тромбопластина человека или кролика) и тромбинового теста (время свертывания рекальцифицированной плазмы при добавлении тромбина), низкий уровень VIII или IX факторов. Точность ДНК-диагностики гемофилии — 78,2% (Баранов В. С.).

У больных с *нарушениями тромбоцитарного* звена гемостаза повышенная кровоточивость иная — кожный геморрагический синдром в виде петехий, небольших экхимозов (гематомы редко), гемартрозы для них нехарактерны, типичны рецидивирующие носовые кровотечения (при гемофилии это бывает редко), мелена, у девочек, достигших полового созревания, — маточные кровотечения. Обычно у этой группы больных кровотечения после небольших хирургических вмешательств (экстракция зуба, аденотомия и др.) возникают в момент операции, а не после нее, как при гемофилии. Родословные демонстрируют чаще доминантный тип наследования повышенной кровоточивости в семье. Эндотелиальные пробы (жгута, щипка и др.) положительные (чего не бывает при гемофилии), длительность кровотечения удлинена (что также нехарактерно для гемофилии).

У больных с *приобретенными вазопатиями* отклонений в коагулологических тестах, как правило, нет (если отсутствует ДВС-синдром), среди родственников обычно не встречаются лица с повышенной кровоточивостью.

При стертых формах гемофилии очень важно исключить *болезнь Виллебранда* (доминантный тип наследования кровоточивости, увеличение длительности кровотечения, резкое снижение адгезии тромбоцитов к стеклу и агрегации их с ристоцетином).

**Гемофилия С** (болезнь Розенталя, дефицит XI фактора) характеризуется легким течением с признаками повышенной кровоточивости лишь после травм, хирургических вмешательств.

Спонтанные кровотечения возникают редко (обычно носовые, меноррагии). Гемартрозов, кровоизлияний в мозг, внутренние органы обычно не бывает. Тип наследования аутосомно-доминантный. Болеют как мужчины, так и женщины. Диагноз ставят на основании обнаружения типичных для гемофилии отклонений в первой фазе свертывания крови и дефицита XI фактора.

**Парагемофилия** (болезнь Оврена, дефицит V фактора) наследуется по аутосомно-рецессивному типу и встречается лишь у гомозиготных носителей. Основное проявление — рецидивирующие носовые кровотечения, гематомы и кровотечения после небольших травм, у девочек — меноррагии (могут быть очень тяжелыми). Гемартрозы редки. Диагноз основан на выявлении дефекта свертывания крови как в первой, так и во второй фазе, низкого уровня V фактора. Лечение такое же, как при гемофилии А.

**Болезнь Стюарта—Проуэра** (дефицит X фактора) наследуется по аутосомно-рецессивному типу и при тяжелом дефиците проявляется с рождения (кровотечения из пуповины и пупочной ранки), возникают кровотечения из мест травм, порезов. Гемартрозы редки. Диагноз основан на обнаружении дефекта свертывания крови в первой и второй фазах и низкого уровня X фактора. Лечение такое же, как и при гемофилии А.

**Дефициты протромбина и проконвертина** (II, VII факторов) наследуются аутосомно-рецессивно и проявляются как средней тяжести гемофилия, но с выраженной спонтанной кровоточивостью слизистых оболочек (носовые, маточные, почечные, желудочно-кишечные кровотечения). Возможны кровоизлияния в суставы, внутренние органы, гематомы после травм. Диагноз основан на выявлении дефекта свертывания крови во второй фазе и низкого уровня II или VII фактора. Лечение — переливание плазмы, препарата PPSB (концентрата II, VII, IX, X факторов) 1 раз в 3–4 дня.

**Наследственный дефицит фактора Хагемана** (XII фактор) наследуется по аутосомно-рецессивному или доминантному типу и геморрагическими расстройствами не проявляется (так же как и дефицит факторов Флетчера, Фитцджеральда). У некоторых больных имеется тенденция к тромбозам. Диагностируют при плановом анализе гемостаза перед операцией и при выявлении дефекта в первой фазе свертывания крови по удлинению времени активированного парциального тромбопластинового теста, дефициту XII фактора, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена.

**Афибриногенемия, дисфибриногенемии** наследуются по аутосомно-рецессивному типу (ген локализован на 4-й хромосоме). Клинические проявления кровоточивости варьируют: от отсутствия кровоточивости до появления уже в периоде новорожденности гематом, внутричерепных кровоизлияний, мелены, кровавой рвоты, кровотечения из ранки пуповины. В дальнейшем могут быть носовые кровотечения, кожный геморрагический синдром (петехии, экхимозы), желудочно-кишечные кровотечения, мышечные гематомы, удлиненные маточные кровотечения, а также большие потери крови после операций, то есть кровоточивость микроциркуляторного типа. Радикальный тест для диагностики — удлинение времени тромбинового теста и свертывания крови (иногда не сворачивается за много часов), сниженный уровень фибриногена (при дисфибриногенемиях, которых описано уже более 100 видов, концентрация фибриногена нормальная, но изменено его качество).

**Афибриназемия** (отсутствие XIII фактора) наследуется как по аутосомному, так и сцепленному с X-хромосомой рецессивному типу. Проявляется медленным заживлением пупочной ранки и кровотечением из нее. Уже на первом году жизни у половины больных развиваются кровоизлия-

ния в мозг и его оболочки. Характерны также медленное заживление ран с образованием келоидных рубцов, желудочно-кишечные кровотечения, макрогематурия, кровоизлияния в брюшную полость. Кровоточивость смешанного микроциркуляторно-гематомного типа. Все коагуляционные тесты нормальные (за исключением резкого удлинения времени растворения сгустков крови в 5 М растворе мочевины). Лечение — переливание свежезамороженной плазмы.

**Дефицит протеина С**, витамина К-зависимого гликопротеина, активированная форма которого (активируется комплексом тромбин-тромбомодулин на сосудистой стенке) ингибирует активные формы V и VIII факторов и стимулирует фибринолиз, клинически выявляется уже в периоде новорожденности тяжелыми тромбозами в сочетании с кожным геморрагическим синдромом, то есть развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, плохо управляемого гепарином. Показаны оральные антикоагулянты, анаболические стероиды (даназол), а в острый период — свежезамороженная плазма.

**Дефицит протеина S** или **антитромбина III**, наследующийся также по аутосомному рецессивному типу, проявляется тромботической болезнью, диагностируют его при специальных исследованиях.

## Лечение

При гемофилии имеет следующие особенности:

- 1) внутримышечные инъекции запрещены (все препараты могут быть введены только внутривенно либо назначены внутрь);
- 2) кровотечение любой локализации и тяжести, припухлость и боль в суставе, подозрение на кровоизлияние во внутренние органы — показание к немедленному (даже ночью!) введению концентрированных антигемофильных препаратов;
- 3) аналогично следует поступить при травме с нарушением целостности кожных покровов;
- 4) больной должен раз в квартал посещать стоматолога, имеющего опыт лечения детей с гемофилией;
- 5) любые хирургические вмешательства возможны только после введения препаратов антигемофильного глобулина. Используют для вливаний лишь поверхностные вены.

Применяют **две программы лечения** больных гемофилией:

- 1) систематическое трансфузионное лечение;
- 2) периодическое, симптоматическое трансфузионное лечение.

*Первая программа* особенно показана детям лишь с тяжелой гемофилией: больным гемофилией А с 1 до 20 лет вводят концентрат VIII фактора (отечественный препарат — Агемофил А) или криопреципитат в дозах 25–40 ЕД/кг 3 раза в неделю, а при гемофилии В концентрат IX фактора (Агемофил В) 25–40 ЕД/кг 2 раза в неделю. Такая терапия приводит через 1,5–2 года к 4–5-кратному увеличению уровня VIII и IX факторов и уменьшению тяжести течения болезни.

*Вторая программа* предусматривает введение концентратов VIII и IX факторов в первые часы после кровоизлияния или обширной травмы. При гемофилии А внутривенно вводят криопреципитат в дозе 45–50 ЕД на 1 кг массы тела, а при гемофилии В — 35 ЕД/кг (концентрат IX фактора). Недостаточность для гемостатических целей использования свежзамороженной плазмы определяется тем, что обычно переливаемая доза ее 15 мл/кг (содержание VIII фактора — 0,6 ЕД/мл) позволяет увеличить уровень VIII фактора в крови больного гемофилией лишь на 15–20%, что недостаточно для остановки кровотечения.

Криоконцентрат гораздо более эффективен, ибо переливание 1 ЕД его позволяет повысить уровень VIII фактора на 2%. Отсюда для остановки начинающегося кровоизлияния в сустав, при гематомах, небольших ранах, требующих наложения нескольких швов, достаточно перелить криопреципитат в дозе 25–30 ЕД/кг. При кровотечениях из языка, шеи, нижней части лица и дна полости рта уже необходимо начать вливания криопреципитата с 35–50 ЕД/кг. При внутричерепных кровоизлияниях, гематомах, сдавливающих нервы, необходим криопреципитат в дозе 50 ЕД/кг массы тела больного. Повторное введение в той же дозе надо сделать через 6–8 ч и далее два раза в день (4–5 дней) и ежедневно 1 раз в сутки (4–5 дней). Период полужизни VIII фактора при первом введении криопреципитата 4–8 ч, а при повторных — 12–36 ч.

Повторные переливания любых препаратов крови очень опасны в плане инфицирования больного рядом вирусов (ВИЧ, гепатитов В, реже D, С, цитомегалии, герпеса и др.). В США до 90% больных тяжелой гемофилией при обследовании в 1984 г. оказались инфицированными ВИЧ, 50–60% имели антитела к поверхностному антигену гепатита В. Больных гемофилией надо прививать против гепатита В. Безусловно, целесообразно и периодическое обследование всех больных гемофилией на эти инфекции. ВИЧ-инфекция у больных гемофилией детей сопровождается лимфоцитарным интерстициальным пневмонитом, реже пневмоцистной пневмонией. В настоящее время в Россию поступают следующие вирусинаktivированные концентраты АГГ: Гемофил М («Бакстер»), Иммунат («Бакстер»),

Коэйт-ДВИ («Байер»), Эмоклот ДИ («Кедрион»); концентраты IX фактора: Иммунин («Бакстер»), Аймафикс («Кедрион»), Октанайн («Октафарма»).

Криопреципитат из пулированной крови доноров (сливают кровь приблизительно 2000 доноров) опасен при переливании больным А(II), В(III) и особенно АВ(IV) групп крови в плане развития гемолиза из-за содержания в нем соответствующих изогемагглютининов.

При необходимости *экстракции зуба* за 12–13 ч переливают концентрат VIII фактора в дозе 30–40 ЕД/кг, за 1 ч до операции — 40 ЕД/кг и через 4–10 ч после экстракции зуба 30–40 ЕД/кг и далее вливают ежедневно 3 дня, а затем через день до эпителизации лунки. Аналогично поступают и при других хирургических операциях, но первые две дозы криопреципитата (до и через 4–6 ч после операции) увеличивают до 50 ЕД/кг. При легкой гемофилии за 1 ч до экстракции зуба можно влить внутривенно десмопрессин (0,3 мкг/кг в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия; инфузия в течение 30 мин), что увеличит уровень VIII фактора в 2–3 раза.

*Местная терапия:* наложение тампонов с гемостатической губкой, тромбином, грудным молоком на место кровотечения. При необильных кровотечениях рекомендуют закапывать в нос десмопрессин; 4 раза в день и внутрь  $\epsilon$ -аминокапроновую кислоту по 50 мг/кг также 4 раза в день.

*При гемартрозах* на 3–4 дня иммобилизуют сустав, накладывают эластический бинт (но не дольше). При очень выраженных, болезненных гемартрозах после переливания криопреципитата показана пункция сустава и удаление крови (хирургом!). Эффективность местного применения холода (льда) многими оспаривается. В качестве обезболивающего оптимально использовать трамал.

При гематуриях и повторных гемартрозах больным с III и большей степенью гемофильной артропатии показан 2–3-недельный курс преднизолонотерапии. При III–IV стадиях гемофильной артропатии обсуждают и вопрос о хирургическом лечении — синовэктомии. Рентгенотерапию рекомендуют для снижения частоты повторных кровоизлияний в сустав при III степени суставного процесса у детей старше 5 лет. Разовая доза — 0,5 Гр, суммарная — 4–5 Гр. Рентгенотерапию проводят через день.

В перспективе введение новых методов лечения — создание «миниорганов» — специфических линий гепатоцитов, которые после трансплантации под кожу больным будут синтезировать и поддерживать концентрацию в крови VIII фактора на уровне 15%. Возможен более многообещающий проект — имплантация нормальных генов факторов VIII или IX взамен дефектных.

*При ингибиторной гемофилии* Л. Н. Якунина и соавт. (2004) рекомендуют:

— вливание больших доз концентратов VIII или IX факторов (150 МЕ/кг дважды в день) или

- концентрат активированных факторов свертывания протромбинового комплекса с антиингибиторной активностью Фейба Тим; Иммуно в дозе 50–100 ЕД/кг 1–2 раза в сутки или
- активированный рекомбинантный фактор VII (rFVII) НовоСэвен 50–200 мкг/кг каждые 2 ч;
- плазмаферез с последующим введением концентратов VIII или IX факторов;
- для купирования иммунопатологического процесса — циклофосфан (12–15 мг/кг внутривенно в первые два дня после экстракорпоральной абсорбции антител и далее до 10-го дня внутрь в дозе 2–3 мг/кг).

Авторы рекомендуют перед переливанием концентратов VIII или IX факторов у больных с тяжелой гемофилией вводить кортикостероиды из расчета 0,5–0,7 мг/кг (разовая доза по преднизолону).

### **Диспансерное наблюдение**

Осуществляет совместно гематолог специализированного центра и участковый педиатр. Ребенка освобождают от прививок и занятий физкультурой в школе из-за опасности травм. Вместе с тем, физические нагрузки больному с гемофилией показаны, так как это увеличивает уровень VIII фактора. Питание больного ребенка не отличается от питания здоровых детей. Из лекарственных трав показаны отвары душицы и зайцегуба опьяняющего (лагохилус). При простудных заболеваниях не следует назначать ацетилсалициловую кислоту или индометацин (предпочтителен ацетоминофен). Противопоказаны банки, так как они могут спровоцировать возникновение легочных геморрагий. В воспитании ребенка важно акцентировать внимание на роли так называемых интеллектуальных профессий и постоянно стимулировать его интерес к чтению, нетравматическим развлечениям, вселять оптимизм. Полезны консультации психотерапевта.

### **Прогноз**

При современных методах лечения значительно улучшился, и больные могут дожить до глубокой старости.

## **Болезнь Виллебранда**

*Болезнь Виллебранда* (ангиогемофилия) — наследственное заболевание, передаваемое обычно по аутосомно-доминантному типу (рис. 109), хотя возможно и аутосомно-рецессивное наследование, характеризующееся повышенной кровоточивостью в сочетании с увеличением длительности кровотечения, количественным или качественным дефектом плазмен-



ного фактора Виллебранда (ФВ) и очень низкими величинами (или отсутствием) адгезии тромбоцитов к стеклу, агрегации тромбоцитов с ристоцетином.

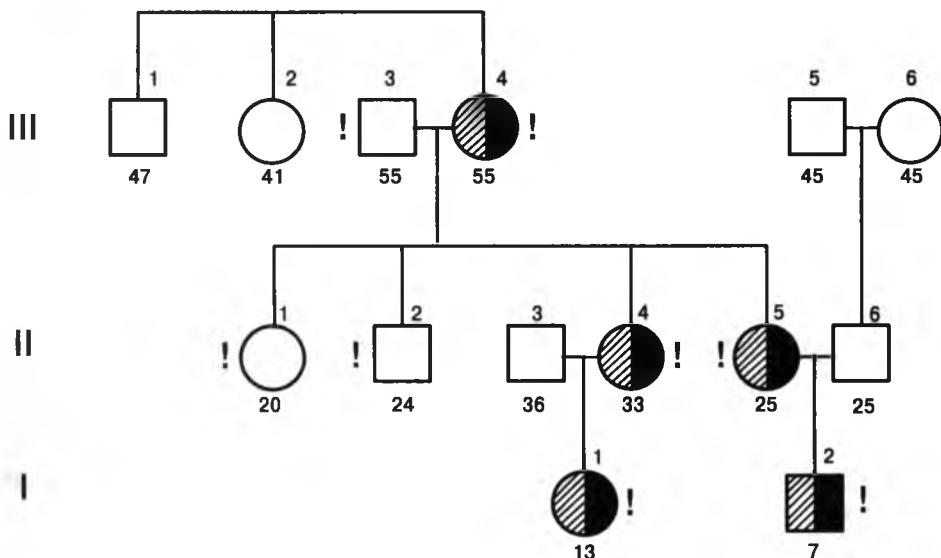


Рис. 109. Родословная больного 7 лет с болезнью Виллебранда.

Восклицательный знак означает — кровотоочивость, зачерненность — лабораторное подтверждение диагноза.

### Частота

В различных популяциях распространенность болезни Виллебранда составляет 1–2% и более [Мазур Э. М., 2000].

### Патогенез

Заболевание впервые описано Эриком фон Виллебрандом (1926) у пятилетней девочки, проживающей на Аландских островах, у которой кровотоочивость, протекающая по микроциркулярному типу, сочеталась с низким уровнем в крови VIII фактора, резким удлинением времени кровотоочения и доминантным типом наследования. При описанной Виллебрандом болезни имеется коагуляционный дефект (низкий уровень VIII фактора) и сосудисто-тромбоцитарные нарушения (увеличение длительности кровотоочения). Установлено, что синтез фактора Виллебранда регулируется аутосомным геном, расположенным на 12-й хромосоме, его нуклеотидная последовательность была определена в 1990 г. Фактор Виллебранда — белок-носитель для VIII:К и необходим для адгезии (ретенции) тромбоцитов к микрофибриллам сосудистой стенки. В крови он находится в виде мультимеров с молеку-

лярной массой от 500 тыс. до 2 млн дальтон. На стадии адгезии он связывает гликопротеин Ib тромбоцитов с субэндотелиальными структурами поврежденной сосудистой стенки, а на стадии агрегации связывается с гликопротеином IIb/IIIa поверхности тромбоцита. Основная масса ФВ синтезируется в специальных гранулах сосудистого эндотелия (тельца Паллади), выбрасываются в кровоток под влиянием тромбина, ионов кальция, 1-дезамино-8D-аргининвазопрессина (DDAVP). 15–25% ФВ синтезируется мегакариоцитами и хранится в  $\alpha$ -гранулах циркулирующих тромбоцитов. Именно в сосудистом эндотелии и находятся самые большие полимеры ФВ, которые и играют важнейшую роль в гемостазе.

Описано 3 основных типа болезни Виллебранда:

- 1) частичный количественный дефицит (70–80% всех больных);
- 2) качественный дефицит ФВ с отсутствием больших мультимеров (10–12% всех больных, но при варианте ПА не образуются большие и промежуточные мультимеры; IIb — имеется повышенная аффинность к гликопротеину Ib тромбоцитов; IIM,N — снижена аффинность к VIII:К или снижена функциональная активность тромбоцитов);
- 3) полный количественный дефицит VIII:ФВ (3–5% больных); наследуется аутосомно-рецессивно.

При всех вариантах в разной степени снижена агрегационная активность тромбоцитов с ристоцетином, хотя при IIb типе она может быть иногда и нормальной.

Сочетанность геморрагического дефекта определяет и вариабельность клинической картины с доминированием у одних больных коагуляционного, а у других — тромбоцитарного дефекта.

### **Клиническая картина**

При тяжелом течении болезни (уровень VIII фактора ниже 5% нормы) практически не отличается от проявлений гемофилии. При более высоком уровне VIII фактора на первый план выступает сосудисто-тромбоцитарный тип кровоточивости: периодические обильные кожные геморрагии, носовые, маточные, желудочно-кишечные кровотечения (возможны и гематомы, в частности, на месте внутримышечных инъекций, гемартрозы). Кровотечения после небольших хирургических операций (экстракций зуба и др.) могут начинаться в момент вмешательства и продолжаться несколько суток, приводя к постгеморрагической анемии. После периода полового созревания тяжесть болезни уменьшается. Роды у женщин с болезнью Виллебранда связаны со значительной кровопотерей.

## Диагноз

Распознавание болезни возможно лишь при одновременном и динамическом изучении уровня VIII фактора и свойств тромбоцитов, потому что даже самые типичные для этого заболевания дефекты периодически могут исчезать (табл. 213). К характерным дефектам относят:

- 1) очень резкое увеличение длительности кровотечения;
- 2) низкая адгезия тромбоцитов к стеклонитям или стеклянным бусинам;
- 3) малое количество VIII фактора крови;
- 4) низкая агрегация тромбоцитов с ристоцетином.

Таблица 213

**Типичные изменения показателей коагулограммы, характерные для различных вариантов болезни Виллебранда и гемофилии (Андреева Т. А., 2004)**

Тип, подтип	Активность VIII:К	Антиген ФВ	Активность ФВ в плазме	Ристоцетин-индуцированная активность тромбоцитов	Мультимерный анализ ФВ
1	Снижена	Снижен	Снижена	Снижена или норма	Все размеры присутствуют
2A	Снижена	Снижен	Значительно снижена	Снижена	Отсутствуют большие и средние размеры
2B	Снижена	Норма или снижен	Значительно снижена	Повышена*	Отсутствуют большие размеры
2M	Снижена или норма	Снижен	Значительно снижена	Снижена или норма	Все размеры присутствуют
2N	Значительно снижена	Норма	Снижена	Норма	Все размеры присутствуют
3	Значительно снижена	Отсутствует	Отсутствует	Значительно снижена	Полностью отсутствует ФВ
Гемофилия А	Значительно снижена	Норма	Норма	Норма	Все размеры присутствуют

\* Может быть тромбоцитопения.

Последний дефект наиболее стойкий. Количество тромбоцитов всегда в норме. Эндотелиальные пробы могут быть как положительными, так и отрицательными. Очень важно при подозрении на болезнь Виллебранда обследовать больного в динамике, ибо даже при I типе болезни, наиболее изученном и распространенном, агрегация тромбоцитов с ристоцетином и уровень VIII фактора могут быть периодически нормальными. В специа-

лизированных центрах для диагностики используют определение в плазме крови VIII:К, VIII:ФВ, VIII:ФВаг, VIII:ФВ-полимера, агрегацию тромбоцитов с очень низкими дозами ристомицина (0,2–0,6 мг/мл), на которые отвечают тромбоциты здоровых лиц, а также больных гемофилией А, но не отвечают при I, IIА, III типе болезни Виллебранда. Зачастую диагноз возможен лишь при повторных обследованиях.

Метод ДНК-диагностики болезни Виллебранда наиболее информативен и по В. С. Баранову его диагностическая ценность приближается к 100%. Синдром болезни Виллебранда может быть при диффузных болезнях соединительной ткани и другой иммунопатологии.

## Лечение

При легких и среднетяжелых формах I типа болезни, когда уровень VIII:К выше 5%, целесообразно назначение аналога естественного антидиуретического гормона — DDAVP (десмопрессина ацетат-1-деамино, 8-D-аргининвазопрессин). DDAVP вводят внутривенно в дозе 0,3 мкг/кг массы тела больного в 30–50 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение 10–20 мин. Синтез VIII:ФВ и VIII:К, а также активатора плазминогена начинает повышаться уже через 30 мин, достигая максимума через 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>–2 ч (у здоровых волонтеров 300–400%). Период полужизни препарата в крови колеблется от 7 до 75 мин, но период подъема VIII:ФВ и VIII:К около 12 ч (после переливания криоконцентрата или свежезамороженной плазмы период полужизни VIII:ФВ равен 18 ч, а VIII:К — 29–48 ч). Отсюда ясно, что повторные введения необходимы через 12 ч, хотя в дальнейшем возможны и через 24 ч. 1 мкг DDAVP имеет активность 4 ИЕ антидиуретического гормона, а потому при повторных введениях возможны водная интоксикация и гипонатриемия. Побочные эффекты в виде транзиторной головной боли и болей в животе, покраснения лица, гипертензии обычно тяжелы и кратковременны.

При IIВ форме болезни Виллебранда вливание DDAVP может вызвать тромбоцитопению. Незарезабитый препарат DDAVP вводят подкожно в тех же дозах, что и внутривенно. Существуют формы DDAVP для интраназального применения в виде спрея (концентрация DDAVP — 1,5 мг/мл), которые применяют при домашнем лечении легких эпизодов кровоточивости (один спрей в каждый носовой ход).

Для купирования легких кровотечений (носовых, десневых, меноррагий), также как и при гемофилии, применяют внутрь аминокaproновую кислоту (0,1 г/кг каждые 4 ч) или производные траексаминовой кислоты (20–25 мг/кг 3–4 раза в день; при внутривенном введении разовая доза 10 мг/кг).

Показано при болезни Виллебранда периодическое назначение дицинона, пантотената кальция, гемостатических фитосборов.

При всех формах болезни (кроме 2В) высокоэффективны как гемостатические средства вливания свежезамороженной плазмы (5–15 мл/кг) или криопреципитат, концентраты VIII фактора с высоким содержанием ФВ (25–40 МЕ/кг), а также рекомбинантный VIIa (внутривенно 90 мкг/кг каждые 3 ч до полной остановки кровотечения).

## Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный.

## Тромбоцитопеническая пурпура

Выделяют первичные и вторичные тромбоцитопенические пурпуры.

К *первичным* относят:

- идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (болезнь Верльгофа);
- наследственные;
- изоиммунные (врожденная — при несовместимости плода и матери по тромбоцитарным антигенам, посттрансфузионная — после переливаний крови и тромбоцитной массы);
- врожденную трансиммунную (транзиторная тромбоцитопения новорожденных от матерей, больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, красной волчанкой).

*Вторичные* (симптоматические) тромбоцитопении у детей развиваются чаще первичных и могут наблюдаться:

- в острый период инфекционных заболеваний (особенно часто при перинатальных инфекциях);
- при аллергических реакциях и болезнях, протекающих с гиперреактивностью немедленного типа;
- коллагенозах и других аутоиммунных расстройствах;
- массовых кровотечениях (тромбоцитопения разведения);
- ДВС-синдроме;
- злокачественных заболеваниях системы крови (лейкоз, гипопластические и витамин В<sub>12</sub>-дефицитные анемии);
- болезнях, сопровождающихся спленомегалией и дисспленизмом (портальная гипертензия при циррозах печени и др.);

— врожденных аномалиях сосудов (гемангиомы) и обмена веществ (Гоше, Ниманна—Пика и др.).

### **Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП)**

ИТП — первичный геморрагический диатез, обусловленный количественной и качественной недостаточностью тромбоцитарного звена гемостаза. Характерными признаками болезни являются нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза — пурпура (кровоизлияния в толще кожи и слизистых оболочках) и кровоточивость слизистых оболочек, низкое количество тромбоцитов в периферической крови, нормальное или повышенное количество мегакариоцитов в костном мозге, отсутствие спленомегалии и системных заболеваний, течение которых может осложниться тромбоцитопенией.

ИТП выделена в отдельную нозологическую единицу (как «болезнь пятнистых геморрагий») в 1735 г. ганноверским врачом Паулем Верльгофом (поэтому ИТП раньше называли болезнью Верльгофа), но лишь в конце XIX века было установлено низкое число тромбоцитов у больных.

**Распространение** ИТП среди детей и взрослых составляет от 1 до 13% на 100 000 населения с ежегодным приростом от 100 до 250 больных на 1 млн населения [Бессмельцев С. С., 2004].

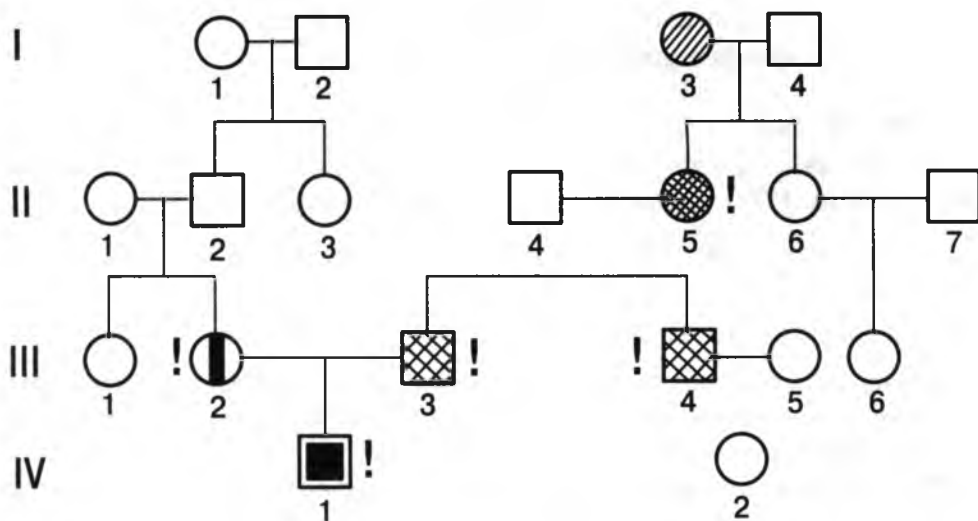
### **Этиология и патогенез**

ИТП — заболевание с наследственным предрасположением, заключающемся в наличии у больных наследственной тромбоцитопатии (рис. 110), в связи с чем перенесенные вирусные инфекции (краснуха, ОРВИ, корь и др.), профилактические прививки (особенно часто после прививки против краснухи), проба Манту, инфицирование *Helicobacter pylori*, физические и психические травмы и другие внешние факторы могут привести к нарушению антигенпрезентирующей функции макрофагов и далее возникновению иммунопатологического процесса — пролиферации сенситивизированных к аутотромбоцитам лимфоцитов, синтезу антитромбоцитарных аутоантител.

По современным представлениям, к ИТП всегда приводит иммунопатологический процесс, поэтому выделение иммунных и неиммунных форм болезни нерационально.

Семейные особенности иммунологической реактивности, иммунорегуляции могут быть также фактором наследственного предрасположения к ИТП (наряду, конечно, с наличием наследственной тромбоцитопатии). Антитромбоцитарные аутоантитела при ИТП направлены к различным гликопротеинам (ГП) мембраны тромбоцитов: ГПV (обычно у таких детей

развивается спонтанная ремиссия), ГП Ib, ГП IIb — IIIa (высокий титр типичен для хронической ИТП). У части больных ИТП снижено количество Т-лимфоцитов супрессоров и естественных киллеров.



**Рис. 110.** Родословная больного Антона Ч., 2,5 мес, острая ИТП.

I<sub>3</sub> — частые носовые кровотечения, экхимозы, не обследована; II<sub>5</sub> — частые носовые кровотечения в детстве, в дальнейшем — частые экхимозы, menses по 12–14 дней, обследована — наследственная тромбоцитопатия: дефицит реакции высвобождения; III<sub>2</sub> — повышенной кровоточивости нет, обследована, функция тромбоцитов не изменена; III<sub>3,4</sub> — частые носовые кровотечения в детстве, в настоящее время нередко кожный геморрагический синдром без причины, обследованы — наследственная тромбоцитопатия: атромбия; IV<sub>1</sub> — пробанда.

Формальный генез тромбоцитопении при ИТП не вызывает сомнений — повышенная деструкция тромбоцитов в селезенке, которая одновременно является местом синтеза антитромбоцитарных антител. Тромбоцитопоз при ИТП повышен, на что указывает большое количество мегатромбоцитов в крови.

Кровоточивость у больных ИТП обусловлена количественной (тромбоцитопения) и качественной (тромбоцитопатия) неполноценностью тромбоцитарного звена гемостаза. Сосудистый эндотелий, лишенный ангиотрофической функции тромбоцитов, подвергается дистрофии, что приводит к повышению проницаемости сосудов, спонтанным геморрагиям. Наруше-

ния коагуляционного звена гемостаза у больных ИТП (снижение темпов тромбопластинообразования, повышение фибринолиза) вторичны по отношению к недостаточности тромбоцитарного звена.

Тромбоцитопатию у детей, больных ИТП, отмечают во все периоды заболевания, в том числе и после脾эктомии при нормальном количестве тромбоцитов в периферической крови. Аналогичную ситуацию отмечают при анемии Минковского—Шоффара, когда после脾эктомии анемия исчезает, а микросфероцитоз сохраняется.

### Классификация

**По течению** выделяют *острые* (продолжающиеся менее 6 мес) и *хронические* формы ИТП; последние подразделяют на варианты:

- а) с редкими рецидивами;
- б) с частыми рецидивами;
- в) непрерывно рецидивирующие.

**По периоду** болезни различают *обострение* (криз), *клиническую ремиссию* (отсутствие кровоточивости при сохраняющейся тромбоцитопении) и *клинико-гематологическую ремиссию*.

**По клинической картине** различаются «*сухие*» (имеется только кожный геморрагический синдром) и «*влажные*» (пурпура в сочетании с кровотечениями) пурпуры.

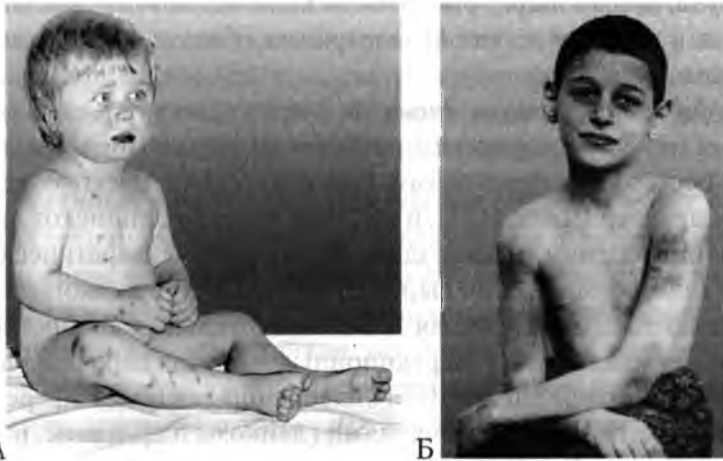
### Клиническая картина

ИТП в большинстве случаев развивается у дошкольников. До начала периода полового созревания среди больных ИТП мальчики и девочки встречаются одинаково часто, но среди старших школьников девочек уже в 2 раза больше.

В раннем и дошкольном возрасте ИТП чаще развивается через 2–4 нед после перенесенных вирусных инфекций: появляются петехиально-пятнистые кожные геморрагии, кровоизлияния в слизистые оболочки, кровотечения. Характерными чертами пурпуры у детей являются:

- 1) полихромность (одновременно на коже можно обнаружить геморрагии разной окраски — от красновато-синеватых до зеленых и желтых);
- 2) полиморфность (наряду с разной величины экхимозами имеются петехии);
- 3) несимметричность;
- 4) спонтанность возникновения, преимущественно по ночам (рис. 111).





**Рис. 111.** Внешний вид больных с ИТП.

А — острая ИТП у ребенка 2 лет; Б — хроническая ИТП у ребенка 11 лет.

Типичным симптомом ИТП являются кровотечения (носовые, десневые, из лунки удаленного зуба, у девочек пубертатного возраста маточные). Реже наблюдают мелену, гематурию и другие кровотечения. Нетипичны и кровоизлияния в суставы. Кровоизлияния во внутренние органы, мозг редки (2–4% больных) и обычно развиваются в первый месяц болезни у детей с обильной кровоточивостью слизистых оболочек, кровоизлияниями в сетчатку глаза. Умеренная спленомегалия (нижний край селезенки на 1–2 см выступает из-под реберной дуги) может быть обнаружена у 10% детей, больных ИТП. Температура тела при отсутствии сопутствующих заболеваний и постгеморрагической анемии стойко нормальная. Признаки интоксикации, лимфаденопатии, увеличение размеров печени отсутствуют.

**Течение.** Согласно нашим данным у 45% детей с острой ИТП и 25% с хронической ИТП имеется лишь «сухая» пурпура, то есть лишь кожный геморрагический синдром. Острая ИТП у детей, как правило (в 80–90% случаев), заканчивается без или на фоне лекарственной терапии выздоровлением. В 60–70-х годах прошлого века 25% детей с ИТП (из 334 наблюдавшихся нами детей) потребовалась спленэктомия, в настоящее время по данным литературы она требуется лишь 5–10% больным.

### Диагноз

Наиболее характерными отклонениями от нормы при лабораторном обследовании больных ИТП являются тромбоцитопения (норма тромбоцитов в периферической крови  $150-400 \times 10^9/\text{л}$ ), увеличение времени кровотечения после стандартной травмы (по Дюку, но лучше по Айви или Борхгревину—Ваалеру), положительные пробы на резистентность капил-

ляров (жгута, щипка и др.), увеличение количества «недеятельных» мегакариоцитов в костном мозге. Миелограмма обязательна с целью дифференциального диагноза.

При **дифференциальном диагнозе** следует иметь в виду, что стойкая гипоплазия мегакариоцитарного ростка, изменения миелоидного и эритроидного ростков костного мозга при отсутствии постгеморрагической анемии нехарактерны для ИТП, и наличие их требует поисков других причин тромбоцитопении. Лихорадка, увеличение лимфатических узлов, спленомегалия, обнаружение выраженных сдвигов в лейкоцитарной формуле, лейкоцитоза, повышенная СОЭ, значительная диспротеинемия — все это требует исключения инфекционных и других перечисленных выше заболеваний и нетипично для ИТП. Особенно важно дифференцировать ИТП с злокачественными гемопатиями (лейкозы и др.), иммунопатологическими болезнями (системная красная волчанка и др.).

**Врожденная изоиммунная тромбоцитопеническая пурпура** обычно возникает при наличии у плода тромбоцитарного антигена PLA I и отсутствии его у матери (в популяции таких лиц 2–5%), что и приводит к сенсибилизации матери, синтезу ею антитромбоцитарных антител, которые, проникая через плаценту, вызывают тромбоцитоллиз у плода. Заболевание диагностируют у 1 на 5000–10 000 новорожденных; характеризуется появлением в первые часы жизни петехиальных и мелкопятнистых геморрагий на коже. При тяжелом течении (позднее появление геморрагического синдрома) возможны кровоизлияния в слизистых оболочках, мелена, носовые, пупочные, легочные кровотечения, внутрочерепные геморрагии (у 10–12% больных). Типична умеренная спленомегалия. Диагноз основан на клинико-лабораторных данных, положительной реакции тромбоагглютинации кровяных пластинок ребенка в сыворотке крови матери. Тромбоцитопения держится от 2 до 12 нед, а иногда и дольше, хотя нарастание геморрагического синдрома купируется при рациональной терапии в первые дни жизни.

**Врожденная трансиммунная тромбоцитопения** в период новорожденности наблюдается у 30–50% детей от матерей, больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. В половине случаев не сопровождается геморрагическими расстройствами. Генез тромбоцитопении связан с проникновением от матери к плоду антитромбоцитарных антител и сенсибилизированных к аутотромбоцитам материнских лимфоцитов. Клинические проявления развиваются обычно в первые дни жизни: петехии, небольшие экхимозы на спине, груди, конечностях, реже кровоизлияния на слизистых оболочках, мелена, носовые кровотечения. Как правило, кровоточивость нетяжелая, но описаны случаи внутрочерепных геморрагий.

Диагноз основан на анамнестических и клинико-лабораторных данных с обнаружением у матери антитромбоцитарных аутоантител, а у матери и ребенка — сенсibilизированных к аутотромбоцитам лимфоцитов. Выздоровление наступает через 5–12 нед. Переход в идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру наблюдается в 1–3% случаев.

**Наследственные тромбоцитопенические пурпуры** могут быть следствием недостаточного образования тромбоцитов или повышенного их разрушения. *Гипопластические тромбоцитопенические пурпуры* (с амегакариоцитозом или мегакариоцитарной гипоплазией), как правило, сочетаются с другими пороками развития, особенно часто с аплазией лучевых костей. Кровоточивость (пурпура, носовые, кишечные и другие кровотечения) и тромбоцитопения в типичных случаях появляются в первые дни жизни, реже позже.

Наследование аутосомное, рецессивное. Прогноз плохой: более половины больных умирает в возрасте до года. Гипоплазия мегакариоцитарного ростка может быть симптомом гипопластических анемий, лейкоза, хромосомных аномалий (трисомий по 13–15-й, 18-й парам хромосом). Наследственная тромбоцитопеническая пурпура может быть и результатом дефицита синтеза тромбоцитопоэтина (доминантный тип наследования), и в таких случаях назначение плазмы даже внутрь приводит к временной нормализации количества тромбоцитов.

**Наследственные тромбоцитолитические пурпуры** бывают микроцитарные, макроцитарные и нормоцитарные. Из этой группы наиболее изучены *синдром Вискотта—Олдрича* (см. главу 23), геморрагическая тромбоцитодистрофия (синдром Бернара—Сулье) и аномалия Мея—Хегглина.

При *синдроме Бернара—Сулье*, наследуемом по рецессивно-аутосомному типу, кровоточивость чаще тяжелая: в первые месяцы жизни появляется пурпура, кровотечения. Тромбоцитопения либо появляется, либо значительно нарастает в момент кровотечения. Тромбоциты большие (80% их имеют диаметр более 4 мкм, большой голубой гиаломер), не реагируют на такие агрегирующие агенты, как ристоцетин, бычий фибриноген. Сущность аномалии тромбоцитов — отсутствие в оболочке клеток гликопротеина Ib (гликокальцина), содержащего рецепторы для фактора Виллебранда, что и определяет низкую адгезивную способность тромбоцитов и дефект агрегации с ристоцетином.

Кровоточивость при *синдроме Мая—Хегглина* нетяжелая, возникает в дошкольном и школьном возрасте. Наследование аномалии аутосомное, доминантное. Тромбоцитопения сочетается с большими размерами кровяных пластинок и наличием телец Доле в нейтрофилах и моноцитах.

## Лечение

Зависит от генеза тромбоцитопении. Новорожденных с изоиммунными и трансиммунными пурпурами в течение 1 нед кормят донорским грудным молоком, а затем прикладывают к груди матери (с контролем числа тромбоцитов в периферической крови ребенка). Лечение тромбоцитопенических пурпур у новорожденных см. наш учебник «Неонатология» (М., МЕДпресс, 2004). При других тромбоцитопенических пурпурах детей кормят обычно, в соответствии с возрастом. Режимные ограничения, как правило, необходимы лишь в период геморрагического криза.

Учитывая возможную роль инфицирования *Helicobacter pylori* в патогенезе ИТП у отдельных больных и данные К. Кохды и соавт. (2002) о существенном увеличении числа тромбоцитов у больных ИТП после эрадикационной терапии, целесообразно у каждого больного провести неинвазивные исследования по диагностике Нр-инфекции (серологический, ПЦР, дыхательный, определение НР-антигена в кале) и далее решить вопрос об эрадикационной терапии (см. главу 9).

При любой тромбоцитопенической пурпуре (если исключен ДВС-синдром) показано назначение внутрь *аминокапроновой кислоты* (0,05–0,1 г/кг 4 раза в сутки) или траексаминовой кислоты (20–25 мг/кг 3–4 раза в день) и других препаратов, улучшающих адгезивно-агрегационную активность тромбоцитов (адроксон, этамзилат-дицинон, пантотенат кальция, хлорофиллин натрия, АТФ внутримышечно в сочетании с препаратами магния внутрь, фитотерапия). В период геморрагического криза аминокапроновую кислоту необходимо 1–2 раза в день вводить внутривенно капельно.

*Иммуноглобулин* внутривенно капельно вводят в дозе 0,5 г/кг массы тела (10 мл/кг 5% раствора) ежедневно в течение 4 дней, что приводит к подъему количества тромбоцитов к концу курса лечения у  $\frac{2}{3}$ – $\frac{3}{4}$  больных ИТП, хотя лишь у 25–30% больных достигается стойкая клинко-гематологическая ремиссия. Лечение внутривенным иммуноглобулином показано и при трансиммунной и изоиммунных тромбоцитопенических пурпурах новорожденных. Однако это достаточно дорогой метод и обычно все же у детей с ИТП лечение начинают с применения преднизолона.

*Показаниями к назначению глюкокортикоидов* детям, больным ИТП, являются: генерализованный кожный геморрагический синдром при количестве тромбоцитов менее  $20 \times 10^9$ /л, сочетающийся с кровоточивостью слизистых оболочек, кровоизлияния в склеру и сетчатку глаза, влажная пурпура, осложнившаяся постгеморрагической анемией, кровоизлияния во внутренние органы. Преднизолон назначают на 2–3 нед в дозе 2 мг/кг в сутки с дальнейшим снижением дозы и отменой препарата. Длительное, многомесячное лечение глюкокортикоидами неэффективно и приводит к ряду осложнений.

*Антирезусный иммуноглобулин* (анти-D-IgG), вводимый резус-положительным больным внутривенно в дозе 25–75 мкг/кг в течение 2–5 дней у половины больных с хронической ИТП, способствует повышению количества тромбоцитов. У спленэктомированных неэффективен.

Считается, что основной механизм положительного эффекта у больных ИТП как кортикостероидной терапии, так и внутривенных иммуноглобулинов, анти-D-IgG заключается в блокаде Fc-рецепторов макрофагов селезенки, что нарушает фагоцитоз тромбоцитов.

*Интерферон- $\alpha_2$* , генно-инженерный препарат (Реаферон, Интрон А, Реаферон-А), начали использовать для лечения больных ИТП с 1988 г. Согласно Е. К. Донюш и соавт. (1997), из 40 детей с хронической ИТП гематологический ответ был достигнут у 72,5% больных (у 15% полный, то есть нормализация количества тромбоцитов). Детям до 5 лет доза препарата составляла 500 000 МЕ/сут, 5–12 лет — 1 млн МЕ/сут и старше 12 лет — 2 млн МЕ/сут. Препарат вводили подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю в течение 3 мес. Хотя результаты лечения следует расценивать лишь через 6–7 нед от его начала, у большинства больных гематологический эффект отмечался уже через 2 нед. Отечественный препарат для ректального применения Виферон в возрастных дозировках так же, хотя и с меньшим успехом используют у больных ИТЛ.

*Даназол* — синтетический андроген, производное этинилтестостерона, обладающее минимальным вирулизирующим эффектом, ингибирующий функциональную активность макрофагов и являющийся иммуномодулятором, нашедшим широкое применение в терапии аутоиммунных гемопатий. Е. К. Донюш и соавт. (2001) назначали даназол в дозе 10 мг/кг/сут (не более 800 мг/сут), разделенной на 2 приема (утром и вечером) в течение 3 мес и более. Терапия даназолом позволила достичь частичного гематологического ответа у 57,1% детей с хронической ИТП, в том числе у 16,7%, не ответивших на кортикостероидную терапию. Средняя скорость гематологического ответа на терапию даназолом составила 3–4 нед.

*Трансфузии тромбоцитной массы* — не эффективны, и к ним прибегают очень редко, лишь при жизнеугрожающих кровоизлияниях (например, в головной мозг), количество тромбоцитов в периферической крови при этом не увеличивается, и возможен только местный гемостатический эффект.

*Показания к спленэктомии* у больных ИТП: влажная пурпура, продолжающаяся более 6 мес и требующая назначения повторных курсов глюкокортикоидов; острая пурпура при наличии тяжелой кровоточивости, не купирующейся на фоне современной комплексной терапии; подозрение на кровоизлияние в мозг. По суммарным данным литературы, у 85% детей, больных ИТП, спленэктомия приводит к клинико-лабораторной ремиссии либо к значительному уменьшению кровоточивости. Самой частой причи-

ной рецидива болезни после спленэктомии является наличие у больных добавочных селезенки, не удаленных во время операции, что можно определить по отсутствию эритроцитов с тельцами Ховеля—Жоли, которые обязательно появляются у спленэктомированных. В случае неэффективности спленэктомии, вновь кратковременно применяют глюкокортикостероиды, а если и это не приводит к увеличению числа тромбоцитов и купированию геморрагий, назначают винкристин ( $1,5 \text{ мг/м}^2$ ) внутривенно 1 раз в неделю. Обычно эффект наступает после 2–4 введений.

Используют и другие иммуносупрессоры — имуран (азатиоприн) по  $50 \text{ мг/м}^2$  в сутки или циклофосфан (циклофосфамид) по  $1000 \text{ мг/м}^2$  в сутки в течение 1–2 мес, антитимический или антилимфоцитарный глобулины  $1,5\text{--}2 \text{ мг/кг}$  внутривенно капельно через день (на курс 6–7 инфузий). Уже в XXI веке получены обнадеживающие результаты при использовании у больных с рефрактерной к различным видам терапии ИТП Ритуксимаба — генно-инженерных, химерных, гуманизированных IgG1/κ-моноклональных антител, специфичных для молекулы CD20 — пан-В-клеточного поверхностного фосфопротеина (индуцируют апоптоз и лизис CD20<sup>+</sup> В-лимфоцитов), выпускаемых в Швейцарии ( $375 \text{ мг/кг}$  внутривенно 1 раз в неделю, 3–4 введения). Спленэктомия нежелательна у детей в возрасте до 5 лет (особенно до года), так как риск сепсиса в этом случае около 1–2%. Учитывая, что спленэктомированные больные особенно чувствительны к пневмококковой инфекции (лишь в первый год после операции), рекомендуют до спленэктомии провести иммунизацию пневмококковой вакциной, либо в течение полугода после операции 1 раз в месяц вводить бициллин-5.

### **Диспансерное наблюдение**

При острой ИТП проводят в течение 5 лет, при хронической — до перехода ребенка во взрослую поликлинику. Прививки на фоне антигистаминных средств возможны лишь через 1 год после острого периода. Противопоказаны прививки живыми вирусными вакцинами. В течение 3–5 лет нецелесообразна смена климата. Диета обычная. Анализы крови с подсчетом числа тромбоцитов в первые 3 мес после выписки надо делать 1 раз в 2 нед, далее в течение 9 мес ежемесячно и в дальнейшем 1 раз в 2 мес, а также после каждой перенесенной инфекции. При лечении детей следует избегать ацетилсалициловой кислоты, анальгина, карбенициллина, нитрофурановых препаратов, УВЧ и УФО. В течение 3–6 мес после выписки целесообразно назначить кровоостанавливающий сбор трав в сочетании с чередующимися 2-недельными курсами препаратов, стимулирующих адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов, желчегонными средствами (прием аллохола в течение 1 мес, затем перерыв на 1 мес и снова прием этого препарата). Далее упомянутую терапию назначают курсами по 2 мес 2–3 раза в год.

В кровоостанавливающий сбор трав входят тысячелистник, пастушья сумка, крапива двудомная, зайцегуб опьяняющий, зверобой, земляника лесная (растения и ягоды), водяной перец, кукурузные рыльца, шиповник. Все растения смешивают в равных частях, заливают 1 столовую ложку сбора стаканом кипятка и настаивают 10–15 мин. Пить по 1 стакану в сутки в 2–3 приема в течение 1 мес. Затем делают перерыв на 1 мес и вновь проводят месячный курс.

### Прогноз

При современных методах лечения для жизни — благоприятный. Летальность не выше 2–3%. По общепринятому мнению, 75% больных с острой ИТП выздоравливают спонтанно, без всякого лечения в течение 6 мес. Частота перехода острой ИТП в хроническую составляет примерно 10%.

### Тромбоцитопатии

*Тромбоцитопатии* — расстройства гемостаза, обусловленные качественной неполноценностью кровяных пластинок при нормальном их количестве. Различают наследственные и приобретенные тромбоцитопатии. Среди первичных наследственных тромбоцитарных дисфункций наиболее часто встречаются тромбоцитопатии с дефектом гранул (дефицитом гранул или реакций высвобождения). Вторичные наследственные тромбоцитопатии типичны при болезни Виллебранда, афибриногенемии, альбинизме (синдром Херманского—Пудлака), синдроме гиперэластичной кожи (Элерса—Данлоса) и Марфана, многих аномалиях обмена. Приобретенные тромбоцитопатии с геморрагическим синдромом или без него характерны для многих болезней крови (лейкозы, гипопластические и мегалобластические анемии), уремии, ДВС-синдрома, иммунопатологических болезней (геморрагический васкулит, красная волчанка, диффузный гломерулонефрит и др.), лучевой болезни, лекарственной болезни при приеме салицилатов, ксантинов, карбенициллина, нейроциркуляторных дисфункций.

*Распространение* даже первичных наследственных тромбоцитопатий не установлено, но несомненно, что это самая частая генетически обусловленная патология системы гемостаза. В большинстве случаев так называемой семейной кровоточивости неясного генеза можно подозревать наследственные тромбоцитопатии. Частота наследственных тромбоцитопатий, включая и болезнь Виллебранда, в популяции достигает 5% и более.

### Патогенез

В основе дефекта функциональной активности тромбоцитов при тромбоцитопатии (описана в 1918 г. швейцарским педиатром Евгением Гланцманном и

потому названа его именем) лежит отсутствие комплекса гликопротеинов IIb/IIIa на их мембране, а отсюда неспособность тромбоцитов связывать фибриноген, агрегировать друг с другом, вызывать ретракцию кровяного сгустка. Комбинация гликопротеинов IIb/IIIa является специфическим для тромбоцитов и мегакариоцитов *интегрином* — комплексом, опосредующим различные внеклеточные сигналы к цитоскелету тромбоцитов.

### **Классификация наследственных тромбоцитопатий [R. Colman, 1993]**

- I. Дефект взаимодействия тромбоцит — агрегант (дефект рецептора):
  - селективные дефекты адреналиновых, коллагеновых, тромбоксановых/эндопероксидных рецепторов.
- II. Дефект взаимодействия тромбоцит — сосудистая стенка:
  - болезнь Виллебранда (дефицит или дефектность ФВ);
  - синдром Бернара—Сулье (дефицит GPIb).
- III. Дефект межтромбоцитарного взаимодействия:
  - врожденная афибриногемия (дефицит фибриногена);
  - тромбастения Гланцманна (дефицит или дефект GPIIb/IIIa).
- IV. Нарушения тромбоцитарной секреции:
  - 1) дефицит пула хранения:
    - дефицит  $\delta$ -гранул (плотные гранулы);
    - дефицит  $\alpha$ -гранул;
    - дефицит  $\alpha\delta$ -гранул;
  - 2) нарушения обмена арахидоновой кислоты:
    - нарушения высвобождения арахидоновой кислоты;
    - дефицит циклооксигеназы;
    - дефицит тромбоксансинтетазы;
  - 3) первичный дефект секреции с нормальным пулом хранения и нормальным синтезом тромбоксана:
    - дефект мобилизации кальция;
    - дефект метаболизма фосфатидилинозитола;
    - дефект фосфорилирования белков.
- V. Нарушения взаимодействия тромбоцит — фактор свертывания.
- VI. Сочетанные врожденные нарушения — аномалия Мея—Хегглина, болезнь Дауна, синдромы мезенхимальной дисплазии (Марфана, Элерса—Данлоса), TAR-синдром.

Достижения последнего десятилетия в области молекулярной биологии, биохимии мембран, механизмов трансмембранной передачи сигналов к



внутриклеточному скелету, а также участие вторых посредников (аденилатциклазного — тормозного и Са-инозитолового — стимулирующего) в реализации клеточных эффектов способствовали пониманию путей взаимодействия клеток крови, эндотелиоцитов с биологически активными веществами в ходе воспалительного процесса, репарации, гемостаза, аллергии.

Наследственные дефекты мембран — причина неспособности тромбоцитов связывать фибриноген при тромбастении или связывать фактор Виллебранда, адгезировать (прилипать) к чужеродным поверхностям, коллагену при аномалии Бернара—Сулье.

При разных вариантах наследственных тромбоцитопатий с дефектом реакции освобождения выявлены дефициты циклооксигеназы, тромбоксан-синтетазы и др. Кроме того, при некоторых наследственных тромбоцитопатиях обнаружен дефицит плотных гранул (болезнь Херманско-го—Пудлака, синдром Ландольта), дефицит белковых гранул (синдром серых тромбоцитов) или их компонентов, лизосом.

*Таблица 214*

### **Функциональные свойства тромбоцитов при наиболее распространенных наследственных тромбоцитопатиях**

<b>Тромбоцитопатии</b>	<b>Характер функционального дефекта (диагностические критерии)</b>
<b>Первичные</b>	
Тромбастения	Отсутствие или снижение агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, коллагеном и адреналином, отсутствие или резкое снижение ретракции кровяного сгустка, нормальная агрегация с ристоцетином
Дефицит пула хранения	Снижение агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном при нормальной ретракции кровяного сгустка, повышение уровня циркулирующего тромбоглобулина, тромбоцитарного фактора 4, иногда умеренная тромбоцитопения, ретикулиновый фиброз костного мозга
Тромбоцитопатия вследствие нарушения «реакции высвобождения тромбоцитов»	Резкое снижение агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном: нормальная первичная агрегация, но отсутствие или резкое снижение 2-й волны агрегации, индуцированной АДФ и адреналином
Болезнь Бернара—Сулье	Снижена агрегация тромбоцитов, индуцированная ристоцетином, бычьим фибриногеном при нормальной агрегации с АДФ, коллагеном, адреналином, умеренная тромбоцитопения, увеличение размера тромбоцитов
<b>Вторичные</b>	
Болезнь Виллебранда	Нормальная агрегация тромбоцитов с АДФ, коллагеном, адреналином, сниженная с ристоцетином (дефект корректируется донорской плазмой). Снижен уровень VIII ф. Увеличена длительность кровотечения. Снижена адгезивная способность тромбоцитов
Афибриногемия	Резко снижен уровень фибриногена в крови в сочетании со сниженной агрегацией тромбоцитов с АДФ, коллагеном, адреналином

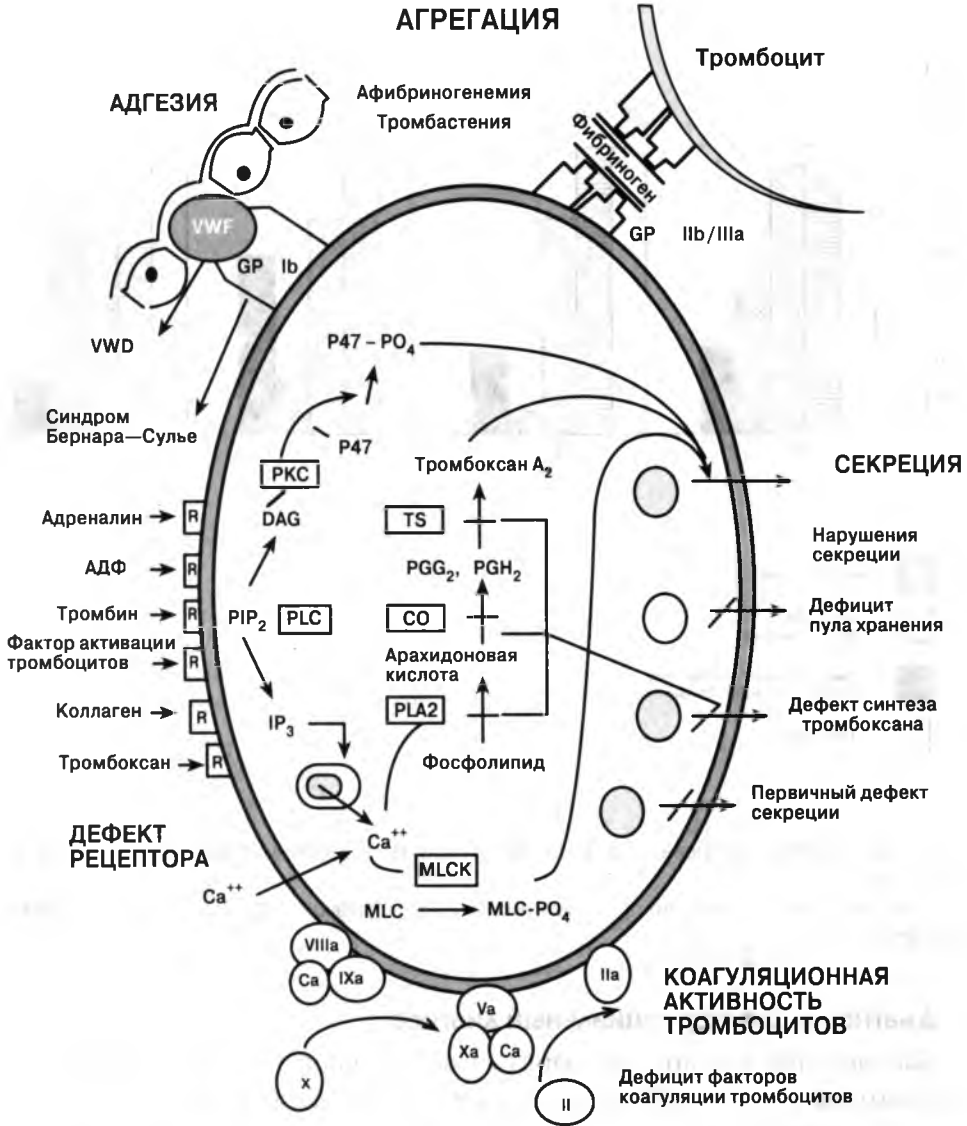
В генезе повышенной кровоточивости при всех вариантах тромбоцитопатии основное значение имеет дефект образования первичной гемостатической пробки и взаимодействия как самих тромбоцитов друг с другом, так и тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза.

Современные представления о рецепторном аппарате тромбоцитов и врожденных тромбоцитопатиях представлены на рис. 112, классификация наследственных тромбоцитопатий [Colman R., 1993] — см. выше. Однако практическое использование данной классификации достаточно сложно и возможно лишь в высокоспециализированных клиниках, поэтому для практических целей можно использовать следующую упрощенную классификацию (табл. 214).

### **Клиническая картина**

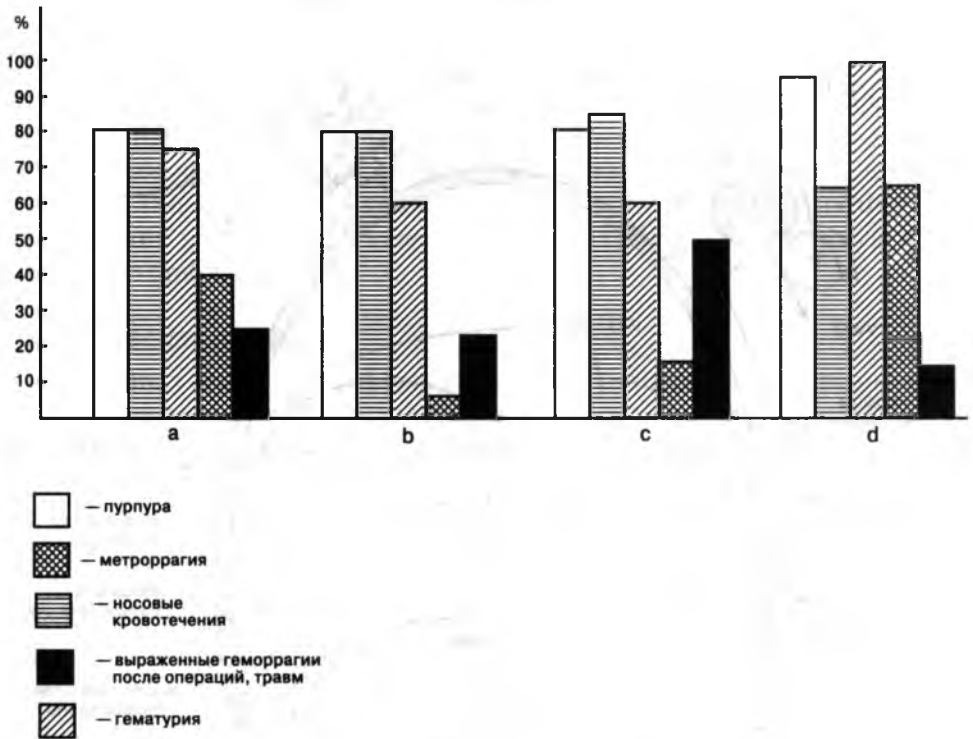
При разных вариантах дефекта тромбоцитов тяжесть заболевания варьирует от синдрома легкой кровоточивости (склонность к синячковости при незначительных травмах; кожным геморрагиям при трусшей тело одежде, на месте сдавления резинками или при энергичном давлении на конечность; периодические необильные носовые кровотечения, семейные длительные менструации у женщин и др.) до обильных носовых, маточных, желудочно-кишечных кровотечений, распространенной кожной пурпуры. Нередко у таких больных небольшие хирургические вмешательства (экстракция зуба, аденотомия, тонзиллэктомия и др.) вызывают обильные и длительные кровотечения, приводящие к анемии. Кожный геморрагический синдром может быть в виде петехий, экхимозов, реже гематом. Часто минимальная кровоточивость настолько распространена среди родственников, что это объясняют семейной слабостью сосудов, семейной чувствительностью и т. д. Именно у больных с наследственными тромбоцитопатиями развивается обычно кровоточивость как осложнение после приема лекарственных препаратов, которые у миллионов людей этой реакции не вызывают. У них же часты носовые кровотечения при инфекциях.

Длительные торпидные к обычной терапии гематурии тоже могут быть проявлением тромбоцитопатии (все же у таких больных всегда либо в анамнезе, либо даже в момент обследования можно обнаружить и другие проявления повышенной кровоточивости). Время появления первых признаков повышенной кровоточивости может быть самым различным, но чаще все-таки это ранний или дошкольный возраст. Весной и зимой кровоточивость более выраженная. С возрастом нередко интенсивность геморрагического синдрома стихает. Наиболее стойкий и тяжелый геморрагический синдром из перечисленных наследственных тромбоцитопатий отмечается при тромбастении. Частота различных симптомов повышенной кровоточивости при различных тромбоцитопатиях представлена на рис. 113.



**Рис. 112.** Схема нормального тромбоцитарного ответа и врожденных нарушений функций тромбоцитов [R. Colman, 1993].

CO — циклооксигеназа; DAG — диацилглицерол; IP — инозитолтрифосфат; MLC — миозин, легкая цепь; MLCK — киназа легкой цепи миозина; PIP<sub>2</sub> — дифосфат фосфатидилинозитола; KC — протеинкиназа; PLC — фосфолипаза C; PLA<sub>2</sub> — фосфолипаза A<sub>2</sub>; TS — синтетеза тромбоксана; VWF — фактор Виллебранда; VWD — болезнь Виллебранда; GP — гликопротеин.



**Рис. 113.** Характер повышенной кровоточивости при наследственных тромбоцитопатиях (Е. Д. Болотина).

а — тромбастения; б — дефицит пула хранения; с — дефект реакции освобождения; д — болезнь Виллебранда.

### Диагноз и дифференциальный диагноз

Заболевание можно заподозрить уже на основании анамнеза. Обязательным является составление родословной с тщательным сбором сведений о минимальной кровоточивости у родственников. Эндотелиальные пробы на резистентность капилляров (манжеточная, жгута, баночная), как правило, положительные.

Может быть увеличена длительность кровотечения, но при определении по Дюку она чаще нормальная. Количество тромбоцитов и показатели свертывающей системы крови без отклонений от нормы (во всяком случае, при определении традиционными методами изучения коагулограммы).

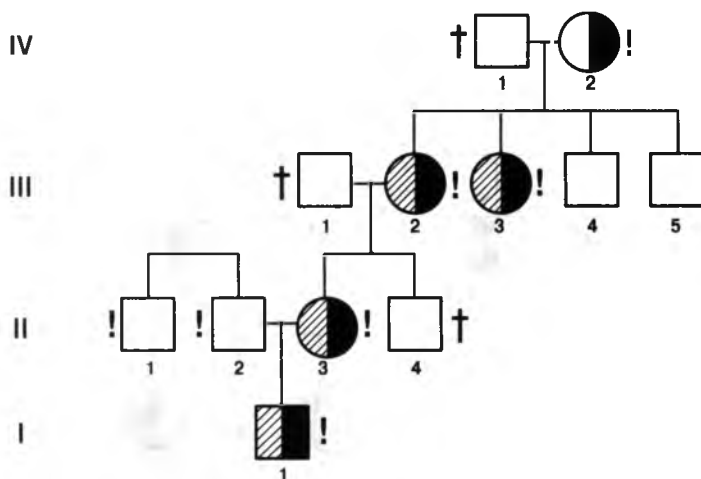


Рис. 114. Родословная семьи Алеши А., 7 лет. Дефицит пула хранения.

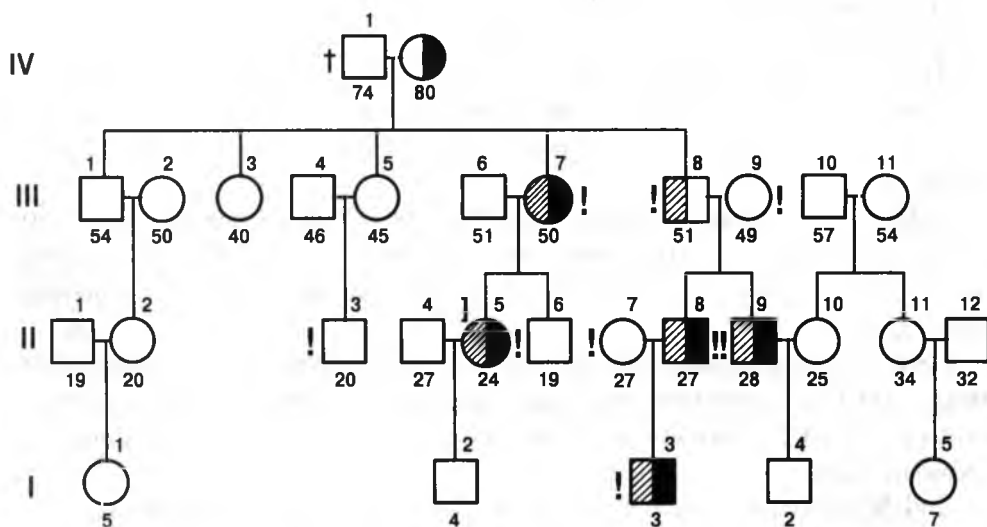


Рис. 115. Родословная семьи Миши М., 3,5 лет. Наследственная тромбоцитопатия с дефектом реакции освобождения.

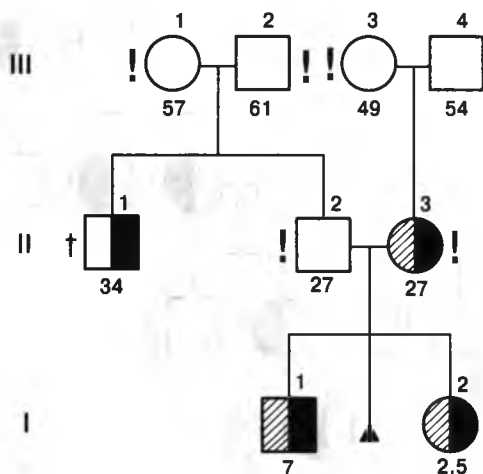


Рис. 116. Родословная семьи Лены Р., 2,5 лет. Тромбастения.

Окончательный диагноз возможен лишь при лабораторном исследовании свойств тромбоцитов: их адгезивной способности к стеклу и коллагену (снижены лишь при болезнях Виллебранда и Бернара—Сулье), ретенции их в ранке, агрегационной активности с разными дозами АДФ, коллагеном, ристоцетином, оценке реакций освобождения.

При этом обследование следует проводить в динамике (для исключения случайных изменений свойств тромбоцитов) и обязательно не только у ребенка, но и его родителей, а также родственников с повышенной кровоточивостью.

Дефицит пула хранения, тромбоцитопатию с дефектом реакций освобождения наследуют по аутосомно-доминантному типу (рис. 114, 115), поэтому у одного из родителей больного дефект свойств тромбоцитов находят обязательно.

Тромбастению нередко наследуют аутосомно-рецессивно, в связи с чем выявление гетерозиготного носителя среди родителей может быть затруднено (рис. 116). В то же время, есть семьи и с доминантным наследованием тромбастении.

Дифференциальную диагностику проводят с другими видами геморрагических диатезов. Особенно необходимо разграничивать тромбоцитопатии с болезнью Виллебранда (опорный пункт диагностики — дефектная агрегация с ристоцетином, что бывает только при болезни Виллебранда и синдроме Бернара—Сулье). Изучение состояния коагуляционного звена гемостаза у больных позволяет исключить дефициты VIII, II, V, X, I и III факторов свертывания, для которых также характерен микроциркуляторный тип повышенной кровоточивости.

## Лечение

Диета в соответствии с возрастом и сопутствующими заболеваниями. Режим определяется интенсивностью геморрагического синдрома. Обычно необходимости в постельном режиме нет. Назначают препараты, способствующие улучшению адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, из разных групп (обычно внутрь): *антифибринолитического действия* ( $\epsilon$ -аминокапроновая кислота или трансэксаминовая кислота в суточной дозе при приеме внутрь 0,1–0,2 г/кг, разделенные на 4 приема; парааминобензойная кислота 7,5 мг/кг 3–4 раза в сутки внутрь); *ангиопротекторы* (этамзилат – Дицинон в разовой дозе 12,5 мг/кг внутримышечно, внутривенно или внутрь 3–4 раза в сутки; Адроксон 0,025% раствор по 1–2 мл внутримышечно или подкожно 3–4 раза в сутки); *стабилизаторы биологических мембран* (1% раствор АТФ 0,5–2 мл в зависимости от возраста однократно в сутки внутримышечно; Магнерот внутрь по 10 мг/кг 2–3 раза в сутки; Магне В<sub>6</sub> внутрь по 5 мг/кг 2–3 раза в сутки, препараты кальция – предпочтителен пантотенат кальция по 5 мг/кг 2 раза в сутки; карбонат лития 5 мг/кг однократно в сутки на ночь); *средства, стимулирующие внутриклеточные биоэнергетические процессы* (оротат калия, Рибоксин в суточной дозе 10 мг/кг, разделенной на 3 приема; Эссенциале, глютаминовая кислота или липоевая кислота в возрастных дозировках внутрь); *витамины С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, А, Е*, фолиевая кислота в дозах, вдвое-втрое превышающих физиологические потребности, внутрь; *фитотерапия* (см. «Идиопатическая тромбоцитопатическая пурпура»).

Обычно назначают препараты из 2–3 групп курсом не менее 10–14 дней. Курсы повторяют в зависимости от тяжести и рецидивирования геморрагического синдрома через 1–3 мес. Фитотерапию проводят между курсами медикаментозной терапии по 2–3 нед. Важно выявлять и лечить сопутствующие заболевания и состояния.

Необходимо избегать нарушающих функцию тромбоцитов препаратов, особенно ацетилсалициловой кислоты, которая, ингибируя простагландинсинтезу (циклоксигеназу), резко тормозит синтез тромбоксанов, блокируя тем самым агрегацию (рис.117). Парацетамол не нарушает агрегацию тромбоцитов, тогда как все остальные нестероидные противовоспалительные препараты угнетают.

Кроме того, угнетают агрегацию тромбоцитов эуфиллин, трентал, дипиридамон, преднизолон, гепарин, пенициллины, большие дозы витамина С, сульфаниламиды, цитостатики, мочегонные средства и др. Из пенициллинов особенно резко угнетает агрегационную функцию тромбоцитов карбенициллин. Назначение одновременно 3 ингибиторов функции тромбоцитов может вызвать желудочно-кишечное кровотечение у детей с эрозивными процессами в желудочно-кишечном тракте.

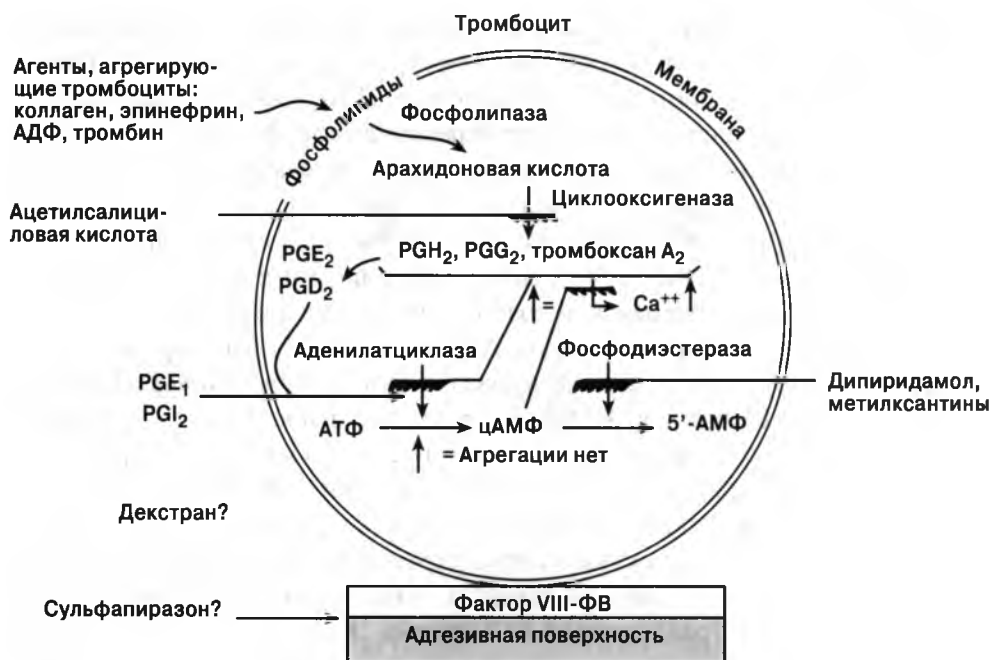


Рис. 117. Точки приложения действия антитромбоцитарных препаратов (М. Стермерман).

## Прогноз

При наследственных тромбоцитопатиях в случаях отсутствия внутричерепных геморрагий для жизни благоприятный, если проводят адекватную терапию и вовремя ликвидируют выраженную кровопотерю. Следует отметить, что массивные внутричерепные геморрагии характерны лишь для очень тяжелых форм тромбастении, болезни Виллебранда и синдрома Бернара—Сулье.

## Вазопатии

Включение вазопатий в группу геморрагических диатезов весьма условно, и это скорее традиция. Различают *наследственные вазопатии* (болезнь Рандю—Ослера, ангиоматоз сетчатки — синдром Гиппеля—Линдау; синдром гиперэластичной кожи — синдром Элерса—Данлоса; гемангиомы в сочетании с тромбоцитопенией, анемией — синдром Казабаха—Мерритта; телеангиэктазии кожи с атаксией — синдром Луи-Бар) и *приобретенные вазопатии* (геморрагический и другие виды аллергических васкули-



тов; симптоматические васкулиты при коллагенозах, медикаментозных и пищевых аллергиях; инфекционные и токсические васопатии; гиповитаминозные васопатии — дефициты витаминов С, Р и др.). Подавляющее большинство этих заболеваний описано в учебнике по детской дерматологии, некоторые — в настоящем учебнике. Наиболее распространенная васопатия у детей — геморрагический васкулит.

## Геморрагический васкулит (ГВ)

ГВ (болезнь Шенлейна—Геноха, анафилактоидная пурпура, капилляротоксикоз) — иммунопатологическое заболевание, характеризующееся системным васкулитом (поражаются мелкие сосуды: капилляры, венулы, артериолы с отложением в их стенках иммунных депозитов, состоящих преимущественно из иммуноглобулинов класса IgA) и проявляющееся симметричными, чаще мелкоочечными кровоизлияниями на коже, обычно в сочетании с болью и отечностью суставов, болями в животе, поражением почек. ГВ диагностируют у 2–2,5 на 10 000 детского населения в год. Чаще заболевают дети от 6 мес до 7 лет. Среди больных мальчиков в 2 раза больше, чем девочек.

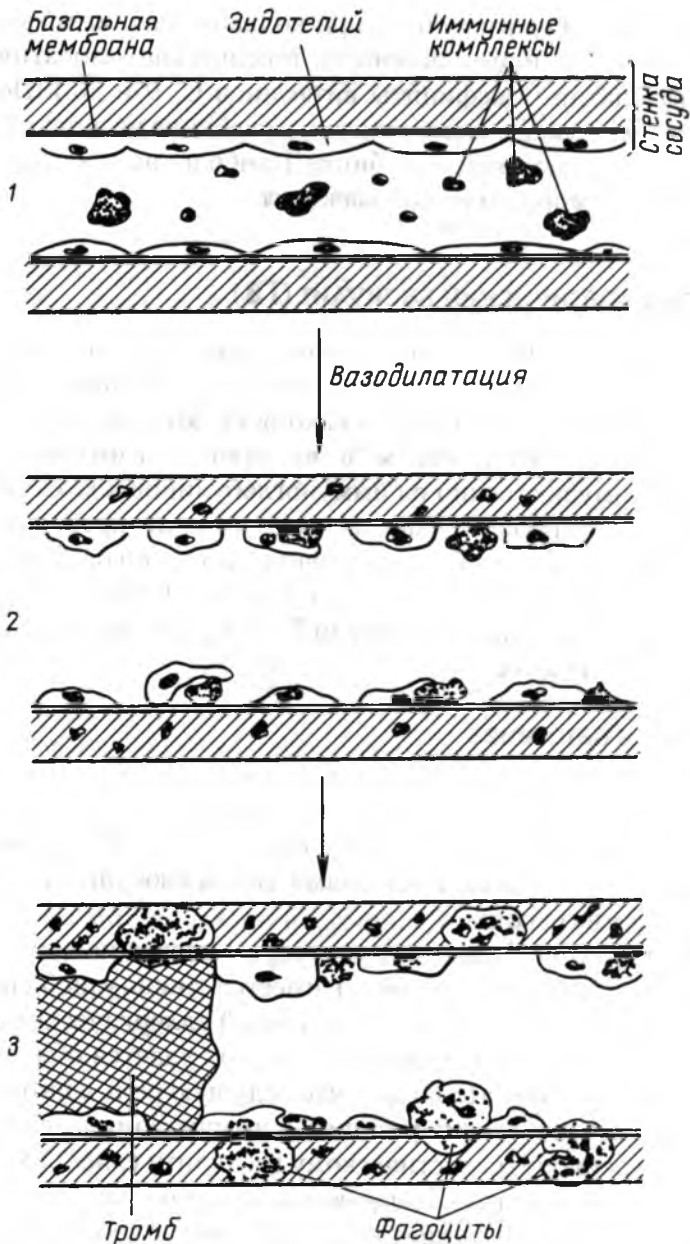
### Этиология и патогенез

Причина болезни не установлена, но у некоторых детей отмечена связь ее развития с перенесенными острыми вирусными заболеваниями, бактериальными инфекциями (чаще стрептококковыми — у 50% больных), профилактическими прививками, введениями гамма-глобулина, лекарственной аллергией, гельминтозами.

Специфическое наследственное предрасположение (то есть наличие аналогичного заболевания в семье) имеется лишь у небольшого числа больных, тогда как отягощение родословной аллергическими болезнями есть у большинства детей. У многих больных удается обнаружить очаги хронической инфекции. Полагают, что ведущую роль в патогенезе может играть III тип аллергических реакций — иммунокомплексное поражение, приводящее к лейкоцитокластическому васкулиту (рис. 118).

Не исключена также триггерная роль каких-то неизвестных эндогенных веществ, поступающих из кишечника. В настоящее время у больных ГВ установлено нарушение барьерной функции кишечника и повышенная проницаемость его стенки для макромолекул.

У некоторых детей в основе патогенеза болезни лежит иммунодефицитное состояние, в частности, дефицит С2-комплемента. По мнению А. В. Папаяна, решающую роль в патогенезе ГВ могут играть реакции по типу феномена Шварцмана (рис. 119).



**Рис. 118.** Развитие иммунокомплексного васкулита (схема) (А. И. Воробьев и др.).

1 — циркуляция комплексов (отложений нет);

2 — отложение комплексов в стенке сосуда (локализация поражений зависит от состава комплексов);

3 — васкулит (нейтрофильно-макрофагальная реакция, тромбоз).

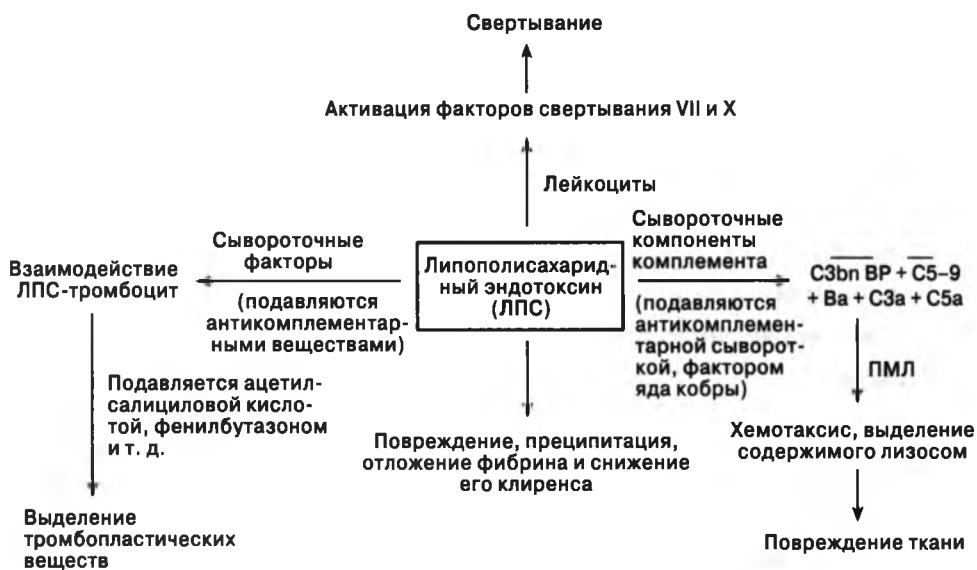


Рис. 119. Иммунологические и неиммунологические реакции при феномене Шварцмана (Р. Х. Кормен, С. С. Асгар).

Подтверждением иммунокомплексного поражения сосудов при ГВ является обнаружение в местах поражения (в коже, внутри сосудов) иммуноглобулинов А, М, G, фибриногена, СЗ-комплемента. Такие изменения находят у  $\frac{2}{3}$  больных, хотя у всех имеются отложения в сосудах почек комплексов с IgA. У части больных обнаружен высокий уровень IgA в крови и В-лимфоцитов с IgA. По мере затухания болезни количество В-лимфоцитов с IgA в крови снижается, но этого не происходит у больных нефропатией. В последнее десятилетие обращают внимание на то, что маркером васкулита может служить повышенный уровень в крови антигена фактора Виллебранда (ФВаг).

Грубых изменений свертывающей системы крови обычно не находят, но, как правило, регистрируют тенденцию к гиперкоагуляции. У  $\frac{1}{3}$  детей с ГВ имеется ДВС-синдром.

Поражение почек вызвано иммунными комплексами с IgA и может носить характер очагового, сегментарного (по типу IgA-нефропатии при болезни Берже), реже — острого, подострого диффузного гломерулонефрита.

## Классификация

Г. А. Лыскина и соавт. (2000) предлагают следующую клиническую классификацию ГВ.

1. Форма (эволюция) болезни:

- начальный период;
- ремиссия;
- рецидив;

2. Клинические формы:

- простая;
- смешанная.

3. Клинические синдромы:

- кожный;
- суставной;
- абдоминальный;
- почечный.

4. Степень тяжести.

Легкая:

- общее состояние удовлетворительное;
- необильные высыпания;
- возможны артралгии.

Среднетяжелая:

- общее состояние средней тяжести;
- обильные высыпания;
- артралгии, артрит;
- периодические боли в животе;
- микрогематурия;
- небольшая протеинурия (следы белка в моче).

Тяжелая:

- общее состояние тяжелое;
- высыпания обильные сливные с элементами некроза;
- рецидивирующие ангионевротические отеки;
- упорные боли в животе;
- желудочно-кишечное кровотечение;

- макрогематурия;
- нефротический синдром;
- острая почечная недостаточность.

#### 5. Характер течения:

- острое (до 2 мес);
- затяжное (до 6 мес);
- хроническое (рецидивирующее).

### Клиника

Наиболее типичным признаком является *поражение кожи* (рис. 120, 121). При отсутствии кожных изменений диагноз не ставят. Начало болезни (чаще через 1–2 нед после острого респираторного заболевания) может



быть острым с одновременным появлением нескольких синдромов, но поражения кожи иногда возникают и позже суставного и абдоминального синдромов.

Обычно изменения появляются на коже нижних конечностей, затем на ягодицах, верхних конечностях, груди, пояснице, лице и шее. В типичных случаях вначале это мелкие (около 2–3 мм в диаметре) эритематозные пятна или макулопапулы. При надавливании элементы становятся бледными, но в дальнейшем теряют эту способность. Иногда на начальном этапе болезни при назначении гепарина сыпь может исчезнуть за несколько часов.

Чаще сыпь через некоторое время становится геморрагической и элементы приобретают красно-багровую окраску. Далее сыпь бледнеет, становясь коричневой, а потом с желтоватым оттенком, но обычно не цветет.

Кожные поражения чаще симметричные, группируются вокруг суставов, на ягодицах, внутренней поверхности бедер, разгибательных поверхностях конечностей. Кожные поражения могут быть полиморфные за счет дальнейших подсыпаний.

Волнообразность подсыпаний — типичный признак. Кроме того, у больных иногда могут

**Рис. 120.** Внешний вид больной геморрагическим васкулитом с почечным синдромом.

быть явления многоморфной или нодозной (узловой) эритемы, ангионевротического отека, а также отечности кистей, стоп, голеней, век, лица. Элементы сыпи могут достигать 2–3 см в диаметре.

Вследствие сопутствующей вторичной тромбоцитопатии (особенно на фоне назначения нестероидных противовоспалительных средств) возможны носовые кровотечения, экхимозы. Зуд для ГВ нехарактерен. При тяжелом течении возможна некротическая пурпура, которой предшествуют буллезные высыпания. Некрозы могут оставлять после себя рубцы.

*Суставной синдром* — припухлость, болезненность, гиперемия — бывает у  $\frac{2}{3}$  больных в крупных суставах (коленных, локтевых, голеностопных и др.). Чаще поражение несимметричное. Артрит при ГВ обычно быстро проходит и стойких деформаций после себя не оставляет.

*Абдоминальный синдром* развивается приблизительно у  $\frac{2}{3}$  больных ГВ и характеризуется внезапными схваткообразными, очень резкими болями, которые чаще локализуются возле пупка, могут сопровождаться стулом черного или алого цвета (мелена), тошнотой, повторной рвотой (гематомезис). Живот слегка вздут, но напряжение брюшной стенки при неосложненном течении обычно отсутствует.

Стул может учащаться. При рентгеноскопии желудочно-кишечного тракта обнаруживают снижение подвижности кишечника, сегментарные сужения, вероятно, обусловленные отеком и геморрагиями. Нарушения моторики могут привести к *непроходимости, инвагинации, инфарктам, перфорации кишки и перитониту* (у 2–3% больных). Анализ на скрытую кровь в стуле (реакция Грегерсена) положителен при серийном исследовании у 80% больных.

*Почечный синдром* встречается у  $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$  больных в виде очагового или сегментарного, диффузного гломерулонефрита, подострого экстракапиллярного пролиферативного нефрита. Выделяют 4 клинические формы поражения почек:

- 1) транзиторная гематурия;
- 2) капилляротоксический нефрит, гематурическая форма;



**Рис. 121.** Высыпание на ягодицах у больного геморрагическим васкулитом.

3) капилляротоксический нефрит с нефротическим синдромом и гематурией;

4) быстропрогрессирующий гломерулонефрит.

Первые две формы встречаются с одинаковой частотой 45% и протекают благоприятно.

У некоторых детей микроизменения в моче или даже макрогематурия без экстраренальных симптомов и грубого нарушения функции почек держатся достаточно длительно — несколько недель или месяцев и даже лет. В этих случаях речь идет, вероятно, о сегментарном нефрите. У  $1/3$  больных нефропатией имеется клиника типичного острого нефрита с четкими экстраренальными симптомами и синдромами. Течение этого вида нефропатии также чаще доброкачественное, но может привести и к хроническому нефриту. Наиболее тяжелое осложнение — подострый нефрит, ОПН.

Поражения других органов при ГВ редки — в процесс вовлекается головной мозг (преходящие судороги, парезы конечностей, асимметрия сухожильных рефлексов, симптомы поражения черепных нервов вследствие отека, реже кровоизлияния), глаза, отмечается припухлость яичек. Изменения сердечно-сосудистой системы, умеренная гепатоспленомегалия проходящи и отмечаются лишь в острой фазе.

Температура тела при ГВ обычно субфебрильная в течение 1-й недели болезни, на высоте болевого синдрома. Стойкий субфебрилитет или лихорадка — признаки сопутствующей инфекции.

## Диагноз

Ставят на основании клинических данных, и он не требует дополнительных исследований для подтверждения. В анализе периферической крови обнаруживают разной степени выраженности лейкоцитоз (умеренный), увеличенную СОЭ, нейтрофилез, эозинофилию, тромбоцитоз. Типичными изменениями в крови при ГВ являются повышение уровней циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и антигена фактора Виллебранда (Фваг). Учитывая частое поражение почек, всем больным необходимо систематически делать анализы мочи. При наличии изменений в моче производят исследования для оценки функционального состояния почек. В связи с тем, что у  $1/3$  больных может быть ДВС-синдром, целесообразно регулярно подсчитывать количество тромбоцитов, в разгар болезни изучить состояние гемостаза больного (время свертывания венозной крови, толерантность к гепарину, тромбиновое и парциальное тромбопластиновое время, уровень фибриногена, продуктов деградации фибриногена и фибрина в крови, этаноловый и протаминсульфатный тесты).

Большие затруднения вызывает своевременная диагностика осложнений абдоминального синдрома — аппендицита, инвагинации, перфорации

кишечника и перитонита. Такие дети нуждаются в совместном наблюдении педиатра и детского хирурга в динамике.

### **Дифференциальный диагноз**

Дифференциальный диагноз проводят, прежде всего, в зависимости от клиники, с ревматизмом, кожными болезнями, заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Иногда абдоминальный синдром на несколько часов и даже на 1–3 дня предшествует кожным поражениям, и тогда лишь наблюдение за больным в динамике, отсутствие локальной симптоматики позволяют поставить правильный диагноз. Как уже отмечалось, наличие ГВ не исключает возможности аппендицита, инвагинации, перитонита после перфорации, и поиски соответствующей симптоматики у больного в остром периоде должны быть каждодневными. При этом следует помнить о травматичности глубокой пальпации для больных с ГВ. Их надо пальпировать осторожно и нечасто. Дифференцировать ГВ от других видов геморрагического васкулита можно на основании наличия у больных капилляротоксикозом триады: поражения кожи, суставов и абдоминальный синдром, что для других форм нехарактерно. Дифференциальная диагностика с коагулопатиями и нарушениями тромбоцитарного звена гемостаза, как правило, затруднений не вызывает. Не следует забывать, что ГВ может быть дебютом системных диффузных иммунопатологических заболеваний соединительной ткани, и в связи с этим при любых сомнениях следует проводить комплекс соответствующих иммунологических исследований.

### **Лечение**

Специфической терапии ГВ не существует. Если установлена связь с перенесенной бактериальной инфекцией или у больного имеются декомпенсированный очаг хронической инфекции, лихорадка, показан курс антибиотиков. При выборе антибиотика следует учитывать возможную роль инфицирования *Helicobacter pylori* в патогенезе ГВ у отдельных больных, и согласно нашему опыту целесообразно у каждого больного провести неинвазивные исследования по диагностике Нр-инфекции (серологический, ПЦР, дыхательный, определение НР-антигена в кале) и далее решить вопрос об эрадикационной терапии (см. главу 9). Тщательный анализ анамнеза должен навести на мысль о пищевом или лекарственном аллергене, который необходимо устранить из рациона и лечения. Впрочем, лучше отменить все медикаменты, на фоне которых возникла пурпура. Диета в остром периоде с ограничением животных белков, поваренной соли, экстрактивных веществ, продуктов, содержащих много гистамина или являющихся его либераторами. Нежелательны также продукты промышленного консервирования. Полезны кисломолочные продукты.



*Режим* постельный на 2–3 нед, затем его постепенно расширяют, так как возможны рецидивы пурпуры, объясняемые как ортостатическая пурпура.

Всем детям целесообразно назначение активированного угля или других *энтеросорбентов* холестирамина, полифепана внутрь. Применяют также желудочные капли, антигистаминные препараты, пантотенат кальция, рутин, умеренные дозы аскорбиновой кислоты, фитотерапию, хотя эффективность их и сомнительна.

При болях в животе, не проходящих после приема желудочных капель, назначают обезболивающие — но-шпу, баралгин и др.

Считают патогенетически показанным назначение одного из *дезагрегантов*: дипиридамол (Курантил, Персантин) по 5 мг/кг/сут в 4 приема, или пентоксифиллин (Трентал, Агапурин) по 5–10 мг/кг/сут в 3 приема, или тиклопидин (Тиклид) по 5–10 мг/кг/сут 2 раза в день. Длительность терапии 3 мес [Лыскина Г. А. и соавт., 2000]. При среднетяжелом течении ГВ эти авторы рекомендуют назначать сочетанно 2 дезагреганта, а при рецидивирующем — добавлять к терапии плаквенил (Делагил) по 5–6 мг/кг/сут 1 раз на ночь в течение 6–12 мес и/или  $\alpha$ -блокаторы — ницерголин (Сермион) или троксевазин, препараты никотиновой кислоты (ксантинола никотинат, Компламин, Теоникол), кетотифен (Задитен), мембраностабилизаторы (витамины А по 1 мг в сутки, Е по 20–25 мг/сут, димефосфон по 20 мг/кг 3 раза в день).

Выраженная активность процесса с бурным абдоминальным, кожным и суставным синдромом — показание к *сочетанному применению преднизолона и гепарина*. Изолированное назначение преднизолона опасно, так как он способствует гиперкоагуляции, а склонность к развитию ДВС-синдрома при этом заболевании имеется (даже если нет четких признаков его наличия). Преднизолон обычно назначают в дозе 1 мг/кг, а гепарин 200–300 ЕД/кг в сутки, разделенной на 4–6 введений под кожу живота. Если на фоне гепаринотерапии время свертывания венозной крови продолжает оставаться укороченным (менее 8 мин), то дозу можно увеличить в 1,5 раза. Гепарин нельзя вводить 2 или 3 раза в день (!), так как это провоцирует развитие внутрисосудистых тромбов. Отмена гепарина должна быть постепенной, но за счет снижения дозы, а не уменьшения числа инъекций (!). Иногда при бурной клинической картине приходится прибегать к инфузионной терапии, и в этом случае можно достичь оптимального введения гепарина — внутривенно капельно с равномерным его поступлением в организм в течение суток. Предшествует началу гепаринотерапии вливание свежезамороженной плазмы как источника антитромбина III.

А. В. Чупрова и соавт. (2003), подчеркивая нетипичность течения коагулопатии потребления для детей с ГВ, пришли к заключению, что таким больным гораздо более показано *назначение низкомолекулярных гепаринов* (НМГ), в частности, *фраксипарина*. У детей, больных ГВ с выражен-

ными тромботическими (ишемическими) проявлениями, они использовали фраксипарин из расчета 200–250 анти-Ха ЕД/кг в сутки методом круглосуточной внутривенной инфузии. При получении клинического эффекта, отчетливом снижении уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в плазме крови суточную дозу снижали до 100–150 анти-Ха ЕД/кг и вводили ее подкожно в два приема. При кожно-суставной форме ГВ без некротических элементов на коже и слизистых оболочках, эфемерности эпизодов абдоминальных болей авторы назначали фраксипарин подкожно по 100–150 анти-Ха ЕД/кг (на два введения). Общий курс лечения НМГ составляет 3–4 нед.

При тяжелом течении ГВ Лыскина Г. А. и соавт., помимо гепаринотерапии и глюкокортикоидов, рекомендуют 5–8 сеансов плазмафереза 2–3 объемов циркулирующей крови. Первые три сеанса плазмафереза проводят ежедневно, последующие — 1 раз в 3 дня. В качестве замещающих препаратов используют свежезамороженную плазму, растворы альбумина, глюкозы, низкомолекулярные декстраны. Возможно сочетание пульс-терапии преднизолоном (15–20 мг/кг/сутки в течение 3 дней) и плазмафереза.

У больных подострым нефритом или с бурным течением гломеруло-нефрита прибегают к сочетанному назначению иммунодепрессантов (азатиоприн или циклофосфамид) с глюкокортикоидами и гепарином, антиагрегантами (курантил). Цитостатики не следует давать только в связи с затяжным или волнообразным течением болезни. У таких детей необходимо искать гельминтов, очаги инфекции, выявлять аллерген, то есть искать причину. Всегда нужно помнить, что назначение иммунодепрессантов в педиатрии — *ultima ratio* (последний довод).

## Прогноз

Считают, что 60% больных ГВ выздоравливают в течение месяца, а 95% — в течение года. Хронический нефрит развивается у 1–2% больных ГВ. Летальность при ГВ около 3% и даже менее за счет форм с висцеральными осложнениями и случаев хронического нефрита.

## Диспансерное наблюдение

При поражении почек соответствует изложенному в главе 15. Если поражение почек отсутствует, дети находятся на диспансерном учете у участкового педиатра в течение 5 лет. Каждые полгода ребенка показывают стоматологу, оториноларингологу для своевременной диагностики и санации наиболее распространенных очагов инфекции. Так же регулярно исследуют кал на яйца гельминтов. Не реже чем один раз в квартал и после каждого перенесенного ОРЗ делают анализы мочи. Медицинское освобождение от прививок дают на 2 года. Плановая терапия не показана.

## ДИССЕМИНИРОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

*Диссеминированное внутрисосудистое свертывание* (ДВС-синдром) — общепатологический процесс, сутью которого первично является усиленная внутрисосудистая коагуляция, активация клеток крови и сосуда эндотелия, приводящая к блокаде микроциркуляции сгустками/тромбами и повышению вязкости крови.

Вызванная этим активация каскадной системы плазменных протеаз: калликреин/кининовой, фибринолитической, системы комплемента («протеолитический взрыв») и повышенное потребление факторов субстратов (про- и антикоагулянтов), тромбоцитов приводят к поражению эндотелия, кардиоваскулярному коллапсу и геморрагическому синдрому.

### Частота

Согласно Р. Ковачи (1997), у взрослых госпитализированных больных частота ДВС-синдрома составляет 1 : 1000 и он занимает второе место после болезней печени как причина приобретенных коагулопатий.

По данным нашего сотрудника Д. О. Иванова, среди новорожденных, находящихся на отделении реанимации, лабораторно ДВС-синдром можно выявить примерно у одной трети детей (у 100% новорожденных с сепсисом).

**Этиология.** ДВС-синдром — эпифеномен то есть вторичное явление являющееся следствием основного патологического процесса способствующего активации системы свертывания крови и генерации тромбина. ДВС-синдром — «вторая болезнь», неизменный компонент синдрома системного воспалительного ответа как инфекционной так и неинфекционной этиологии. Шок — закономернейший как этиологический, так и патогенетический фактор ДВС-синдрома.

«Каждый человек встречается с ДВС-синдромом как минимум дважды: когда рождается и когда умирает» (А. И. Воробьев), то есть нитью фибрина (тромбирование пупочных сосудов) начинается и кончается жизнь человека.

Более того, процесс внутрисосудистого свертывания крови внутрисосудистого фибринообразования — необходимое явление в любом живом организме. Д. М. Зубаиров, И. Н. Бокарев (табл. 215) вводят термин «постоянное внутрисосудистое свертывание крови» (ПВС) подчеркивая непрерывную волнообразность его с периодами временного повышения интенсивности как при физиологических так и патологических состояниях (физическая нагрузка острые инфекционные болезни и др.).

Таблица 215

**Выраженность интенсивности ДВС (Бокарев И. Н., 2003)**

Степень	Критерии
1-я степень	Уровень маркеров свертывания крови в пределах нормы
2-я степень	Уровень маркеров свертывания крови повышен. Это состояние переходящее и не влияет на функцию органов и систем организма
3-я степень	Уровень маркеров свертывания крови повышен. Это состояние постоянно, но на клиническую картину заболевания не влияет
4-я степень	Повышение внутрисосудистого свертывания крови происходит быстро и существенно влияет на функции органов, угрожая жизни больного

**Этиология.** Из перечисленных в табл. 216 видов патологии у детей наиболее частые причины ДВС-синдрома — шоковые состояния любой этиологии и тяжелое течение бактериальных кишечных инфекций.

Таблица 216

**Основные виды патологии, сопровождающиеся ДВС-синдромом**

Патология	
Инфекции (прежде всего сепсис)	Обширные хирургические вмешательства
Все виды шока	Опухоли, лейкозы
Синдром дыхательных расстройств взрослого типа (шоковое легкое)	Все терминальные состояния
Острый внутрисосудистый гемолиз	Массивные гемотранфузии.
Массивные деструкции органов и тканей (травмы ожоги и др.)	Акушерско-гинекологическая патология

**Патогенез.** Ведущими звеньями патогенеза ДВС-синдрома являются:

- 1) *«Протеолитический взрыв»* — чрезмерное образование тромбина и плазмина в крови, вазоактивный эффект кининов, активация комплемента, «цитокиновый шторм», поступление клеточных протеаз, патологический фибринолиз.
- 2) *Системное поражение эндотелия* вследствие ацидоза, эндотоксикоза, экзотоксикоза, гиперцитокинемии.
- 3) *Гиперкоагуляция*, связанная с активацией как внутреннего, так и внешнего путей коагуляции, при ведущей роли внешнего.
- 3) *Блокада микроциркуляции* на ранних стадиях ДВС за счет образования растворимых комплексов фибрин-фибриноген и развития фиб-

риновых микротромбов и далее реологической окклюзии капилляров (повышение вязкости крови — сладж, сгустки).

- 5) *Гипоксия и деструкция клеток* с дисфункцией: ЦНС, почек, легких, печени, сердца — «*полиорганная недостаточность*».
- 6) *Коагулопатия и тромбоцитопения потребления* с истощением в крови уровней как прокоагулянтов (I II V VIII XIII ФВ) так и естественных антикоагулянтов-ингибиторов активных сериновых протеаз (AT III протеины C S и др.). По мнению многих авторов, обеднение крови факторами свертывания, по крайней мере, во II стадии ДВС-синдрома, является скорее результатом удержания их в ретикулоэндотелии, чем потреблением при образовании внутрисосудистых тромбов.
- 7) *Патологический фибринолиз* со значительным повышением ПДФ деградацией фибриногена протеолизом V VIII XII XI XIII ФВ изменениями в гликопротеинах тромбоцитарной мембраны что нарушает как первичный так и вторичный гемостаз приводя к одновременному и последовательному развитию как тромбозов, так и склонности к кровотечению.

Особенно часто ДВС-синдром встречается в неонатальном периоде. Предрасположенность новорожденных к развитию ДВС-синдрома У. Гаттавей (1987) объясняет:

- низкой способностью ретикулоэндотелиальной системы (моноцитарно-макрофагальной в современной трактовке) удалять промежуточные продукты свертывания крови;
- неспособностью печени при необходимости адекватно повысить синтез прокоагулянтов и антикоагулянтов;
- трудностью поддержания адекватной перфузии в малых сосудах;
- уязвимостью и легкой повреждаемостью большинства пусковых механизмов, приводящих к ДВС-синдрому.

**Диагностика.** Комплексный подход к распознаванию ДВС, включающий своевременную оценку первичной ситуации, ее «ДВС-опасность», имеющиеся клинические проявления и совокупность результатов информативных и оперативных лабораторных тестов, в подавляющем большинстве случаев позволяет без труда проводить диагностику этого синдрома.

**Комплекс методов диагностики ДВС-синдрома** [Баркаган З. С. Момот А. П. 1999]

1. *Определение клеточных маркеров:*

- подсчет количества тромбоцитов в крови;

- определение спонтанной агрегации тромбоцитов;
- оценка фрагментации эритроцитов.

2. *Выявление признаков тромбинемии и активации фибринолиза* — увеличения содержания РФМК (растворимые фибрин-мономерные комплексы) в плазме (по фенантролиновому тесту) и в сыворотке (по ТСС — тест склеивания стафилококков) уровня фибринопептида А фрагмента D и D-димера.

**Классификация** предусматривает выделение стадий, течения и состояния гемостаза.

***Стадии ДВС-синдрома:***

- I — *гиперкоагуляция* (возможно снижение агрегационной функции тромбоцитов и активация фибринолиза).
- II — *переходная* (с нарастающей коагулопатией и тромбоцитопенией, характеризуется разнонаправленными сдвигами в общеклагуляционных тестах).
- III — *гипокоагуляция* (вплоть до несвертывания крови) с патологическим фибринолизом.
- IV — *восстановительная* (или при неблагоприятном течении фаза исходов и осложнений).

***Течение ДВС-синдрома:***

- Острое.
- Подострое.
- Хроническое.
- Рецидивирующее.

***По состоянию гемостаза:***

- Компенсированный.
- Декомпенсированный.
- Сверхкомпенсированный.

**Клиническая картина**

Проявления заболевания зависят от причины, приведшей к ДВС-синдрому, стадии коагулопатии потребления и степени декомпенсации периферического кровотока. Прямого соответствия между стадиями коагулопатии потребления и клинической картиной нет. Тромбозы могут быть как в I стадии, так и во II, и в III. Типичные геморрагические расстройства при ДВС-синдроме смешанного типа: длительные кровотечения из мест инъ-

екций, венепункций, хирургических травм; разной степени выраженности кожный геморрагический синдром (пурпура) — петехии, экхимозы; спонтанные кровотечения (носовые, легочные, желудочно-кишечные, мелена и др.); кровоизлияния во внутренние органы (легкие, почки, желудочно-кишечный тракт), мозг; клинические проявления тромбозов сосудов (некрозы кожи, ОПН как признак тромбоза почечных сосудов; надпочечниковая недостаточность — следствие кровоизлияния в них и некроза; увеличение конечности в объеме, акроцианоз, цианоз и др.). У большинства детей в III стадии развивается микроангиопатическая гемолитическая анемия. Поражения нервной системы вплоть до комы, судорог являются как признаком изменений именно в мозге, так и отражением степени декомпенсации периферического кровотока, то есть шока. Хронический ДВС-синдром проявляется легкой травматизацией и кровоточивостью из слизистых оболочек, нарушениями функции почек, переходящими неврологическими синдромами. Нередко встречается тромбофлебит.

*Молниеносная пурпура* — вариант крайней тяжести течения системного васкулита. В типичных случаях возникает в период обратного развития бактериальных и вирусных инфекций, характеризуется симметричными кожными геморрагиями, некрозами кожи и подкожной клетчатки. Чаще поражаются ягодицы и ноги.

Вслед за тромботическими поражениями возникает токсикоз, в генезе которого основную роль играют токсины некротизированных тканей. У ряда больных именно очаговые расстройства кровообращения в ногах служат первым признаком болезни, а генерализованный кожный геморрагический синдром развивается позже.

*Гемолитико-уремический синдром (ГУС)* характеризуется триадой симптомов: неиммунная гемолитическая анемия тромбоцитопения острая почечная недостаточность. Могут быть также артериальная гипертензия судорожный синдром или кома и другие признаки отека мозга интерстициального пульмонита (СДР взрослого типа). Характерны также геморрагический синдром (петехии экхимозы носовые и ЖКТ-кровотечения гемоколит) рецидивирующее течение. Летальность 4–10%.

ГУС встречается преимущественно у детей раннего возраста при кишечных инфекциях вызванных *E. Coli* O157:H7, *Shigella dysenteriae* продуцирующих веротоксин (ВТ) и редко *Salmonella typhi* *Campilobacter jejuni* *Yersinia pseudotuberculosis* *Bacteroides* ВТ не продуцирующих. Частота ГУС 0 4–0 7 на 100 000 детского населения. В патогенезе основную роль отводят активации моноцитов (с выделением ими ФНО- $\alpha$ , интерлейкинов 1 $\beta$ , 6, 8) и тромбоцитов системы комплемента системному васкулиту. В крови резко повышены уровни высокомолекулярного ФВ фактора активации тромбоцитов тромбосана А2 ингибитора-1-тканевого актива-

тора плазминогена но снижены уровни простациклина тромбомодулина тканевого активатора плазминогена. АЧТВ ПВ и ТВ могут быть нормальны также как уровни I V VIII факторов.

Клиническая картина *тромботической тромбоцитопенической пурпуры* имеет много общего с ГУС, так как в основе ее также лежат диффузные тромбозы эмболии, и типичным являются признаки нарастающего поражения мозга — расстройства сознания, судороги, слепота, афазия и др., сочетающиеся с признаками шока, геморрагическим синдромом, ОПН, лихорадкой.

**Дифференциальный диагноз** проводят с наследственными тромбофилическими состояниями.

### **Наследственные тромбофилические состояния**

1. Связанные с дефицитом и/или аномалиями физиологических антикоагулянтов:
  - Антитромбина III.
  - Протеина С.
  - Протеина S.
  - Тромбомодулина.
  - Ингибитора внешнего пути активации свертывания.
  - Избыток ингибитора протеина С.
  - Дефицит кофактора II гепарина.
  - Аномалия ингибитора активатора плазминогена.
  - Избыток богатого гистидином гликопротеина — ингибитора комплекса «антитромбин III-гепарин».
2. Связанные с дефицитом или аномалиями прокоагулянтов:
  - Аномалия фактора V (Лейден) резистентность к активированному протеину С (2–6% лиц европейской расы имеют мутацию гена определяющего синтез аномального V фактора) в сочетании или без высокого уровня в крови VIII фактора.
  - Аномалии протромбина (протромбин G20210>A).
  - Тромбогенные дисфибриногенемии.
  - Дефицит или аномалии плазминогена.
  - Дефицит фактора XII прекалликреина высокомолекулярного кининогена.
3. Обусловленные гиперагрегабельностью тромбоцитов:
  - Полиморфизм гена гликопротеина IIIbF.



- Полиморфизм в гене метилентетрагидрофолат редуктазы приводящий к гипергомоцистинемию.

**Лечение** больных с ДВС-синдромом — искусство, основанное на сочетании знаний, умения наблюдать и замечать, анализировать и синтезировать, оперативно принимать решение и оценивать «обратную связь» — ответ больного на терапию.

В большинстве случаев **активная терапия**:

- **гипоксемии** (вентиляция — вспомогательная или искусственная, контролируемая кислородотерапия);
- **гиповолемии и анемии** («расширители объема» — переливание свежезамороженной плазмы или альбумина, изотонического раствора натрия хлорида, раствора Рингера и др., а при тяжелой анемии — отмытой эритроцитарной массы);
- **артериальной гипотензии** (допамин без или в сочетании с добутамином, адреналин или при надпочечниковой недостаточности — глюкокортикостероиды);
- **ацидоза** (вентиляция, а при необходимости — натрия гидрокарбонат);
- **инфекции** (антибиотики, Пентаглобин, специфическая иммунотерапия);
- **токсикоза** (поддержание адекватного диуреза, гемосорбция или плазмаферез)

приводит к купированию ДВС-синдрома в течение нескольких часов.

При серьезной кровоточивости может быть показана заместительная терапия — **переливание** тромбоцитной массы, **свежезамороженной плазмы** (10–15 мл/кг струйно). Переливание плазмы повторяют каждые 8–12 ч.

По общепринятому мнению, полезность гепаринотерапии у большинства детей с ДВС-синдромом, по крайней мере, спорна. Гепарин показан детям с клиническими признаками развития тромбозов — гангренозно-некротические изменения кожи, острая почечная недостаточность, синдромы тромбозов больших сосудов и др. Гепарин назначают лишь после переливания свежезамороженной плазмы и восстановления уровня антитромбина III (кофактора действия гепарина).

**Гепарин** — антикоагулянт усиливающий эффект АТ-III на Ха фактор и тромбин (IIa). Клиренс гепарина у новорожденных ускорен по сравнению со взрослыми. Консенсуса по показаниям и дозам гепарина у новорож-

денных нет. Гепарин — препарат выбора при визуализированных тромбах. Обычно рекомендуют нагрузочную дозу 75–100 ЕД/кг массы тела внутривенно болюсно в течение 10 мин и далее поддерживающая доза 28 ЕД/кг/ч. При отсутствии визуализированных тромбов и убедительных доказательствах ДВС-синдрома нагрузочная доза гепарина 25–40 ЕД/кг и поддерживающая 10–15 ЕД/кг/ч.

Очень существенен мониторинг состояния гемостаза. Важно чтобы уровень Ха был в пределах 0,35–0,6 МЕ/мл и АЧТВ (активированного частичного/парциального тромбопластинового времени) на верхней границе нормы.

Отмена гепаринотерапии может проходить только на фоне назначения тромбоцитарных ингибиторов (ноотропил или никотиновая кислота, дипиридамол и др.) и при постепенном снижении дозы.

*Опасности гепаринотерапии:*

- гепариновая тромбоцитопения у 5% детей (ранняя и поздняя);
- усиление кровоточивости;
- системный остеопороз;
- повышает риск дислипидемий и атеросклероза;
- аллергические реакции, алопеция, некроз кожи, гипоальдостеронизм;
- феномен рикошета с развитием тромбозов при резкой отмене гепаринотерапии.

**Низкомолекулярные гепарины** (фраксипарин, иноксапарин, кливарин, фрагмин, тропарин и др.) в отличие от обычного гепарина:

- обладают более высокой нейтрализующей активностью в отношении фактора Ха, а не IIa (4:1–2:1 и 1:1 соответственно);
- периодом полувыведения в 2–4 раза превышающим период полувыведения гепарина и отсюда возможностью двухкратного применения в сутки;
- большей биодоступностью при подкожном введении (90% по сравнению с гепарином (15–20%));
- в низких и средних дозах существенно не изменяют показатели общих коагуляционных тестов.

**Фраксипарин** — наиболее часто используемый НМГ при ДВС-синдроме у детей при наличии тромботических (ишемических) расстройств назначают путем непрерывной (круглосуточной) инфузии в стартовой дозе 150–250 анти Ха ЕД/кг/сут (4000–6000 анти Ха ЕД/м<sup>2</sup>/сут) с дальнейшим снижением ее до 80–150 анти Ха ЕД/кг/сутки. Длительность лечения обычно 10–14 дней.

Перед завершением курса лечения фраксипарин следует однократно ввести в дозе 100 анти Ха ЕД/кг в подкожную жировую клетчатку передней брюшной стенки для предупреждения «рикошетного» тромбообразования. Профилактически и при кожно-суставной форме ГВ фраксипарин назначают подкожно в дозе 100–150 анти Ха ЕД/кг/сутки на два введения.

*Оценка эффективности* [Чупрова А. В. и соавт., 2003]:

- клиническая картина;
- уровни растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) и ПДФ;
- величина ST-сегмента на ЭКГ;
- темп диуреза;
- динамика  $FiO_2$  и сатурации крови.

При доказанных тромбозах прибегают к тромболитической терапии (табл. 217).

*Лечение ГУС:* патогенетическое (*заместительная почечная* – гемодиализ перитонеальный диализ; *деагреганты, плазмаферез свежезамороженная плазма преднизолон* при отсутствии эффекта – *винкристин*). Положительный эффект гепарина не общепризнан.

Таблица 217

### Тромболитическая терапия у детей\* (Andrew M. и Brooker L. A. 1998)

Низкодозовая в приводящий катетер			
	Режим	Мониторинг	
Инстиляция	Урокиназа (5000 ЕД/мл) 1 5–3 мл в течение 2–4 ч	Нет необходимости	
Инфузия	Урокиназа (150 ЕД/кг/час в течение 12–48 ч	Фибриноген АЧТВ ПТВ ТВ	
Системная тромболитическая**			
Препарат	Нагрузочная доза	Поддерживающая доза	Мониторинг
Урокиназа	4000 ЕД/кг	4000 ЕД/кг/ч	Фибриноген АЧТВ ПТВ ТВ
Стрептокиназа	4000 ЕД/кг	2000 ЕД/кг/ч	Аналогичен
Рекомбинантный активатор плазминогена	Нет	0 5 мг/кг/час в течение 6 ч	Аналогичен

\* Начальное предложение но некоторые пациенты раньше другие позже отвечают на терапию.

\*\* Терапия гепарином может быть начата как до, так и на фоне тромболитической терапии.

В заключение подчеркнем, что основа лечения при ДВС-синдроме — активное влияние на этиологические и патогенетические факторы, вызывающие и поддерживающие его. В частности, несмотря на широкое распространение ДВС-синдрома у новорожденных, мы очень редко применяем гепаринотерапию для направленного его лечения, но для профилактики тромбозов при полном парентеральном питании добавляем гепарин в растворы из расчета 0,1–0,2–0,3 ЕД на 1 мл инфузируемой жидкости.

### **Прогноз**

Прогноз зависит от причины ДВС-синдрома и его тяжести. В литературе есть указания на то, что даже при ТТП при активном переливании свежезамороженной плазмы и повторных плазмаферезах со свежезамороженной плазмой в сочетании с преднизолонотерапией летальность составляет около 10%.

## ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

---

### САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

*Диабет* (от греч. diabaino — фонтан или сифон) — общее название группы болезней, характеризующихся избыточным выделением мочи. Во II веке н. э. Аретеус описывал это заболевание как «истечение плоти и органов в мочу». Когда обнаружили, что моча больных диабетом имеет сладкий вкус, к названию было добавлено латинское слово mellitus — медово-сладкий. По определению Комитета экспертов ВОЗ (1985), сахарный диабет (СД) — заболевание, развивающееся вследствие относительной или абсолютной недостаточности инсулина, приводящей к нарушению утилизации углеводов, жирового и белкового обмена, проявляющееся хронической гипергликемией и поражением сосудов.

**Распространенность** СД в популяции достигает 2–5%, и в последние десятилетия этот показатель увеличивается. У детей до 14 лет в нашей стране распространенность сахарного диабета составляет в среднем 28 : 100 000 (от 5,5 до 68 в различных регионах). В Санкт-Петербурге в 1998 г. этот показатель достигал 62,3 : 100 000, а заболеваемость (число впервые выявленных больных в год) — 12,4 : 100 000 детского населения. Подъем заболеваемости приходится на осенне-зимний период с пиками в октябре и январе и минимум на июнь–июль. СД чаще выявляют у детей в возрасте 5–6 и 11–14 лет. Больные СД I типа составляют около 12–15% всех больных сахарным диабетом и почти 100% заболевших в детстве. Частота II типа диабета у детей неизвестна.

В соответствии с *рекомендациями Комитета экспертов ВОЗ по сахарному диабету*, во всем мире применяется единая *классификация* этого заболевания. Выделяют два основных типа сахарного диабета — *инсулинзависимый* (ИЗСД, тип I) и *инсулиннезависимый* (ИНСД, тип II). В последнее время предлагают использовать термины «Сахарный диабет I типа» и «Сахарный диабет II типа» вместо инсулинзависимый и инсулиннезависимый сахарный диабет. Использование новой терминологии предполагает выяснение у конкретного больного патогенеза заболевания, например, иммунологических нарушений (СД I типа), секреции аномального инсулина или дефекта инсулиновых рецепторов (СД II типа). Поскольку даже не все крупные клиники располагают возможностью иммунологической и молекулярно-генетической диагностики, во избежание путаницы директор Ин-

ститута эндокринологии акад. РАМН И. И. Дедов (2000) рекомендует рассматривать термины «Сахарный диабет I типа» и «Сахарный диабет II типа» как синонимы терминов ИЗСД и ИНСД.

Этиологическая классификация диабета приведена в табл. 218.

Таблица 218

### Классификация сахарного диабета (Комитет экспертов ВОЗ, 1999)

Тип диабета	Механизм развития	
<b>Сахарный диабет I типа</b> – аутоиммунный – идиопатический	Деструкция $\beta$ -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности	
<b>Сахарный диабет II типа</b>	С преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или с преимущественным дефектом секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее	
<b>Другие типы сахарного диабета</b>	Генетические дефекты функции $\beta$ -клеток	MODY-1, MODY-2, MODY-3, MODY-4, митохондриальные мутации ДНК, другие
	Генетические дефекты в действии инсулина	Резистентность к инсулину типа А, липоатрофический диабет, синдром Рабсона–Менденхолла, лепречуанизм, другие
	Болезни экзокринной части поджелудочной железы	Панкреатит, травма/панкреатэктомия, неоплазии, муковисцидоз, гемохроматоз, фиброкалькулезная панкреатопатия
	Эндокринопатии	Акромегалия, глюкагонома, синдром Иценко–Кушинга, феохромоцитомы, тиреотоксикоз, соматостатинома, альдостерома, другие
	Диабет, индуцированный лекарствами или химическими веществами	Вакор, тиазиды, пентамидин, дилантин, глюкокортикостероиды, никотиновая кислота, $\alpha$ -интерферон, $\beta$ -адреноблокаторы, тиреоидные гормоны, диазоксид, другие
	Инфекции	Врожденная краснуха, цитомегаловирус, другие
	Необычные формы иммуноопосредованного диабета	«Stiff-man»-синдром (синдром бездвигательности), антитела к рецепторам инсулина, антитела к инсулину, другие
Другие генетические синдромы, сочетающиеся с сахарным диабетом	Синдром Дауна, синдром Клайнфельтера, синдром Тернера, синдром Вольфрама, втаксия Фридрейха, хорей Гентингтона, синдром Лоренса–Муна–Бидля, миотоническая дистрофия, порфирия, синдром Прадера–Вилли, другие	
<b>Гестационный сахарный диабет</b>	Возникает во время беременности	

Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и сходная с ней стадия нарушения глюкозы натощак (НГН) сохраняется как промежуточная стадия.

## ЭТИОЛОГИЯ

СД — заболевание гетерогенное. *СД I типа* развивается вследствие деструкции или нарушения дифференцировки  $\beta$ -клеток островкового аппарата поджелудочной железы, приводящей к абсолютному дефициту инсулина. Показано, что в большинстве случаев к СД I типа имеется генетическая предрасположенность, и у ближайших родственников больного риск СД существенно повышен. Так, если риск СД I типа в среднем составляет 0,2–0,4%, то для сибсов больного — более 5%; для детей больного: 5% — если больна мать, и 6% — если болен отец. Если один из монозиготных близнецов заболел СД, риск для второго достигает 30–50%.

Обнаружено несколько генов, обуславливающих предрасположенность к СД I типа, располагающихся на разных хромосомах или в разных областях одной хромосомы. Их принято называть «диабетогенными локусами». Известны несколько десятков «диабетогенных локусов», носители которых имеют высокий риск заболевания, например, локус ИЗСД-1 (6p21) — часть области HLA, включающей гены HLA-DP, -DQ, -DR; гены TAP и LMP (контролирующие процессинг антигенов в антигенпредставляющих клетках) и гены фактора некроза опухолей  $\alpha$  и  $\beta$ ; локус ИЗСД-2 (11p15) — промоторная область инсулина; локус ИЗСД-12 (2q) содержит ген CTLA-4 (белка, активирующего цитотоксические Т-лимфоциты). И напротив, вариант HLA DQB1\*0602, часто сочетающийся с DR2, обуславливает резистентность к СД I типа. Более 95% больных СД I типа имеют аллели HLA-DR3, -DR4 или -DR3/DR4, тогда как их распространенность в популяции не превышает 3%. Точечные мутации в указанных генах могут приводить к нарушению иммунного ответа и развитию аутоиммунного процесса в  $\beta$ -клетках.

Генетическая предрасположенность в ряде случаев реализуется при наличии пускового механизма. Факторы, провоцирующие развитие аутоиммунного инсулита, не известны, хотя не исключают возможность спонтанного аутоиммунного воспаления в  $\beta$ -клетках, независимого от внешних факторов. По мнению большинства исследователей, диабетогенные факторы внешней среды не являются непосредственными причинами СД, но повышают риск заболевания. Предполагают, что провоцирующими факторами могут быть вирусы, химические вещества, некоторые антигены коровьего молока, по структуре идентичные антигенам мембраны  $\beta$ -клеток. В последнем случае сенсбилизация происходит при раннем, до 3-недельного возраста, начале искусственного вскармливания.

Вирусные инфекции, хотя и очень редко, могут непосредственно избирательно поражать  $\beta$ -клетки, вызывая их лизис. К  $\beta$ -цитотропным вирусам относят вирусы краснухи, Коксаки В<sub>4</sub>, ветряной оспы, цитомегалии, гриппа, гепатита, паротита. Чаще СД I типа может быть обусловлен нарушении

ем иммунного ответа на некоторые вирусные антигены, однако обычно вирусная инфекция служит пусковым фактором аутоиммунной реакции против  $\beta$ -клеток. Поэтому весомыми факторами риска диабета I типа являются вирусные инфекции у матери во время беременности, в первую очередь краснуха.

Сравнительно редко в детском возрасте причиной сахарного диабета могут быть генетически обусловленные дефекты  $\beta$ -клеток, инсулина или рецепторов к нему. Эти варианты СД объединяют под общим названием «диабет зрелого типа у молодых» (Maturity onset type diabetes of young people — MODY) — заболевания, наследуемого по аутосомно-доминантному типу и у детей в большинстве случаев требующего лечения инсулином. При типах диабета MODY-1 (мутация гена HNF-4 $\alpha$ ) и MODY-3 (мутация гена HNF-1 $\alpha$ ), составляющих в целом 80–90% всех случаев MODY, нарушается морфогенез островков поджелудочной железы со снижением секреции инсулина, причем MODY-1 обычно проявляется в 15–25 лет, MODY-3 — в 10–20 лет. При типе MODY-2, обусловленном мутацией гена гексокиназы, картированного на 4-й хромосоме (10–20% всех случаев), имеется нарушение секреторной реакции  $\beta$ -клеток на глюкозу с выраженной гипергликемией после еды и умеренной — натощак. Проявляется в возрасте 5–10 лет. *Точечные мутации митохондриальной ДНК* бывают причиной диабета у 0,1–4% больных (мужчин и женщин) и передаются через материнские гаметы. В зависимости от характера мутации заболевание может протекать как СД I и как СД II типа и сочетаться с врожденными пороками (глухота, неврологические расстройства, сердечная и почечная недостаточность). Примерно у 3,5% больных ИЗСД и 3% ИНСД обнаруживают *мутацию в гене инсулина в 3243* положении с заменой аденина на гуанин, приводящую к нарушению секреторной реакции  $\beta$ -клеток на глюкозу. Заболевание обычно начинается как ИНСД, но дефицит инсулина постепенно нарастает. Мутацию 3243 обнаруживают у всех больных с синдромом наследственной глухоты и сахарного диабета (DIDMOAD-синдром, включающий сахарный диабет, несахарный диабет, нейросенсорную глухоту, атрофию зрительных нервов).

У подростков в тропических странах описан сахарный диабет, связанный с нарушением питания (фиброкалькулезный панкреатический диабет). Заболевание также может развиваться вследствие прогрессирующего фиброза поджелудочной железы (муковисцидоз); повреждения ее при отложении железа (талассемия); в структуре ряда генетических синдромов, например, атаксии-телеангиэктазии, I типа гликогеноза, липоатрофии и др.; при эндокринных заболеваниях (гиперкортицизм, феохромоцитома, гипофизарный гигантизм, тиреотоксикоз, глюкагонома); при приеме больших доз гормонов или некоторых лекарственных и токсических веществ.



**II тип СД** — это общее название ряда заболеваний, обусловленных инсулинорезистентностью и относительным дефицитом инсулина. «Классический» вариант СД II типа, по-видимому, имеет полигенный тип наследования и обусловлен либо множественными генетическими дефектами, вызывающими диабет, либо обуславливающими предрасположенность к нему. Возможно, причиной II типа диабета являются не мутации, а изменение уровня экспрессии генов, контролирующих секрецию инсулина и его действие на ткани-мишени. В любом случае для развития диабета требуется воздействие внешних факторов — пожилой возраст, ожирение, переизбыток, беременность, голодание у грудных детей и детей младшего возраста, стресс, смена образа жизни. У небольшого процента больных установлены специфические мутации генов, приводящих к развитию диабета. Так, у 11% больных СД обнаруживают *мутацию в положении 16189* с заменой тимина на цитозин, приводящую к инсулинорезистентности. *Замена тимина на цитозин в положении 3264* приводит к нарушению секреции инсулина и снижению чувствительности тканей к нему.

### Патогенез

Участие иммунопатологических процессов в разрушении  $\beta$ -клеток при СД I типа не вызывает сомнений. Однако инициация аутоиммунной реакции и механизмы деструкции  $\beta$ -клеток при разных вариантах СД бывают разными. Как спонтанная, так и индуцированная аутоиммунная реакция против  $\beta$ -клеток может быть вызвана либо активацией иммунного ответа (Т-лимфоцитов) на поверхностные или секретируемые антигены на мембране  $\beta$ -клеток, либо утратой толерантности к антигенам  $\beta$ -клеток. В результате начинается медленный, многоэтапный процесс — аутоиммунное разрушение  $\beta$ -клеток под воздействием сенсibilизированных Т- и В-лимфоцитов, макрофагов и цитокинов. Ранние этапы этого процесса не изучены, однако ясно, что активируются как клеточное, так и гуморальное звено иммунитета. Постепенно в качестве мишеней для аутоиммунной атаки в процесс вовлекаются другие антигены мембраны и цитоплазмы  $\beta$ -клеток, что приводит к прогрессирующему снижению секреции инсулина. Морфологическое изучение препаратов поджелудочных желез больных, погибших вскоре после манифестации сахарного диабета, показало наличие воспалительных инфильтратов из активированных лимфоцитов — так называемый инсулит: скопления CD8 (Т-супрессоров и цитотоксических Т-лимфоцитов) и CD4 (Т-хелперов), а также В-лимфоцитов, макрофагов, НК-лимфоцитов, не выходящих за пределы островков Лангерганса. В сыворотке крови у большинства лиц в доклинической стадии, иногда за 10–15 лет до манифестации заболевания и на ранних этапах клинического

периода, обнаруживают аутоантитела к антигенам  $\beta$ -клеток, инсулину и различным изоформам глутаматдекарбоксилазы.

На ранних стадиях снижение секреции инсулина в результате деструкции или аплазии  $\beta$ -клеток не приводит к гипергликемии, затем появляется транзиторная гипергликемия после еды, позднее и натощак. Гипоинсулинемия сопровождается снижением транспорта глюкозы в клетки, особенно в гепатоциты, адипоциты, миоциты и другие типы клеток, и, в конечном итоге, концентрация глюкозы во внеклеточной жидкости повышается (хроническая гипергликемия). Снижается активность ряда ферментов аэробного и анаэробного гликолиза, цикла Кребса с уменьшением синтеза АТФ, НАДФ Н<sub>2</sub>. Кроме того, нарушается транспорт аминокислот и хиломикронов в клетки, что в сочетании с внутриклеточным энергетическим дефицитом приводит к снижению синтеза белка, гликогена, триглицеридов и повышению содержания аминокислот, СЖК в крови.

Для компенсации энергетической недостаточности включаются механизмы образования эндогенной глюкозы в печени. Под влиянием «контринсулярных» гормонов (глюкагон, адреналин, глюкокортикостероиды и другие) активируется гликогенолиз, глюконеогенез, протеолиз, липолиз. В результате нарастает гипергликемия, повышается содержание в крови аминокислот, холестерина, СЖК, хиломикронов, и еще больше усугубляется энергетический дефицит.

Гиперосмолярность крови ведет к полиурии, внутриклеточной, а затем общей дегидратации, полидипсии. В результате потери жидкости, электролитов, усиленного липолиза, протеолиза, гликогенолиза снижается масса тела, появляется мышечная слабость, снижается иммунитет, развиваются жировая дистрофия печени, трофические нарушения кожи и слизистых оболочек.

Вследствие усиленного липолиза накапливаются органические умеренно сильные кислоты ( $\beta$ -оксимасляная, ацетоуксусная) и ацетон (так называемые кетоновые тела), приводящие к развитию метаболического ацидоза, сначала компенсированного, затем декомпенсированного. Декомпенсированный метаболический ацидоз, дегидратация, потеря электролитов являются причиной расстройства функции ЦНС, сердечно-сосудистой системы и летального исхода при отсутствии лечения.

Патологические процессы, приводящие к развитию СД I типа, у большинства больных начинаются задолго, часто за много лет до появления клинических симптомов, и условно можно выделить ряд стадий.

*I стадия* — генетическая предрасположенность, определяемая по наличию и сочетанию «диабетогенных локусов».

*II стадия* — доклиническая. В ранней доклинической стадии по наличию аутоантител к антигенам  $\beta$ -клеток можно обнаружить косвенные при-

знаки аутоиммунного инсулита, а в позднем периоде, когда погибает более 50%  $\beta$ -клеток — нарушение толерантности к глюкозе.

*III стадия* — клинических проявлений — развивается в результате гибели более 85–90%  $\beta$ -клеток.

### Клиника

Клиника явного *СД I типа* характеризуется триадой так называемых «больших» симптомов: *жаждой, полиурией, снижением массы тела*. Аппетит может быть повышенным, но иногда снижен, что обусловлено быстро развивающимся кетоацидозом. Большинство детей жалуются на повышенную утомляемость, нарастающую слабость, снижение физической и умственной работоспособности. У детей младшего возраста появляются дневной и ночной энурез, моча бесцветная, оставляет на белье «крахмальные» пятна. Снижение иммунитета и нарастающая дегидратация вызывают сухость кожи и слизистых оболочек, присоединение грибковых и гнойничковых поражений. Для детей младшего возраста типичны опрелости в области промежности, внутренней поверхности бедер, ягодиц. У девочек всегда обнаруживают более или менее выраженные симптомы вульвита. Подкожный жировой слой истончается, наступают атрофические изменения в скелетных мышцах, часто увеличена и умеренно болезненна печень. Иногда могут появляться ксантомы в области ладоней и стоп. Клинические проявления постепенно нарастают, и в среднем через 2–4 нед (от нескольких ч до 1,5–2 мес) развиваются *угрожающие жизни состояния* — *диабетический кетоацидоз, гиперосмолярная, лактатацидотическая или смешанная кома*.

Клинически в течении манифестного сахарного диабета можно выделить ряд *стадий*:

1. *Острое начало*.
2. *Регресс симптомов* сахарного диабета вплоть до полной или частичной клинико-лабораторной ремиссии, обусловленный временным восстановлением секреции эндогенного инсулина под влиянием адекватной терапии. В этой стадии возможна отмена инсулинотерапии или применение малых доз инсулина при сохранении нормогликемии, поэтому иногда ее называют «медовый месяц сахарного диабета». Продолжительность от нескольких недель до 1–2 лет, чаще 1–3 мес.
3. *Период стабильного течения*. Продолжается 1–1,5 года, обусловлен остаточной секрецией инсулина  $\beta$ -клетками. Как и предыдущая стадия, бывает не у всех детей.
4. *Период лабильного течения*, особенно тяжелый в пубертатном возрасте. Характеризуется отсутствием эндогенной секреции инсулина, на-

растанием инсулинорезистентности, частыми гипогликемическими состояниями, эпизодами кетоацидоза, нестабильностью гликемии даже при строгом соблюдении диеты и режима инсулинотерапии.

5. *Сахарный диабет у подростков и взрослых, заболевших в детстве.* Клиника и тяжесть состояния определяются не только лабильным течением диабета, но и тяжестью и характером осложнений.

**СД II типа** выявляют обычно у лиц старше 40 лет, но в последние годы все чаще его обнаруживают у подростков. Заболевание развивается медленно, классические симптомы — полиурия, полидипсия, снижение массы тела — выражены слабо или отсутствуют, но часто обнаруживают полифагию, зуд, фурункулез, грибковую инфекцию, снижение остроты зрения. У 80–85% больных имеется ожирение. В детском возрасте заболевание чаще выявляют случайно при обследовании по поводу ожирения и отягощенной по СД наследственности. Поскольку функция  $\beta$ -клеток полностью или частично сохранена, у больных нет склонности к кетоацидозу, пациенты часто не нуждаются в инсулинотерапии.

### Диагноз

СД при наличии явных клинических симптомов диагностируют при выявлении гипергликемии выше 11,1 ммоль/л в любой пробе крови независимо от приема пищи и при глюкозурии более 1%. При подозрении на СД и отсутствии клинических симптомов заболевания определяют концентрацию глюкозы в плазме натощак или через 2 ч после стандартной нагрузки глюкозой минимум в двух пробах крови, взятых в разные дни (табл. 219). Если результаты обследования сомнительные (ниже диагностически значимых, но выше нормальных), проводят стандартную пробу на толерантность к глюкозе (СПТГ). В течение 3–5 дней до пробы больной получает обычное питание без ограничения углеводов. После 10–16-часового ночного голодания в покое определяют уровень глюкозы в капиллярной крови натощак, затем через 30, 60, 90 и 120 мин после приема внутрь глюкозы в дозе 1,75 г/кг массы тела, не более 75 г. Критерии оценки СПТГ приведены в табл. 220.

В отличие от явного сахарного диабета нарушенная толерантность к углеводам чаще носит транзиторный характер и только в единичных случаях является латентной стадией СД I типа. О среднем уровне гликемии за предшествующие 120 дней свидетельствует повышение гликозилированного гемоглобина (гемоглобин  $A_{1c}$ ), содержание которого в крови у здоровых составляет 4–5,2% от общего гемоглобина. Однако, так же как исследование уровня инсулина в крови, определение  $A_{1c}$  не является методом диагностики диабета, но целесообразно для контроля компенсации диабета.

Таблица 219

## Диагностические критерии сахарного диабета

Рекомендации комитета экспертов в ВОЗ по сахарному диабету, 1985	Рекомендации Международного комитета экспертов при Американской диабетической ассоциации, 1998
Симптомы диабета + уровень глюкозы в случайной пробе крови $\geq 11,1$ ммоль/л	
или	
Уровень глюкозы в плазме натощак (минимум 8 ч после еды) $\geq 7,8$ ммоль/л не менее, чем в двух исследованиях в разные дни	Уровень глюкозы в плазме натощак (минимум 8 ч после еды) $\geq 7,0$ ммоль/л не менее, чем в двух исследованиях в разные дни
или	
Уровень глюкозы в плазме или капиллярной крови через 2 ч после приема глюкозы в дозе 75 г (детям 1,75 г/кг массы тела, но не более 75 г) $\geq 11,1$ ммоль/л	

Таблица 220

## Оценка результатов СПТГ (Тиц Н. У., 1997)

Проба	Классическая СПТ					Упрощенный 2-часовой тест
	Глюкоза в капиллярной крови (ммоль/л)					
Время после приема глюкозы	0'	30'	60'	90'	120'	120'
Здоровые	3,9–5,8	6,1–9,4	6,7–9,4	5,6–7,8	3,9–6,7	< 7,8
Нарушение толерантности к глюкозе	6,1–6,99	$\geq 11,1$ хотя бы в одной пробе			7,8–11,09	7,8–11,09
Сахарный диабет	$\geq 7,0$	$\geq 11,1$ хотя бы в одной пробе			$\geq 11,1$	$\geq 11,1$

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз манифестной формы СД I типа проводят с заболеваниями, сопровождающимися полиурией, полидипсией, снижением массы тела, глюкозурией. *Несахарный диабет* характеризуется полиурией с низкой относительной плотностью мочи, аглюкозурией, нормогликемией.

*Почечный диабет* сопровождается глюкозурией при нормальной концентрации глюкозы в крови.

Так называемая «невинная» глюкозурия при значительной пищевой нагрузке легкоусвояемыми углеводами может быть следствием незрелости ферментных систем почечных канальцев только у детей первых месяцев жизни. Не всегда сахар в моче — глюкоза. Это может быть фруктоза, сахароза, галактоза и др., определяемые в моче вследствие заболевания (галактоземия, фруктозурия) либо избыточного потребления соответствующих углеводов.

Глюкозурия и умеренная гипергликемия возможны при травмах, инфекционных заболеваниях, интоксикациях, например, передозировке тетрациклина, хронических заболеваниях почек, внутривенном введении растворов глюкозы. Иногда в последующем у этих детей развивается сахарный диабет.

### Осложнения

**Диабетический кетоацидоз (ДКА)** в 90% случаев (гораздо реже гиперосмолярная или лактатацидотическая комы) является финалом обменных нарушений при СД I типа. Не менее чем у  $\frac{1}{3}$  больных ИЗСД диагностируют в состоянии ДКА, но любой вариант комы может развиваться в последующем при нарушении режима инсулинотерапии и диеты.

**Клиника I стадии ДКА (кетоз)** проявляется симптомами токсического глоссита, гастрита, энтерита. На фоне усиливающегося эксикоза, полиурии, жажды появляются схваткообразные боли в животе, локализующиеся вокруг пупка, реже в правом подреберье, тошнота, рвота 1–2 раза в день, снижается аппетит, может быть жидкий стул. Слизистая оболочка рта становится яркой, язык сухим, с участками белого налета, в углах рта трещины. В выдыхаемом воздухе появляется запах прелых фруктов. На щеках в области скуловых дуг — румянец (диабетический рубеоз). Больные жалуются на слабость, головокружение, головную боль, нарушение зрения.

**Переход ДКА во II стадию — прекому** — связан с истощением щелочного резерва крови, декомпенсацией метаболического ацидоза, нарастанием дегидратации. Появляется шумное токсическое дыхание (дыхание Куссмауля) вследствие раздражения дыхательного центра избытком ионов водорода. Нарастает абдоминальный синдром (псевдоперитонит) с неукротимой рвотой «кофейной гущей», постоянными, интенсивными болями в животе, напряжением мышц передней брюшной стенки.

При осмотре отмечают запавший живот, положительные симптомы раздражения брюшины, кислый запах и примесь крови в рвотных массах. Стула нет. Кожа сухая, дряблая, бледная, с сероватым оттенком, акроцианоз, периоральный цианоз. Слизистая оболочка рта, губы, язык сухие, покрыты коричневым налетом, с трещинами. Тахикардия, тоны сердца приглушены, АД снижено. В межлопаточных областях можно выслушать сухие хрипы. Сознание soporозное.

**III стадию ДКА — диабетическую кетоацидотическую кому** — характеризуют утрата сознания с постепенным угнетением рефлексов, снижение диуреза вплоть до анурии, прекращение рвоты, нарастание гемодинамических расстройств.

У 10% больных ведущими нарушениями, сопровождающимися развитием комы, могут быть гиперосмолярность или лактатацидоз. **Гиперосмолярная кома** бывает у детей, имеющих дополнительные потери жидкости

(кроме полиурии): при кишечной инфекции, ожоге; у детей, не получающих достаточного количества жидкости либо получающих гиперосмолярные растворы при искусственном вскармливании или много сладких напитков, вследствие чего гипергликемия может быть выше 50 ммоль/л., повышена осмоляльность плазмы. Гиперосмолярная кома развивается медленнее, чем ДКА, характеризуется выраженным эксикозом при отсутствии ацидоза и ранним появлением неврологической симптоматики (афазия, галлюцинации, судороги, гипертермия).

**Лактатацидоз** чаще развивается у детей с сахарным диабетом и гипоксемией при врожденных пороках сердца, тяжелой анемии, пневмонии, у получавших бигуаниды. Характеризуется быстрым развитием ацидоза вследствие накопления лактата с симптомами псевдоперитонита, дыханием Куссмауля при минимальной дегидратации (табл. 221).

Таблица 221

### Клинические и лабораторные показатели при различных видах коматозных состояний у больных сахарным диабетом

Симптомы	Кетоацидотическая кома	Гиперосмолярная кома	Лактатацидотическая кома	Гипогликемическая кома
Начало	Постепенное в течение 3–5 дней	Постепенное в течение 10–12 дней	На фоне гипоксии	Внезапное
Эксикоз	Выражен	Резкий	Умеренный или нет	Нет
Судороги	Нет	Часто	Редко	Всегда
Уровень глюкозы крови (ммоль/л)	20–30	50–100	12–30	Ниже 3
Наличие глюкозы в моче	Есть	Есть	Есть	Может не быть
Уровень кетоновых тел в крови (ммоль/л)	1,7–17	1,7 и ниже	1,7 и ниже	1,7 и ниже
Уровень молочной кислоты в крови (ммоль/л)	0,4–1,4	0,4–1,4	выше 1,4	0,4–1,4
Кетоновые тела в моче	+++	±	±	–
Осмоляльность плазмы (мОсм/кг)	Не выше 320	330–500	310	310
pH крови	7,3–6,8	7,38–7,45	7,2–6,8	7,38–7,45
BE (ммоль/л)	–3–20 и ниже	0±2	–10 и ниже	0±2

Минимальные диагностические признаки ДКА – гипергликемия, глюкозурия, кетонурия. Для назначения адекватной терапии необходимо исследовать гематокрит, уровень гемоглобина, показатели КОС, калий и натрий сыворотки (табл. 222).

## Лабораторные показатели при ДКА

Показатель	Здоровые дети 1–14 лет	Стадия ДКА		
		I	II	III
Глюкоза крови (ммоль/л) натощак через 1 ч после еды	3,3–5,5 < 8,5	11–20	20–40	20–40*
Глюкоза мочи (ммоль/л) %	< 1,1 < 0,02	> 110 > 2	> 110 > 2	> 110* > 2
Кетоновые тела в сыворотке (ммоль/л)	< 1,72	1,7–5,2	5,2–17	5,2–17*
Кетоновые тела в моче	нет	+++	++++	++++*
Гемоглобин (г/л)	110–140	Нормальный или повышен	Повышен	Повышен
Гематокрит (л/л)	0,31–0,47	Умеренно повышен	Повышен	Повышен
Калий сыворотки (ммоль/л)	4,0–5,5	Нормальный или повышен	Снижен или нор- мальный	Снижен
Калий эритроцитов (ммоль/л)	80–100	Снижен	Снижен	Снижен
Натрий сыворотки (ммоль/л)	135–145	Нормальный или повышен	Нормальный или снижен	Чаще снижен
Натрий эритроцитов (ммоль/л)	12–25	Нормальный или снижен	Снижен	Снижен
Мочевина в крови (ммоль/л)	4,2–7,5	Нормальный	Умеренно повы- шен	Повышен
Осмолярность сыворотки (мОсм /кг)	310	310–320	310–320	310–320
pH	7,38–7,45	не ниже 7,3	7,3–7,1	ниже 7,1
BE (ммоль/л)	0±2	до –10	Более –10	Более –20

\* Может снизиться до нормы в терминальном состоянии.

*Дифференциальный диагноз* различных вариантов коматозных состояний при сахарном диабете основан на анализе клинических симптомов и, главным образом, лабораторных данных. Кетоацидоз характеризует гипергликемия и кетонурия; для гиперосмолярной комы характерна высокая гликемия (более 50 ммоль/л) и гиперосмолярность плазмы, а лактатацидотическая кома характеризуется умеренной гипергликемией при выраженном ацидозе и отсутствии кетоновых тел в моче. Обычно у большинства больных развивается смешанный вариант диабетической комы с превалированием одного из компонентов.

Гипергликемию и кетонурию иногда обнаруживают при ацетонемической рвоте, уремической и печеночной коме, базальных менингитах и ме-



нингоэнцефалитах, травмах ЦНС. Помимо характерного анамнеза в дифференциальной диагностике может помочь пробное однократное введение инсулина (0,1 ЕД/кг массы тела внутривенно струйно), нормализующее гликемию при указанных состояниях в течение 1–2 ч и существенно не влияющее на содержание глюкозы в крови при диабетических комах.

ДКА требует дифференциальной диагностики с пневмонией, острыми хирургическими заболеваниями брюшной полости, энцефалитом. Для своевременной диагностики сахарного диабета и, особенно, ДКА любому больному с неясным диагнозом или находящемуся в отделении интенсивной терапии обязательно *определяют уровень глюкозы в крови и моче и кетоновые тела в моче.*

**Жировая инфильтрация печени** (жировой гепатоз) развивается вследствие истощения запасов гликогена и избыточного поступления СЖК, нейтрального жира в гепатоциты. Печень увеличена, плотная, может быть болезненной из-за растяжения капсулы и нарушения оттока желчи. В крови повышен уровень холестерина, липидов, СЖК.

**Диабетические микроангиопатии (ДМА)** — наиболее тяжелое осложнение сахарного диабета. Это генерализованное поражение мелких сосудов, выражающееся в утолщении базальной мембраны капилляров, затем в гиалинозе сосудистой стенки с нарушением кровоснабжения и функции органов. ДМА развивается вследствие:

- 1) нарушения реологических свойств крови (гиперлипидемия; изменение белкового спектра плазмы, появление аномальных белков, например, гликозилированных белков; повышение адгезии и агрегации тромбоцитов, эритроцитов);
- 2) повреждения сосудистой стенки (гипергликемия, избыток катехоламинов и глюкокортикоидов, гипоксия, циркулирующие иммунные комплексы). Наследственная предрасположенность сказывается преимущественным поражением того или иного органа и скоростью прогрессирования ДМА.

ДМА имеются уже в момент манифестации сахарного диабета или раньше и могут быть обнаружены при биопсии (латентная стадия). Функциональная стадия клинически не проявляется, но ее можно диагностировать при инструментальном обследовании: капилляроскопии, термоскопии, офтальмоскопии. Органическая фаза ДМА характеризуется поражением соответствующих органов. *Диабетическая нефропатия* приводит к хронической почечной недостаточности, *ретинопатия* заканчивается отслойкой сетчатки и слепотой. Длительно существующая *ангиопатия нижних конечностей* сопровождается появлением трофических язв, поражения суставов

и связок стопы («диабетическая стопа»). Диабетическая *артропатия*, *энтеропатия*, *полинейропатия*, *энцефалопатия* и другие нарушения становятся причиной инвалидизации больных сахарным диабетом.

Диабетическая макроангиопатия при СД выражается в уплотнении стенок крупных сосудов, избыточном отложении солей кальция в них. Клинически у детей и подростков не проявляется.

## Лечение

Лечение *доклинических стадий СД I типа* не разработано. Чаще прибегают к назначению диеты с максимальным ограничением углеводов (до 50%) при нормальном или умеренно повышенном содержании белка и физиологическом — жира. Такая диета целесообразна при наличии ожирения, и ее рекомендуют до нормализации массы тела.

У детей с низкой или нормальной массой тела возможно применение малых (1–4 ЕД/сут) доз инсулина на фоне диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов, но физиологической калорийностью. В настоящее время проводят клинические испытания никотинамида, как средства, способствующего у части больных с аутоиммунным инсулитом обратному развитию иммунопатологического процесса. Предпринимают попытки иммунокорригирующей терапии.

В лечении *манифестной стадии СД I типа* используют введение препаратов *инсулина* с заместительной целью в сочетании с диетой и дозированной физической нагрузкой. Цель лечения больных СД — максимальная компенсация нарушений обмена веществ. *Критериями компенсации* является стойкая нормогликемия, аглюкозурия, уровень гликозилированного гемоглобина 7–9%, нормальное содержание холестерина, липидов в крови, отсутствие осложнений, физиологическое физическое и половое развитие, нормальная физическая и умственная работоспособность.

Препараты инсулина различают по длительности гипогликемического эффекта на препараты короткого, полупродленного и продленного действия (табл. 223).

Инсулин вводят подкожно, а препараты короткого действия при необходимости внутривенно. В последнем случае начало действия обнаруживают через 20–30 мин, максимум — через 1 ч, а продолжительность 2–3 ч. Инсулин короткого действия Хумалог, не способный к кристаллизации, оказывает эффект уже через несколько минут после подкожного или внутримышечного введения и его применяют непосредственно перед или после еды.

Лечение *явного сахарного диабета без ДКА* начинают с инсулина короткого действия в суточной дозе 0,5–0,7 ЕД/кг, разделенной на 4–5 инъекций, за 30 мин до еды: перед завтраком — 50% дозы; перед обедом 15–20%;

Таблица 223

## Характеристика наиболее распространенных препаратов инсулина

Препараты инсулина	Начало действия (ч)	Пик действия (ч)	Длительность действия (ч)
Ультракороткого действия (Хумалог)*	0–15 мин	1	3,5–4
Короткого действия (Актрапид НМ, МС; Инсуман рапид, Хумулин R)	0,5–1	1–3	6–8
Средней продолжительности действия (Протофан НМ, Инсуман базал, Хумулин N)	1–2	4–12	18–24
Готовая смесь 10/90	0,5–1	5–10	18–24
Готовая смесь 20/80	0,5–1	5–10	18–24
Готовая смесь 30/70	0,5–1	5–9	18–24
Готовая смесь 40/60	0,5–1	1–3	18–24
Готовая смесь 50/50	0,5–1	1–3	18–24
Длительного действия (Лантус)**	1	Без пиков	24–29

\* Синтетический аналог инсулина, иначе называется Лизпро, в котором в натуральной β-цепи инсулина изменена последовательность аминокислот пролин-лизин на лизин-пролин в позициях 28 и 29, что приводит к невозможности образования гексамера инсулина и быстрому развитию эффекта после подкожного введения препарата.

\*\* Аналог человеческого инсулина (инсулин гларгин), отличающийся низкой растворимостью в нейтральной среде. После введения в подкожную клетчатку раствор Лантус вследствие своей кислотности вступает в реакцию нейтрализации с образованием микропреципитатов, из которых постоянно высвобождаются небольшие количества инсулина гларгина, обеспечивая плавное (без пиков) и длительное действие.

перед ужином — 20–25%; перед сном — 5–10%. Можно использовать инсулины полупродленного действия (50% суточной дозы за 1 ч до завтрака, 30–35% перед обедом, 15–20% на ночь), возможно однократное введение пролонгированного инсулина в 7–8 ч утра с «подколами» малых доз (2–4 ЕД) инсулина короткого действия перед едой.

Далее при фиксированной диете производят подбор дозы и режима инсулинотерапии для постоянного лечения. Используют любые препараты или их комбинации при 2–3-кратном введении. Корректировку уровня глюкозы в крови осуществляют из расчета, что 1 ЕД инсулина снижает гликемию на 2,2 ммоль/л.

Менее надежна регуляция дозы инсулина по наличию глюкозы в моче, определяемой перед каждой инъекцией инсулина. При аглюкозурии дозу снижают на 2–4 ЕД, при глюкозурии до 0,5% — не меняют, при глюкозурии 1% и более — повышают на 2–4 ЕД.

Пока ребенок находится в лечебном учреждении, дозу вводимого инсулина корригирует врач в зависимости от показателей гликемии и глюкозурии. Одновременно проводят обучение детей старше 12 лет, родителей или лиц, которые будут ухаживать за больным дома. Программа обучения включает приобретение навыков контроля глюкозурии и гликемии с помощью специальных тест-наборов, регуляции дозы инсулина в зависимости от показателей и самостоятельного введения инсулина. Самоконтроль сахарного диабета позволяет уменьшить влияние стрессов, физической нагрузки и других непрогнозируемых факторов на уровень гликемии, добиться компенсации у большинства больных.

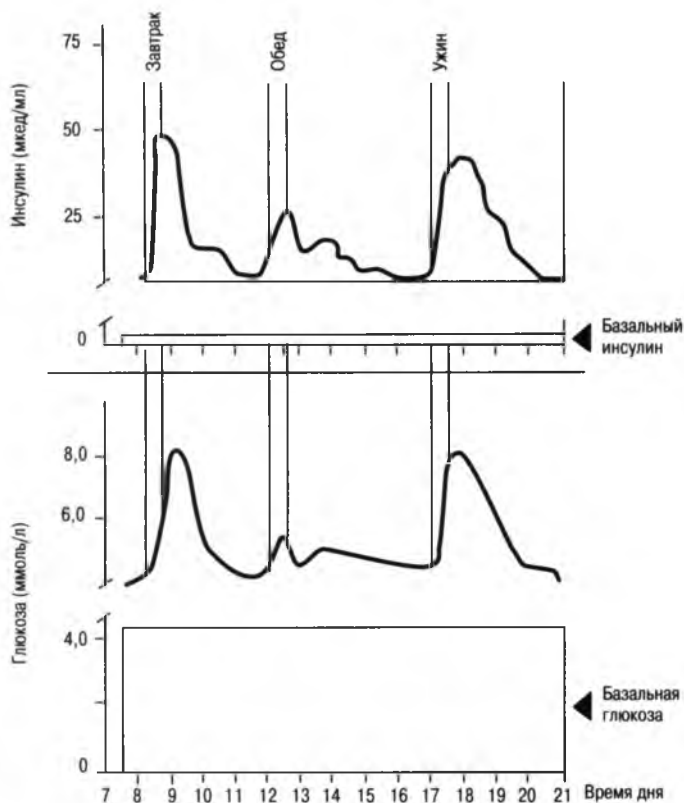
Для постоянного лечения выбирают один из режимов введения инсулина, наиболее подходящий для условий жизни и потребности конкретного больного:

- препараты короткого и промежуточного действия перед завтраком и ужином;
- препараты короткого и промежуточного действия перед завтраком и ужином и короткого — перед обедом;
- инсулины короткого и промежуточного действия перед завтраком, короткого действия перед обедом и ужином и инсулин промежуточного действия на ночь;
- инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином и промежуточного — на ночь.

При необходимости режим инсулинотерапии можно подобрать индивидуально.

Общий метод регуляции вводимых доз инсулина основан на особенностях физиологической секреции инсулина (рис. 122). Базальный (продленный или полупродленный) инсулин обеспечивает базальную (без еды) гликемию. Его средняя суточная доза составляет около 0,35 ЕД/кг массы тела и контролируется по уровню глюкозы крови натощак (оптимально 3,5–5,5 ммоль/л). Препараты короткого действия используют для коррекции посталиментарной гликемии. За 30 мин до каждого приема пищи вводят инсулин короткого действия из расчета 1,3 ЕД на 12 г съеденных углеводов. Корректировка гликемии в зависимости от чувствительности к инсулину, остаточной секреции инсулина направлена на нормализацию уровня глюкозы в крови после еды (через 1 ч — до 8,9; через 2 ч — до 7,8; через 3 ч — до 6,7 ммоль/л).

Современная инсулинотерапия требует постоянного самоконтроля в домашних условиях, хорошей информированности родителей больного ребенка.



Потребность в инсулине:  
 базальный – 0,35 ед/кг в сутки;  
 стимулированный – 1,35 ед/12,5 г глюкозы.

**Рис. 122.** Динамика уровней инсулина и глюкозы в крови здоровых детей в зависимости от приема пищи (Х. Шамбах и др.).

В противном случае используют традиционную инсулинотерапию, когда врач назначает препарат в минимальной, необходимой для сохранения жизни больной дозе, но таким образом возникают условия для быстрого развития осложнений. При рациональной терапии у части детей через 2–3 нед потребность в экзогенном инсулине снижается, иногда до 2–4 ЕД в сутки. Таким больным либо сохраняют минимальные дозы инсулина при расширенной диете, либо отменяют инсулин на фоне диеты с резким ограничением углеводов и при постоянном ежедневном контроле гликемии и глюкозурии.

*Диета* при сахарном диабете должна быть физиологической по калорийности, содержанию белков, жира, углеводов, витаминов, минеральных веществ. Особенностью диеты является исключение легкоусвояемых угле-

водов (сахар, мед, конфеты, пшеничная мука, манная, рисовая крупы, крахмал, виноград, бананы, хурма) и замена их на углеводы, содержащие большое количество клетчатки, замедляющей всасывание глюкозы (ржаная мука, пшеничная мука с добавлением отрубей, гречневая, пшенная, перловая, овсяная крупы, картофель, овощи, фрукты, ягоды).

Необходимым условием диетотерапии является фиксированное по времени и количеству распределение углеводов в течение суток в зависимости от получаемого инсулина. По возможности учитывают индивидуальные привычки и особенности питания в семье. Так, при 1–2-кратном введении инсулина пролонгированного действия больной получает углеводы в определенных количествах через 1 ч после инъекции, каждые 2–3 ч в течение 12 ч (периода максимального действия инсулина). Использование инсулина короткого действия (кроме препаратов типа Хумалог) предполагает назначение углеводов через 20–30 мин после введения инсулина. Обычно 1 ЕД инсулина вводят на 12 г съеденных углеводов (этот показатель условно назвали 1 хлебная единица). 12 г углеводов повышают уровень глюкозы в крови на 2,8 ммоль/л. Для упрощения расчетов можно пользоваться таблицей замены углеводов (табл. 224).

Таблица 224

### Эквивалентная замена продуктов по углеводам

Продукты	Количество продуктов (г)
25 г ржаного хлеба содержит 12 г глюкозы – 1 хлебную единицу (1ХЕ), что соответствует:	
Крупы гречневая, пшенная, овсяная, перловая	20
Крупы рисовая, пшеничка	15
Картофель	60
Пшеничный хлеб с 10% отрубей	25
Макаронные изделия	15
Морковь	175
Свекла	120
Зеленый горошек	170
Яблоки, крыжовник	100
Клубника, смородина, земляника	150
Апельсины, брусника, черника, малина	130
Абрикосы, персики, груши, дыни, сливы	80
Арбуз, вишня, черешня, мандарины	50
Молоко	250

При отсутствии осложнений больной получает диету с физиологическим содержанием белка и жиров.

Обученные подростки и взрослые, осуществляющие контроль гликемии и расчет дозы инсулина самостоятельно, могут изменять режим введения инсулина и питания в зависимости от обстоятельств и вести обычный образ жизни.

*Физическая нагрузка* при условии достаточной дозы базального инсулина способствует снижению гликемии после еды, поэтому занятия физкультурой (ЛФК, индивидуальные тренировки) включают в лечебные мероприятия при сахарном диабете и проводят в период максимального повышения глюкозы в крови (через 1–1,5 ч после еды). Не планируемые физические нагрузки допустимы после приема дополнительных углеводов.

**Лечение ДКА.** При I стадии ДКА (кетозе) ребенка госпитализируют в любое, лучше эндокринологическое отделение, и лечение начинают с оральной регидратации (щелочные минеральные воды, подслащенный чай, соки, оралит). Если ребенок не пьет или повторяется рвота, вводят внутривенно струйно изотонический раствор натрия хлорида 5 мл/кг с кокарбоксилазой. При необходимости в течение 1–3 ч проводят внутривенную капельную инфузию изотонического раствора натрия хлорида.

Инсулин короткого действия назначают из расчета 1 ЕД/кг массы тела, а больному с СД длительностью более 1 года — 1,5 ЕД/кг, внутримышечно или подкожно. В первую инъекцию вводят  $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$  суточной дозы, далее по 0,2–0,3 ЕД/кг каждые 4–6 ч с обязательным исследованием глюкозы крови, мочи, кетонурии перед каждым введением инсулина. В 1-е сутки пища должна быть механически щадящей, с достаточным количеством легкоусвояемых углеводов (жидкая каша, овощное и фруктовое пюре, соки, белый хлеб), ограничением жира. Со 2-го дня — диабетический стол.

Для выведения кетоновых тел и предупреждения их обратного всасывания из желудочно-кишечного тракта делают очистительную клизму. Назначают витамины В<sub>6</sub> (0,01 г 3 раза в день), В<sub>12</sub> (100–300 мкг 2 раза в неделю), эссенциале форте (1 капсула 1–2 раза в день) в течение 2–3 нед для ускорения окисления кетокислот в печени; препараты калия.

*Лечение ДКА II–III стадии* осуществляют в реанимационном отделении любой больницы. Если медицинское учреждение находится на расстоянии 1 ч пути и более, дома или в машине скорой помощи начинают внутривенное введение изотонического раствора натрия хлорида со скоростью 10 мл/кг в час. Инсулин вводят по прибытии в больницу.

Клиническую оценку состояния больного (состояние сознания, степень обезвоживания, симптомы шока и нарушения микроциркуляции, признаки ацидоза, объем мочи, динамика массы тела, признаки инфекции) проводят при поступлении и каждый час. Во всех порциях мочи исследуют уро-

вень глюкозы и кетоновых тел. При установлении диагноза определяют уровень глюкозы крови, рН и газы венозной крови, дефицит оснований, уровни электролитов, мочевины, креатинина, гематокрит. Далее уровень глюкозы в крови определяют каждый час, а остальные показатели — каждые 2–4 ч, при необходимости чаще.

*Инфузионную терапию ДКА II–III стадии* проводят изотоническим раствором натрия хлорида со скоростью 10–15 мл/кг в час (не более 500 мл в первый час). При наличии шока струйно вводят 0,9% раствор натрия хлорида в дозе 10 мл/кг с последующим его капельным введением. Одновременно через отдельную капельницу начинают *инфузию инсулина* короткого действия со скоростью 0,1 ЕД/кг/час. За первые сутки больной должен получить 100–120 мл жидкости на 1 кг массы тела. Скорость введения инсулина подбирают так, чтобы уровень глюкозы в крови снижался на 4–5 ммоль/л в час. При меньшей скорости снижения уровня глюкозы в крови дозу инсулина можно увеличить до 0,15–0,2–0,3 ЕД/кг в час. При быстром падении содержания глюкозы в крови сохраняют инфузию инсулина со скоростью не ниже 0,1 ЕД/кг в час, добавляя в инфузионные растворы глюкозу.

Когда уровень глюкозы в крови снизится до 14 ммоль/л, переходят на введение 0,9% раствора натрия хлорида с 5% раствором глюкозы в соотношении 1 : 1. При уровне гликемии ниже 12,0 ммоль/л вводят 5–10% раствор глюкозы. До ликвидации ацидоза целесообразно поддерживать концентрацию глюкозы в крови 8,5–11 ммоль/л за счет введения растворов глюкозы, но не снижения скорости введения инсулина (не менее 0,1 ЕД/кг/ч).

Коррекцию ацидоза 4% раствором гидрокарбоната натрия проводят только в том случае, если через 4 ч после начала терапии рН крови сохраняется ниже 7,2. В случае необходимости (рН ниже 6,9) рекомендуют ввести в первый час лечения  $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$  рассчитанной дозы.

При выраженных гемодинамических нарушениях, снижении АД у больного в прекоматозном и коматозном состоянии целесообразно начать инфузионную терапию с введения плазмы или плазмозаменяющих растворов.

ДКА всегда сопровождается тяжелым дефицитом калия, даже если его уровень в плазме нормальный или несколько повышен. Если у ребенка нет анурии, одновременно с началом инфузии инсулина начинают введение препаратов калия (3–5 ммоль/кг за 24 ч). Уровень калия в крови следует поддерживать в пределах 4–5 ммоль/л и определять его концентрацию в крови, а также контролировать по данным ЭКГ каждые 2–4 ч.

После ликвидации ацидоза и гиповолемии ребенка можно кормить. Обычно предлагают протертую пищу, богатую углеводами и с ограничением жира (каша, кисель, сок, белый хлеб). За 30 мин до еды вводят подкожно инсулин в дозе 0,25 ЕД/кг. Далее в течение последующего часа внутривенное введение инсулина и инфузионную терапию прекращают и переходят



на один из режимов постоянного лечения. Антибиотики показаны только при сопутствующей инфекции.

**При гиперосмолярной коме** инфузионную терапию начинают 0,45% раствором натрия хлорида, вводя его медленно: не более  $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{5}$  суточного объема жидкости в первые 6 ч. После снижения осмолярности плазмы ниже 320 мОсм/л переходят на обычный режим инфузионной терапии. Стартовая доза инсулина, несмотря на высокую гликемию, не должна превышать 0,05 ЕД/кг/ч, так как такие больные отличаются высокой чувствительностью к инсулину, а при быстром снижении уровня глюкозы может возникнуть отек мозга.

**При лактатацидотической коме** лечение начинают с ликвидации ацидоза (4% раствор натрия гидрокарбоната), при выраженных циркуляторных нарушениях вводят плазму.

**При жировой инфильтрации печени** дополнительно назначают гепатотрофические препараты в возрастных дозах (Легалон, ЛИВ-52, Карсил, Эссенциале форте и др.), витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, липоевую кислоту, желчегонные, ФТЛ. Лечение проводят длительно, курсами по 1–1,5 мес.

В лечении ведущее значение имеет рациональная инсулинотерапия, приводящая к нормализации жирового и углеводного обмена. В пище должно быть снижено содержание жира на 30–50% за счет тугоплавких животных жиров и повышено количество углеводов.

**Лечение ДМА.** Начальные стадии ДМА обратимы. При хорошем контроле сахарного диабета, максимально возможной компенсации метаболических нарушений функциональные изменения могут быть обнаружены лишь через 15–20 лет от начала диабета. При плохой компенсации их находят уже через 2–5 лет. Поэтому в лечении и профилактике микроангиопатий важное значение имеет постоянный контроль сахарного диабета, применение высокоочищенных или человеческих инсулинов.

Дополнительное значение имеет использование ангиопротекторов (трентал, ангинин, продектин), ингибиторов альдозоредуктазы (НИУК), липотропных, антиоксидантов (витамин Е), витаминов В, РР и др. Все указанные препараты применяют курсами от 1,5–3 до 6–12 мес, только у больных с компенсированным сахарным диабетом.

## Осложнения инсулинотерапии

**Хроническая недостаточность** инсулина с сохранением умеренной гипергликемии не приводит к значительным водно-электролитным нарушениям, но вызывает задержку роста, полового развития, гепатомегалию, ранние сосудистые осложнения (синдром Мориака).

**Хроническая передозировка** инсулина (синдром Сомоджи) характеризуется повышенным аппетитом, ускорением роста, ожирением (часто по кушингоидному типу), гепатомегалией, склонностью к кетоацидозу, гипогликемическим состояниям преимущественно ночью и утром, гипергликемией, ранним развитием микроангиопатий.

**Гипогликемия** — снижение глюкозы крови ниже 3,0 ммоль/л — развивается у больного сахарным диабетом при введении избыточной дозы инсулина, сниженном поступлении или повышенном расходе глюкозы (нарушение диеты, физическая нагрузка).

Симптомы гипогликемии и мероприятия по оказанию срочной помощи представлены в табл. 225.

Таблица 225

### Симптомы гипогликемии у детей, больных диабетом, и рекомендации по лечению

Степень тяжести	Клинические проявления	Лечение
Легкая	Голод, дрожь, тремор, нервозность, тревога, потливость, бледность, тахикардия, снижение внимания и запоминания	Сладкий сок, чай, лимонад, молоко, легкая закуска или плановый прием пищи, если эпизод произошел за 15–30 мин до еды
Средней тяжести	Головная боль, боли в животе, нарушения поведения, агрессивность, нарушение зрения, диплопия, неуверенность, сонливость, слабость, затрудненная речь, тахикардия, расширение зрачков, бледность, потливость	Раствор глюкозы или сахара в теплой воде 10–20 г с последующей закуской
Тяжелая	Полная дезориентация, потеря сознания, локальные или генерализованные судороги, нарушения глотания	Вне больницы: глюкагон в/м, п/к, или в/в детям младше 10 лет — 0,5 мг; старше 10 лет — 1,0 мг. Если через 10 мин нет реакции — введение повторить. В больнице: в/в 20% раствор глюкозы 0,2 г/кг массы тела. Коррекция лечения!

Повторные гипогликемии требуют неврологического обследования, дифференциальной диагностики с эпилепсией.

«**Инсулиновые отеки**» возможны при передозировке инсулина, особенно в сочетании с избыточной инфузионной терапией в ходе лечения ДКА. Особенно опасен отек мозга, появляющийся через несколько часов после начала лечения, обусловленный быстрым снижением уровня внеклеточной глюкозы при сохранении повышенной концентрации глюкозы в клетке и, следовательно, гипергидратацией клеток мозга. Клинически проявляется ухудшением состояния, появлением неврологической симптоматики, углублением комы у ребенка, получающего интенсивную терапию

ДКА. При раннем распознавании эффективны внутривенное введение 10% раствора маннитола 1–1,5 г/кг, фуросемид.

Отек может развиваться в легких, подкожной клетчатке, внутренних органах. Быстрая, в течение нескольких часов, прибавка массы тела у больного сахарным диабетом требует немедленного снижения доз инсулина и коррекции инфузионной терапии.

**Липодистрофии** появляются в местах инъекций инсулина. Для их профилактики требуется часто менять места введения инсулина, пользоваться асептическими иглами, очищенными препаратами.

## Прогноз

В настоящее время излечение больного СД невозможно, но следует стремиться к стойкой компенсации, которая достижима при постоянном контроле сахарного диабета, коррекции инсулинотерапии и диеты в домашних условиях. При длительной стойкой компенсации прогноз для жизни и трудоспособности благоприятный; он значительно ухудшается при наличии сосудистых осложнений.

Разработка новых направлений в лечении сахарного диабета, во-первых, связана с совершенствованием методов введения инсулина (шприц-ручка, биостатор, микродозаторы инсулина), во-вторых, с трансплантацией поджелудочной железы или островковых клеток, в-третьих, с попытками иммунокорректирующей терапии, дающей обнадеживающие результаты у взрослых больных.

## Профилактика

Профилактика СД I типа заключается в выделении и обследовании детей «группы риска». Это сибсы больных СД I типа, носители определенных гаплотипов HLA. Обследование заключается в периодическом определении антител к антигенам островковых клеток поджелудочной железы в сочетании с исследованием глюкозы натощак и в ходе СПТГ. Обсуждают возможность скрининга СД I типа, основанного на совокупности иммунологических и метаболических тестов. Появились первые сообщения о попытке превентивной иммунокорректирующей терапии.

Повышенная степень риска в отношении СД II типа имеется у сибсов больных, пациентов с ожирением, матерей, родивших детей с массой более 4,5 кг. Профилактика СД II типа заключается в профилактике и лечении ожирения, рациональном питании, активном образе жизни. Ранняя диагностика возможна при регулярном (1 раз в год) контроле глюкозы крови и мочи, проведении СПТГ, исследовании гликозилированного гемоглобина.

## ОЖИРЕНИЕ

*Ожирение* — увеличение массы тела на 10% и более от максимальной по росту и полу за счет жировой ткани. Частота ожирения у детей колеблется от 5–8% у дошкольников до 20–22% у детей школьного возраста. Девочки имеют ожирение в 2–5 раз чаще, чем мальчики.

### Этиология

Ожирение всегда развивается в результате повышенного поступления пищи и сниженного расхода энергии. Ведущее значение в формировании положительного энергетического баланса имеют генетически детерминированные особенности обмена: строение жировой ткани, например, повышенное количество адипоцитов и ускоренная дифференцировка их из фибробластов вследствие повышенной активности белков C/EB $\beta$ , определяющих дифференцировку адипоцитов или peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) — рецепторов к ним; врожденная повышенная активность ферментов липогенеза и сниженная — липолиза, повышение образования жира из глюкозы при дефекте разделяющего протеина-2; сниженное образование в адипоцитах белка лептина (фактор, тормозящий центр голода в гипоталамусе) или дефект рецепторов к нему.

Определенную роль в развитии ожирения имеют генетически детерминированные особенности обмена моноаминов в мозге, регулирующих пищевое поведение: норадреналин,  $\gamma$ -аминомасляная кислота увеличивают, а дофамин, серотонин — снижают аппетит. На потребление пищи влияют пептиды мозга (опиоиды, соматолиберин, кортиколиберин, дипептид-цикло, длительно подавляющий аппетит дериват тиролиберина и др.). В реализации ожирения важное значение имеют внешние факторы: привычка к перееданию, насильственное кормление, избыточное количество углеводов и молока в пище, гиподинамия, иногда вынужденная при заболеваниях.

Ожирение может развиваться при заболеваниях эндокринных желез (гиперинсулинизм, гипотиреоз, гипогонадизм, гиперкортицизм), нарушении функции вентромедиальных и вентролатеральных ядер гипоталамуса, регулирующих аппетит и насыщение, при гипоксических, травматических, в том числе перинатальных поражениях мозга, опухолях, инфильтративных и воспалительных заболеваниях ЦНС, сопровождающихся булимией.

### Патогенез

Патогенез ожирения не зависит от его причины. Относительный или абсолютный избыток пищи, особенно богатой углеводами, приводит к гиперинсулинизму. Инсулин, являясь главным липогенетическим гормоном, способствует синтезу триглицеридов в жировой ткани, а также оказывает

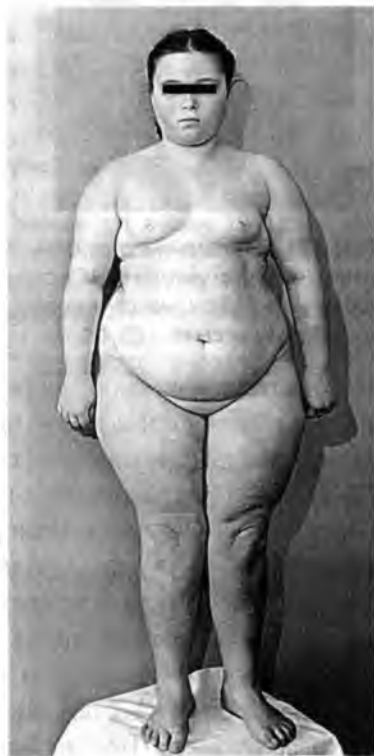
анаболический эффект (ускорение роста, дифференцировки жировой и костной ткани). Избыточное накопление жира сопровождается вторичным изменением функции гипоталамуса — повышением секреции АКТГ и гиперкортицизмом, нарушением чувствительности вентромедиальных и вентролатеральных ядер к сигналам голода и сытости, перестройкой функции других эндокринных желез, центров терморегуляции, регуляции АД, нарушением секреции нейропептидов и моноаминов ЦНС, пептидов желудочно-кишечного тракта и т. д.

Вторичное ожирение при эндокринных заболеваниях может быть следствием эндогенной или экзогенной гиперинсулинемии (инсулома, гиперкортицизм, хроническая передозировка инсулина при сахарном диабете), недостатка гормонов, усиливающих липолиз (гипотиреоз, гипопитуитаризм, гипогонадизм).

### Клиника

Выделяют *первичное* (конституционально-экзогенная, экзогенная, гипоталамическая и смешанная формы) и *вторичное* (при эндокринных заболеваниях) ожирение, а также наследственные синдромы с ожирением.

*Конституционально-экзогенное ожирение* (рис. 123) развивается обычно в раннем возрасте, но может проявиться у подростков или у взрослых. Нередко ребенок рождается с крупной массой тела. У 60–85% больных родители или другие родственники имеют избыточную массу тела. Распределение подкожной жировой клетчатки равномерное, избыток массы тела редко превышает 50%, кожа нежная, эластичная. Дети, как правило, опережают сверстников в росте, имеют нормальный интеллект, физически активны. Течение заболевания может быть стабильным, но в периоде полового созревания у части больных, обычно у девочек, отмечается прогрессирование ожирения и развитие вторичного дизэнцефального синдрома: быстро нарастает масса тела, появляются розовые, затем белые стрии на коже бедер, груди, живота, фолликулез, транзиторная, а в последующем постоянная артериальная гипертензия, головные боли, нарушения менструального цикла, а у мальчиков — задержка полового



**Рис. 123.** Конституционально-экзогенное ожирение II степени у девочки 12 лет. Длина тела 156 см, масса тела 68 кг, избыток массы тела 47,8%.



**Рис. 124.** Гипоталамическое ожирение III степени у мальчика 12 лет. Длина тела 153 см, масса тела 76 кг, избыток массы тела 85,4%.

развития. Для мальчиков пубертатного возраста более характерно регрессирующее течение заболевания.

*Экзогенное* (алиментарное, гиподинамическое) ожирение развивается у детей без наследственной предрасположенности при явном перекорме и/или вынужденном ограничении подвижности. Устранение причин приводит к нормализации веса.

*Гипоталамическое* (диэнцефальное) ожирение обычно диагностируют в 5–6-летнем возрасте. В анамнезе часто отмечают осложненное течение перинатального периода (внутриутробная гипоксия, асфиксия, внутричерепная родовая травма, неонатальная гипогликемия). В первые месяцы жизни ребенок плохо прибавляет в массе тела, аппетит снижен, нередко его кормят во сне, насильно. Могут быть гипервозбудимость, срыгивания, рвоты, нарушения ритма сна и бодрствования. Во втором полугодии жизни обычно аппетит повышается, больной начинает хорошо, затем избыточно прибавлять массу тела, скорость роста увеличена. В 3–5 лет формируется ожирение, которое к 8–10-летнему возрасту достигает III–IV степени.

Гипоталамическое ожирение может развиваться в любом возрасте через несколько месяцев после черепно-мозговой травмы, наркоза, инфекции ЦНС, вследствие опухоли гипоталамических отделов мозга.

Типичным симптомом гипоталамического ожирения является булимия. Характерно неравномерное распределение подкожного жира: на животе в виде «фартука», в области VII шейного позвонка, на груди (рис. 124). Кожа цианотичная, с мраморностью, фолликулезом на наружной поверхности бедер, плеч, ягодицах.

Имеются розовые стрии, гиперпигментация на шее, в подмышечных, паховых складках. АД повышено, часто асимметрично, имеются нарушения терморегуляции. Больные жалуются на головные боли, слабость, сонливость, боли в области сердца, одышку при физической нагрузке и даже в покое. В периоде полового созревания возможны разнообразные его нарушения (задержка полового развития, синдром неправильного пубертата, нарушения менструального цикла). Диэнцефальное ожирение без лечения всегда прогрессирует.

*Смешанную* форму ожирения диагностируют у больных с отягощенной наследственностью и клиникой дизэнцефального ожирения. Именно этот вариант ожирения среди других форм дизэнцефального ожирения встречается чаще всего.

Иногда ожирение, развившееся в результате поражения ЦНС, сочетается с тяжелой неврологической патологией, нарушением интеллекта. Как правило, причиной этого варианта заболевания (*церебральное ожирение*) является обширная травма головы, опухоль, инфекционное поражение мозга (рис. 125).

*Редкие формы* ожирения могут быть обусловлены врожденным дефектом гипоталамуса в результате генетических нарушений. *Синдром Прадера–Вилли* (делеция 15q11-q13 отцовского происхождения или материнская дисомия 15-й хромосомы) характеризуется выраженной мышечной гипотонией и гиперрефлексией в периоде новорожденности. После 2–3-месячного возраста появляется полифагия, в 1–3 года — ожирение. Типична олигофрения, гипогонадизм, низкий рост, страбизм, миопия, остеопения, маленькие размеры кистей и стоп, гипопигментация волос, кожи, радужки, высокий болевой порог, инсулиннезависимый сахарный диабет (рис. 126).

При *синдроме Барде–Бидля* (аутосомно-рецессивный тип наследования, дефект локализован на 16-й хромосоме, возможно, 11q13 и 15q22) ожирение развивается с раннего возраста. Типичны булимия, олигофрения, полидактилия (синдактилия), гипогонадизм, пигментная ретинопатия, артериальная гипертензия, почечная недостаточность, сахарный диабет, хронический гепатит.

*Синдром Альстрема* (аутосомно-рецессивный тип наследования) характеризуется ожирением с раннего возраста. Уже на первом году появляются нистагм, светобоязнь, пиг-



**Рис. 125.** Церебральное ожирение IV степени у мальчика 14 лет, развившееся в течение 12–15 мес после перенесенного энцефалита. Длина тела 168 см, масса тела 195 кг, избыток массы тела 268,6%.



**Рис. 126.** Синдром Прадера–Вилли у мальчика 6 лет.

ментный ретинит, приводящий к слепоте в 7–8 лет, нейросенсорная глухота. В периоде полового созревания развиваются ИНСД, почечная недостаточность, низкорослость. Половое созревание нормальное, интеллект не нарушен. При лабораторном исследовании у больных ожирением нередко обнаруживают гиперлипидемию, гиперхолестеринемию. Уровень инсулина в крови всегда повышен, но возможна относительная инсулиновая недостаточность. СПТГ часто носит уплощенный характер, иногда выявляют нарушения толерантности к углеводам или ИНСД (см. раздел «Сахарный диабет»).

**Осложнения** ожирения наиболее вероятны у подростков и взрослых, заболевших в детстве. Это чаще всего атеросклероз, приводящий к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, миокардиодистрофия, гипертензия, желчнокаменная болезнь, инсулиннезависимый сахарный диабет, поражение опорно-двигательного аппарата, мышечные атрофии, нарушение функции почек, репродуктивной системы, бесплодие.

### Диагноз

Диагноз ожирения основан на измерении массы тела, сопоставлении ее со средним табличным показателем для ребенка данного возраста, пола и длины тела и расчете (в %) ее дефицита или избытка. Ожирение I степени диагностируют при избытке массы тела 15–24%, II степени — 25–49%, III степени — 50–99% и IV степени — более 100%. Можно оценить соответствие массы тела длине при помощи центильных таблиц и кривых. Однако в обоих случаях без визуального осмотра больного невозможно судить, за счет какой составляющей произошло нарушение массы тела — избытка жировой, мышечной, костной массы, массы внутренних органов или нескольких компонентов одновременно. Поэтому для оценки количества жировой ткани в организме используют более точные методы, например, калиперометрию. Этот метод основан на измерении толщины подкожно-жировой складки при помощи калипера на нескольких стандартных участках тела и расчете жировой массы по формулам.

Толщину подкожно-жировой складки можно измерить аппаратом для УЗ-исследования и даже при помощи компьютерной или магнитно-резонансной томографии, однако эти методы используют в основном для научных исследований.

Более простой способ оценки соответствия массо-ростовых показателей — это определение индекса массы тела (ИМТ) — *индекс Кетле*:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} : \text{длина тела}^2 \text{ (м)}.$$

Рекомендованные нормы ИМТ — от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> соответствуют тем значениям, при которых наблюдается наименьшая смертность и заболеваемость.



Согласно одобренной ВОЗ классификации, ИМТ < 18,5 соответствует недостаточной массе тела, 18,5–24,9 – нормальной, 25–29,9 – избыточной, 30 и выше – ожирению. В табл. 226 приведены значения ИМТ в соответствии с длиной и массой тела, которые можно использовать для диагностики ожирения у взрослых и детей с длиной тела более 145 см.

Таблица 226

## Индекс массы тела в зависимости от массы и длины тела\*

Длина тела (см)	Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )													
	19	20	21	22	23	24	25	26	26	28	29	30	35	40
	Масса тела (кг)													
145	41	43	45	47	50	52	54	56	58	60	62	64	75	86
147	42	45	47	49	51	54	56	58	60	62	64	67	78	89
150	44	46	48	50	53	55	58	60	62	64	67	69	80	92
152	45	48	50	52	55	57	59	62	64	67	69	71	83	95
155	47	49	52	54	57	59	61	64	66	69	71	74	86	98
157	48	51	53	56	59	61	63	66	68	71	73	76	89	101
160	49	52	55	58	60	63	65	68	71	73	76	78	92	104
162	51	54	57	59	62	65	67	70	73	76	78	81	94	108
165	53	56	59	61	64	67	70	72	75	78	81	84	97	111
167	54	57	60	63	66	69	72	75	77	80	83	86	100	115
170	56	59	62	65	68	71	74	77	80	83	86	89	103	118
172	58	61	64	67	70	73	76	79	82	85	88	91	106	121
175	59	63	66	69	72	75	78	81	85	88	91	93	109	125
177	61	64	67	71	74	77	81	84	87	89	90	94	97	129
180	63	66	69	73	76	80	83	86	90	93	96	99	106	132
182	65	68	72	75	78	82	85	89	92	95	99	102	119	136
185	67	70	73	77	81	84	87	91	94	98	101	105	122	140
187	68	72	76	79	83	86	90	94	97	101	104	108	126	144
190	70	74	77	81	85	89	92	96	99	104	107	111	129	148

\* В первом вертикальном столбце приведена длина тела, в верхней горизонтальной строке – ИМТ. Найдите соответствующую длину тела. Далее, двигаясь по ряду вправо, найдите показатель массы тела. Число сверху колонки и есть ИМТ.

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз различных форм ожирения основан на характерных анамнестических и клинических данных. Лабораторное обследование проводят с целью выявления осложнений и исключения интракраниальных образований. Обязательным для всех больных является оценка состояния углеводного обмена, включая проведение СПТГ, краниография, исследование глазного дна и полей зрения, а при необходимости — компьютерной томографии мозга.

Для уточнения характера поражения ЦНС рекомендуют проведение диэнцефальных проб (термотопография, рефлекс Шербака и др.), ЭЭГ. Дифференциальный диагноз с синдромом Иценко—Кушинга у больных с ожирением и задержкой роста требует определения экскреции 17-ОКС с мочой, уровня и суточного ритма АКТГ и кортизола в крови, а для исключения гипогонадизма — 17-КС, гонадотропинов, тестостерона.

## Лечение

Основным методом лечения ожирения является диетотерапия. При I—II степени ожирения ограничивают калорийность на 20–30%, при III—IV степени — на 45–50%. Снижение калорийности пищи осуществляют за счет ограничения легкоусвояемых углеводов и жиров. Из рациона больного исключают крупы, мучные, макаронные, кондитерские изделия, картофель. Ограничивают ржаной хлеб (не более 100 г в сутки для ребенка школьного возраста), сахар в пределах 10–15 г (при нарушении СПТГ сахар исключают), сливочное и растительное масла 10–15 г. Мясные, рыбные, молочные продукты должны быть пониженной жирности. Количество белка в диете сохраняют в пределах нормы. Для ребенка школьного возраста такая диета содержит 80–100 г белка, 60–70 г жира, 180–200 г углеводов и 1400–1500 ккал. Кормить больного следует не реже 4–5 раз в день.

Для лучшей адаптации к гипокалорийной диете детям старшего возраста можно использовать препараты метилцеллюлозы (Диетрин по одной капсуле до завтрака) в течение 2–3 мес. Анорексигенные препараты также рекомендуют только подросткам старше 14 лет. На фоне диеты необходим прием витаминов, особенно жирорастворимых. Большое значение имеют лечебная физкультура, двигательный режим, водные процедуры.

При любой форме ожирения, если существует хотя бы малейшая возможность, следует лечебными мероприятиями попытаться оказать влияние на этиологический фактор заболевания, необходима санация очагов инфекции. Больным со вторичным ожирением помимо диетотерапии проводят лечение основного заболевания.

**Профилактика** ожирения сводится к организации рационального вскармливания и двигательного режима детей с самого раннего возраста.

## Прогноз

Прогноз во многом зависит от этиологического фактора, формы и степени ожирения, а также от наличия осложнений. При упорном лечении он может быть вполне благоприятным.

## БОЛЕЗНИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗИРНОЙ СИСТЕМЫ

### Гипопитуитаризм (гипофизарный нанизм, гипоталамический нанизм)

*Гипопитуитаризм* — заболевание, обусловленное недостаточностью соматотропного гормона (СТГ), проявляющееся у детей значительной задержкой роста. Абсолютная или частичная недостаточность СТГ может развиваться не только вследствие патологии гипофиза, но и при нарушении гипоталамической регуляции его секреции, дефектах биосинтеза СТГ, снижении чувствительности периферических тканей к гормону. У части больных обнаруживают изолированный (абсолютный или частичный) дефицит СТГ, но в большинстве случаев имеется недостаточность и других гормонов гипофиза в разных сочетаниях, что приводит к формированию множества клинических вариантов заболевания с различной комбинацией эндокринных и обменных нарушений.

**Заболееаемость** по данным разных авторов колеблется от 1 : 3000–5000 до 1:30000 населения. У мальчиков гипопитуитаризм диагностируют в 8–10 раз чаще, чем у девочек.

### Этиология

Этиология гипопитуитаризма представлена в табл. 227.

Наиболее частой причиной гипопитуитаризма считают деструктивные изменения в гипоталамусе или гипофизе, возникающие в результате травмы, в том числе родовой, кровоизлияния, гипоксии. Не менее 80% больных рождаются в тазовом предлежании, с помощью щипцов, с кровотечением в родах, в тяжелой асфиксии. У 5–10% — деструкция гипофиза обусловлена краниофарингиомой или другими опухолями или инфильтративными процессами ЦНС. Ввиду неизбежности этих поражений, как правило, возникает множественная гормональная недостаточность.

Врожденная гипоплазия или аплазия гипофиза или гипоталамуса обычно сочетается с пороками развития, которые могут стать причиной летального исхода в раннем возрасте, но при легких дефектах и у сибсов умерших больных задержка роста может быть обусловлена гипофункцией гипофиза.

## Этиологическая классификация гипопитуитаризма

<b>Врожденный гипопитуитаризм</b>
<p>1. Наследственный</p> <p>А. Изолированная недостаточность СТГ</p> <p>1. Дефекты гена СТГ: Тип IA: аутосомно-рецессивный тип наследования          Тип IB: аутосомно-рецессивный тип наследования          Тип II: аутосомно-доминантный тип наследования          Тип III: X-сцепленный рецессивный тип наследования</p> <p>2. Дефект гена рецептора СТГ-РГ</p> <p>3. Другие формы (дефект гена СТГ-РГ?)</p> <p>Б. Множественная недостаточность гормонов аденогипофиза</p> <p>1. Дефект гена Pit-1 (гипофизарного транскрипторного фактора), аутосомно-рецессивный тип наследования</p> <p>2. Дефект гена Prop-1, аутосомно-рецессивный тип наследования</p> <p>3. Другие формы</p>
<p>2. Врожденные пороки развития ЦНС</p> <p>А. Множественная недостаточность гормонов аденогипофиза</p> <p>1. Анэнцефалия, голопрозэнцефалия, циклопия, орбитальный гипертелоризм</p> <p>2. Врожденная аплазия, гипоплазия или эктопия гипофиза</p> <p>3. Септо-оптическая дисплазия (синдром Де Морзье)</p> <p>4. В сочетании с дефектами неба</p> <p>5. Синдром единственного центрального резца</p> <p>Б. В сочетании с другими наследственными заболеваниями</p> <p>1. Синдром Ригера</p> <p>2. Панцитопения Фанкони</p> <p>В. Внутриутробные инфекции</p> <p>1. Краснуха</p> <p>2. Цитомегалия и др.</p>
<p>Периферическая нечувствительность к СТГ</p> <p>1. Дефект гена рецептора СТГ – синдром Ларона, аутосомно-рецессивный тип наследования</p> <p>2. Дефект гена ИФР-1</p> <p>3. Резистентность к ИФР-1 – карликовость пигмеев</p> <p>4. Биологически неактивный СТГ – синдром Коварского</p>
<b>Приобретенный гипопитуитаризм</b>
<p>1. Опухоли гипоталамуса, гипофиза или других отделов мозга (краниофарингеома, гамартома, нейрофиброма, герминома, глиома зрительного нерва, аденома гипофиза и др.)</p> <p>2. Травма черепа, прежде всего перинатальная (тяжелая гипоксия, внутричерепные кровоизлияния), хирургическая</p> <p>3. Инфильтративные и инфекционные заболевания мозга (гистiocитоз X, саркоидоз, гемохроматоз, туберкулез, токсоплазмоз, нейроинфекции, аутоиммунный гипофизит и др.)</p> <p>4. Последствия лучевой терапии, лечения цитостатиками и т. п.</p> <p>5. Приобретенная резистентность к СТГ (антитела к СТГ при введении препаратов СТГ, при аутоиммунных заболеваниях; голодание, прежде всего дефицит белка)</p>
Идиопатический гипопитуитаризм

Изолированная аплазия гипофиза встречается редко. Генетические дефекты синтеза СТГ или соматолиберина выявляют у 10–15% больных гипофизарным нанизмом.

### Патогенез

Недостаточность СТГ приводит к снижению синтеза в печени, почках и других органах соматомедина С или инсулиноподобного фактора роста I (ИРФ I), который непосредственно стимулирует синтез белка и деление хрящевых клеток, рост соединительной ткани, связок, суставов, кожи, недифференцированных клеток крови, периферических нервов и др. В результате резко задерживается рост скелета, мышц, внутренних органов, снижается их функция. Снижается утилизация глюкозы, тормозится липолиз, глюконеогенез. Снижение секреции гонадотропинов, ТТГ, АКТГ или соответствующих релизинг-гормонов приводит к снижению функции щитовидной железы, надпочечников, гонад.

### Клиника

Клиника *врожденного гипопитуитаризма* в раннем возрасте не специфична. Родители, как правило, среднего роста, но в части семей есть низкорослые родственники или больные с гипопитуитаризмом. Рост ребенка при рождении обычно средний, иногда умеренно задержан. У мальчиков могут быть уменьшены размеры полового члена, а у девочек — гипоплазия малых половых губ. В периоде новорожденности характерны апноэ, судороги, гипотония, гипогликемии, пролонгированная желтуха.

Скорость роста у детей при выраженной недостаточности СТГ обычно ниже 3 центилей и не превышает 2–3 см в год, но при частичном дефиците гормона может соответствовать нижней границе нормы, поэтому точнее оценить этот показатель следует по таблицам. Коэффициент стандартного отклонения скорости роста при недостаточности СТГ чаще — 3 и ниже. Существенное отставание длины тела и скорости роста диагностируют обычно через 2–3 года от начала заболевания, то есть при врожденном гипопитуитаризме задержка роста становится очевидной через несколько лет после рождения, хотя снижение скорости роста выявляют раньше. Типичным является отставание «костного возраста» от паспортного и соответствие «возрасту по длине тела». Задержку роста приблизительно у половины детей замечают к концу первого года жизни, у остальных — к 2–4-летнему возрасту. Больные жалуются на зябкость, снижение мышечной силы, головные боли, особенно по утрам, сниженный аппетит. При абсолютном дефиците СТГ ребенок имеет типичный внешний вид: голова круглая, лицо короткое и широкое (рис. 127). Задержано закрытие родничков черепа иногда до 2–3 лет. Лобная кость выступает вперед, корень носа седловидной формы, западает, нос маленький, резко выражены носогубные склад-



**Рис.127.** Гипопитуитаризм у мальчика 13 лет. Длина тела 111 см, отстает от средних показателей на 5,8 СО (стандартных отклонения), то есть ниже 3 центилей, скорость роста без лечения 1–2 см/год, «костный возраст» соответствует 5 годам. Масса тела 21,6 кг.

ки. Нижняя челюсть и подбородок недоразвита, задерживается прорезывание зубов. Шея короткая, голос высокий, маленькие кисти и стопы. Телосложение инфантильное, кожа суховатая, дряблая, с желтоватым оттенком. Подкожный жировой слой часто развит избыточно, особенно у детей старшего возраста, распределен по женскому типу. Мышцы развиты слабо. АД с тенденцией к снижению, при стрессовых ситуациях возможны обмороки. Гонады и наружные гениталии уменьшены, вторичные половые признаки в пубертатном возрасте отсутствуют. У половины больных по утрам бывают гипогликемии с умеренными или значительными, вплоть до судорог, клиническими симптомами. Больные имеют нормальный интеллект, но обладают замкнутым, стеснительным или агрессивным характером. У части больных могут отмечаться симптомы надпочечниковой недостаточности и гипотиреоза, но иногда они проявляются лишь в стрессовых ситуациях. При частичном дефиците СТГ степень отставания в росте и выраженность остальных симптомов заболевания могут быть умеренными.

*Гипопитуитаризм вследствие врожденной аплазии или гипоплазии гипофиза* часто сочетается с пороками лица и головы: анэнцефалией, циклопией, орбитальным гипертелоризмом,

септооптической дисплазией, единственным центральным резцом верхней челюсти, расщеплением надгортанника, расщелиной губы или неба, недостаточностью диафрагмы турецкого седла. У этих больных, как правило, бывает внутриутробная задержка роста и скорость роста снижена с первых месяцев жизни, имеются множественные стигмы дисэмбриогенеза, иногда — задержка психомоторного развития.

*Приобретенные формы* гипофункции гипофиза развиваются в любом возрасте, чаще в периоде новорожденности, и тогда ведущим симптомом может быть неонатальная гипогликемия. Длина тела ребенка при рождении средняя и низкорослость выявляют через 1–2 года после начала заболевания. Сохраняются инфантильные пропорции тела, возникает астения, снижаются прибавки массы тела, повышается чувствительность к холоду. Половое созревание не наступает, а если уже началось — регрессирует. Иногда появляются симптомы несахарного диабета. Если причина заболе-

вания — опухоль, нарастают неврологические симптомы: головная боль, рвота, нарушение зрения, сна. Примерно у половины детей задержка роста предшествует появлению неврологических расстройств.

### Диагноз

Диагноз гипопитуитаризма основан на анализе анамнестических и клинических данных. Задержка роста более 3 СО (ниже 3 центиля) со значительным, пропорциональным степени низкорослости, отставанием «костного возраста», особенно в сочетании с аномалиями развития средней части лица с большой вероятностью указывают на гипопитуитаризм.

Определение СТГ в крови натошак, как и в любой случайной пробе крови, диагностического значения не имеет. В соответствии с современными требованиями, диагноз гипопитуитаризма должен быть подтвержден при помощи минимум двух медикаментозных тестов — с инсулином, клонидином, дофамином, аргинином или других (см. В. Л. Лисс и соавт. «Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков». — М.: МЕДпресс-информ, 2003). В оценке результатов медикаментозных стимуляционных тестов принято придерживаться следующих нормативов: соматотропная недостаточность считается доказанной, если ни в одной из проб крови в ходе двух стимуляционных тестов уровень СТГ не превышает 7,0 нг/мл. Показатели от 7 до 10 нг/мл принято считать сомнительными или свидетельствующими о частичной недостаточности СТГ и требующими перепроверки, а уровень СТГ в любой пробе крови 10 нг/мл и выше исключает соматотропную недостаточность.

Исследование базальных уровней ИРФ-I и ИРФСБ-3 в крови, особенно у детей старше 5 лет, можно использовать в амбулаторных условиях в качестве критерия для отбора детей с подозрением на соматотропную недостаточность для проведения стимуляционных тестов.

Учитывая довольно высокую вероятность сочетания соматотропной недостаточности и дефицита других тропных гормонов гипофиза, исследуют базальные уровни ТТГ, свободного  $T_4$  (или общих  $T_3$  и  $T_4$ ), ПРЛ, АКТГ, кортизола, а у детей пубертатного возраста — ЛГ, ФСГ и половых гормонов в крови. Следует помнить, что при некомпенсированном гипотиреозе и гипогонадизме (у подростков) возможно выявление сниженных уровней СТГ и в отсутствие гипопитуитаризма, поэтому перед проведением функциональных проб рекомендуют начать заместительную терапию соответствующими гормонами. Заключительный этап диагностики гипопитуитаризма проводят в специализированном эндокринологическом стационаре.

Дифференциально-диагностические критерии различных форм соматотропной недостаточности и нечувствительности к СТГ приведены в табл. 228.

**Дифференциальный диагноз различных форм гипопитуитаризма**

Тип нанизма	Уровни в крови		Результаты функциональных проб		Результат лечения СТГ
	СТГ	ИРФ-I	Реакция СТГ на СТГ-РГ	Реакция ИРФ-I на СТГ	
Наследственные:					
тип IA	↓	↓	отр.	+	отр.
тип IB	↓	↓	+	+	+
тип II	↓	↓	отр.	+	+
тип III	↓	↓	+	+	+
Врожденный и приобретенный:					
гипоталамический	↓	↓	+	+	+
гипофизарный	↓	↓	отр.	+	+
Нанизм Ларона	↑	↓	+	отр.	отр.
Биологический неактивный СТГ	N	↓, N	отр.	+	+
Карликовость пигмеев	N, ↑	↑	+	отр.	отр.
Резистентность к ИФР-I	N, ↑	↑	+	+	отр.

Рутинные методы исследования недостаточны для диагностики гипопитуитаризма, хотя их используют как вспомогательные. При дефиците СТГ обычно выявляют гиперхолестеринемию, гиперлипидемию, анемию, гипогликемию натощак, снижение суточной экскреции 17-КС и 17-ОКС с мочой. Рентгенологически длинные кости скелета тонкие, слабо минерализованы, поздно появляются центры окостенения («костный возраст» отстает от паспортного). Только в редких случаях гипопитуитаризма, вызванного деструктивным процессом, на краниограммах можно увидеть расширение турецкого седла, эрозию его стенок, супра- или интраселлярно расположенные кальцификаты. Чаще даже при наличии объемного образования или деструкции мозга рентгенологически нарушений выявить не удастся. Поэтому в план обследования больного, особенно если причина гипопитуитаризма не ясна, обязательно включают МР-томографию мозга, позволяющую выявить опухоли, инфильтративные образования, пороки развития и другую патологию гипофиза и гипоталамуса.

**Дифференциальный диагноз**

Дифференциальный диагноз гипопитуитаризма проводят с многочисленными задержками роста (табл. 228, 229).



Таблица 229

## Дифференциальный диагноз основных форм задержки роста

Заболевания	Длина тела родителей	Длина тела при рождении	Скорость роста	Половое созревание	Костный возраст	Телосложение	Уровни СТГ в крови
Гипопитуитаризм	Чаще средняя	Чаще средняя	Замедлена с первого года жизни	Замедлено	Отстает значительно	Инфантильное	Снижены
Врожденный гипотиреоз	Средняя	Средняя	Замедлена с первых месяцев жизни	То же	То же	Диспропорциональное	Снижены базальные, нормальные стимулированные
Конституциональная низкорослость	Ниже средней	»	Нижняя граница нормы	Среднее	Равен паспортному	Пропорциональное	Нормальные
Конституциональная задержка роста	Средняя, в детстве замедленный	»	Замедлена в пубертате	Задержано	Отстает умеренно	То же	Умеренно снижены
Психосоциальная низкорослость	Средняя	Средняя	Замедлена в любом возрасте	Задержано	Отстает умеренно	Пропорциональное. Есть дефекты ухода и питания	Умеренно снижены
Соматогенная задержка роста	»	Средняя или низкая	Замедлена с начала заболевания	То же	Степень отставания зависит от тяжести и длительности заболевания	Клинические и лабораторные признаки заболеваний, в том числе сердца, легких, почек, печени, ЖКТ, костной и хрящевой системы, крови, наследственные болезни обмена	Степень снижения зависит от тяжести и длительности заболевания
Примордиальный нанизм	Чаще низкая	Низкая	Замедлена с рождения	Среднее	Близок к паспортному	Пропорциональное, СДЭ, часто умственная отсталость	Могут быть нормальными, но часто нарушен суточный ритм
Гипохондроплазия	Низкая или средняя	Умеренно снижена	То же	»	То же	Диспропорциональное	Нормальные
Синдром Шерешевского–Тернера	Средняя	То же	То же	Отсутствует	»	Пропорциональное, СДЭ	Чаще нормальные

Примечание: СДЭ – стигмы дизэмбриогенеза.

## Лечение

Заместительную терапию гормоном роста, полученным на основе ДНК-рекомбинантной технологии (Humatrope фирмы Lilly, США, Genotropin фирмы Pharmacia, Швеция, Saizen фирмы Serono, Швейцария, Norditropin фирмы Novo-Nordisk, Дания), проводят при доказанной недостаточности СТГ с момента подтверждения диагноза в дозе 0,07–0,1 ЕД/кг в сутки (0,5–0,7 МЕ/кг в неделю), вводя препарат ежедневно или 6 раз в неделю подкожно, длительно, до закрытия зон роста или достижения социально приемлемого роста. В настоящее время показана целесообразность пожизненного лечения препаратами соматотропина, однако высокая стоимость препаратов ограничивает возможность их длительного использования.

Больным с интракраниальными опухолями терапию начинают после нейрохирургического или лучевого лечения. Препараты соматотропина противопоказаны при злокачественных новообразованиях, прогрессирующем росте интракраниальных опухолей.

Около 5% больных рефрактерны к лечению вследствие образования антител или низкой чувствительности к препаратам СТГ. В этих случаях возможно использование препаратов соматомедина. При доказанной недостаточности соматолиберина можно использовать соматотропин-релизинг-гормон методом пульсирующего введения каждые 3 ч.

При недостаточности ТТГ назначают тиреоидные гормоны в полных заместительных дозах. Наличие надпочечниковой недостаточности вследствие дефицита АКТГ — показание для назначения кортизона в дозе не более 10–15 мг/м<sup>2</sup> в сутки. Заместительную терапию половыми гормонами начинают обычно при костном возрасте более 12 лет. Лечение любыми гормонами при необходимости проводят пожизненно.

Симптоматическая терапия (анаболические стероиды, нестероидные анаболизанты, витамины курсами) показана при отсутствии эффекта заместительной терапии.

## Прогноз

Прогноз у большей части больных при рано начатом (до 5–7 лет) и правильно проводимом лечении вполне благоприятный — дети достигают среднего роста 160–175 см. Однако им целесообразно проводить пожизненную гормональную заместительную терапию, позволяющую компенсировать нарушения обмена и добиться улучшения качества жизни. При начале лечения после 10–12 лет, а также отсутствии регулярной заместительной терапии, часто не удается достичь социально приемлемого роста. Прогноз для жизни становится серьезным при наличии интракраниальных опухолей.

## Несахарный диабет

*Несахарный диабет* характеризуется полиурией и полидипсией в результате недостаточности антидиуретического гормона гипофиза (АДГ, вазопрессина) или сниженной чувствительности почечных канальцев к нему.

### Этиология

Несахарный диабет развивается при поражении любого генеза супраоптических, паравентрикулярных ядер гипоталамуса, нейрогипофизарного тракта или воронки гипофиза. Поражение задней доли гипофиза может сопровождаться транзиторным несахарным диабетом. В 75–80% случаев причиной несахарного диабета являются опухоли, локализующиеся над турецким седлом (краниофарингиомы, глиомы). Ретикулогистиоцитоз Х (ксантоматоз) у 25–50% больных сопровождается несахарным диабетом. Более редкие причины — энцефалит, туберкулезный менингит, травма, особенно перелом основания черепа, поражение электрическим током, переохлаждение. Ввиду избирательности поражения, несахарный диабет редко бывает изолированным, чаще сочетается с другими эндокринными нарушениями (гипопитуитаризмом, гигантизмом, адипозогенитальной дистрофией, преждевременным половым развитием).

Известны наследственная аутосомно-доминантная форма центрально-го несахарного диабета, обусловленная нарушениями синтеза, процессинга и транспорта АДГ (предполагают дефект генов на 20-й хромосоме) и DIDMOAD-синдром (сахарный диабет, несахарный диабет, атрофия зрительных и слуховых нервов). Заболевание может проявляться в периоде новорожденности у детей, перенесших тяжелую гипоксию, при внутрижелудочковых кровоизлияниях, менингитах, вызванных  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы В, листериозном сепсисе. У  $1/4$ – $1/5$  больных причина несахарного диабета остается неизвестной (идиопатический несахарный диабет), однако у половины из них обнаруживают антитела к мембране АДГ-секретирующих клеток, что дает основание предполагать иммунный генез заболевания.

*Нефрогенный несахарный диабет* развивается вследствие нечувствительности почечных канальцев к АДГ. В детском возрасте чаще встречаются врожденные формы с аутосомно-рецессивным или сцепленным с X-хромосомой типом наследования, реже — приобретенные при тяжелых хронических заболеваниях почек.

### Патогенез

Недостаточность АДГ приводит к полиурии с низкой относительной плотностью мочи, повышению осмолярности плазмы, полидипсии. При

лишении воды в течение нескольких часов может развиваться гиперосмолярная дегидратация.

### **Клиника**

Заболевание, проявившееся в раннем возрасте, характеризуется полиурией и жаждой, которые часто остаются незамеченными. На первый план выступают симптомы, появляющиеся после перерыва в кормлении либо более или менее длительного лишения воды: беспокойство, гипертермия, рвота, судороги, коллапс, быстрая потеря массы тела. Ребенок плохо растет, имеет низкие прибавки массы тела, отстает в психомоторном развитии.

Для более старших детей типичны невыносимая жажда, энурез, анорексия, отставание в массе тела, сухость кожи. Дегидратация возникает только при намеренном лишении воды в течение нескольких часов. Характерны психические и эмоциональные нарушения: головные боли, раздражительность, плаксивость, эмоциональная лабильность.

Если заболевание вызвано опухолью или любым органическим поражением мозга, как правило, можно обнаружить другие эндокринные нарушения (гипотиреоз, гипопитуитаризм, преждевременное или задержанное половое развитие, ожирение или кахексию). У большинства таких больных именно несahарный диабет бывает первым проявлением заболевания, а другие эндокринные и неврологические нарушения (головная боль, нарушение зрения, рвота и пр.), а также рентгенологические признаки внутричерепных опухолей могут появиться через 1–4 года.

### **Диагноз**

Диагноз несahарного диабета верифицируют по снижению концентрационной способности почек при отсутствии нарушения других почечных функций. Суточный диурез обычно составляет 4–10 л, при удельной плотности мочи в пределах 1,000–1,005. Лишение воды в течение 3 ч приводит к повышению осмолярности плазмы, но удельная плотность мочи не повышается. Если причина несahарного диабета не ясна, проводят МРТ или компьютерную томографию мозга.

### **Дифференциальный диагноз**

Дифференциальный диагноз необходим со всеми заболеваниями, сопровождающимися полиурией, полидипсией, снижением концентрационной способности почек: гиперкальциемией, гипокалиемией, психогенной полидипсией, хроническими заболеваниями почек, сахарным диабетом. Врожденную или идиопатическую недостаточность вазопрессина следует дифференцировать с нефрогенным несahарным диабетом (табл. 230).

Таблица 230

## Дифференциальная диагностика несахарного диабета

Показатель	Несахарный диабет		Психогенная полидипсия
	церебральный	нефрогенный (канальцевый)	
Осмолярность (мОсм/кг)			
плазмы	Нормальная или повышенная (285–320)	Нормальная или повышенная (285–320)	Сниженная (270–290)
мочи	Сниженная (< 200)	Сниженная (< 200)	Сниженная (< 200)
Относительная плотность мочи	1,000–1,005	1,000–1,005	1,000–1,005
Концентрационный тест			
Осмолярность			
плазмы	Повышается	Повышается	Повышается умеренно
мочи	Не меняется	Не меняется	Повышается
Относительная плотность мочи	< 1,010	< 1,010	> 1,010
Проба с вазопрессином			
Осмолярность			
плазмы	Снижается	Не меняется	Повышается
мочи	Повышается	То же	Умеренно повышается
Относительная плотность мочи	> 1,010	< 1,010	> 1,010
Натрий плазмы	> 155	> 155	Нормальный

## Лечение

По возможности следует устранить причину заболевания. В случае обнаружения опухоли применяют хирургическое и/или лучевое лечение, при инфекционной природе заболевания — антибактериальные и противовоспалительные препараты, при гемобластозах назначают цитостатические средства. Заместительную терапию проводят препаратом вазопрессина: минирин в стартовой дозе 100 мкг/сут 2 раза в день энтерально (поддерживающая доза 100–300 мкг/сут). Дозу препарата корректируют в зависимости от удельной плотности мочи и диуреза (проба по Зимницкому). Не рекомендуют добиваться высокой относительной плотности мочи (выше 1,018–1,020) из-за возможного отека мозга.

Лечение нефрогенного несахарного диабета включает только свободный питьевой режим и добавочное назначение витаминов, препаратов ка-

лия и кальция. При тяжелом течении заболевания улучшению состояния может способствовать применение синтетического аналога вазопрессина (десмопрессин) в сочетании с индометацином, хлортиазидом или хлорпропамидом.

### Прогноз

Несахарный диабет даже без лечения не представляет собой угрозы для жизни при условии свободного питьевого режима. У некоторых больных (ретикулоэндотелиоз, травма) возможна спонтанная ремиссия. Прогноз при опухолях зависит от их локализации и возможности лечения.

## БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### Гипотиреоз

*Гипотиреоз (ГТ)* — группа заболеваний, сопровождающихся сниженной продукцией тиреоидных гормонов. Может развиваться вследствие поражения щитовидной железы — *первичный ГТ*, гипофиза — *вторичный* или гипоталамуса — *третичный*, а кроме того, может быть обусловлен нечувствительностью тканей к тироксину. ГТ любого происхождения может быть врожденным и приобретенным, хотя приобретенные формы иногда только кажутся таковыми, поскольку клинически врожденный гипотиреоз не всегда проявляется в раннем возрасте.

### Этиология

Этиологическая классификация ГТ приведена в табл. 231.

### Частота

Частота *первичного врожденного гипотиреоза* (ВГТ) от 1 : 1700 до 1 : 5500 новорожденных. Девочки болеют в 2 раза чаще мальчиков. У 90% больных ВГТ возникает в результате поражения зачатка щитовидной железы на 4–9-й неделях беременности. По данным сканирования у  $\frac{1}{3}$  больных имеется аплазия щитовидной железы, у остальных — гипоплазия, нередко в сочетании с эктопией (в корень языка, трахею, на переднюю поверхность шеи). Причиной примерно 10% случаев ВГТ является генный дефект синтеза тиреоидных гормонов или тканевых рецепторов к ним (заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования).

Приобретенный первичный ГТ может появиться после удаления значительной части щитовидной железы, например, при диффузном токсическом зобе или эктопии, в результате аутоиммунного, вирусного, бактериального или радиационного тиреоидита.

Таблица 231

## Этиологическая классификация гипотиреоза

Форма	Генез	Этиология
Первичный гипотиреоз	Врожденный	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Порок развития щитовидной железы: аплазия, гипоплазия, эктопия в результате облучения беременной, приема радиоактивного йода, тиреостатических препаратов, аутоиммунного тиреоидита у беременной, ВУИ.</li> <li>– Агенезия или дисгенезия щитовидной железы наследственная.</li> <li>– Гипотиреоз с зобом вследствие генетических дефектов захвата и обмена йода, в том числе синдром Пендреда.</li> <li>– Гипотиреоз с зобом вследствие приема беременной йодидов, тиреостатиков, препаратов лития, брома и др.</li> <li>– Наследственная резистентность к ТТГ</li> </ul>
	Приобретенный	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Аутоиммунный тиреоидит.</li> <li>– Иатрогенный (после тиреоидэктомии, облучения области шеи, приема йодидов, препаратов лития, кобальта, тиреостатиков и др.).</li> <li>– Другие тиреоидиты (микоз, вирусный и др.)</li> <li>– При цистинозе.</li> <li>– При недостаточности йода</li> </ul>
Вторичный гипотиреоз	Врожденный	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Изолированная наследственная недостаточность ТТГ.</li> <li>– Множественная врожденная недостаточность гипофиза</li> </ul>
	Приобретенный	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Недостаточность ТТГ при травме, опухоли, воспалительном поражении гипофиза</li> </ul>
Третичный гипотиреоз	Врожденный	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Изолированная наследственная недостаточность тиролиберина.</li> <li>– Множественная врожденная недостаточность гипоталамуса</li> </ul>
	Приобретенный	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Недостаточность тиролиберина при травме, опухоли, воспалительном поражении гипоталамуса</li> </ul>
Нечувствительность к тиреоидным гормонам	Врожденный	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Аутосомно-рецессивная форма.</li> <li>– Аутосомно-доминантная форма</li> </ul>

Вторичный и третичный ГТ, как правило, являются симптомом различных заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы.

У 5–10% больных ВГТ может быть *транзиторным* и обнаруживаться только при гормональном обследовании у доношенных или недоношенных новорожденных от матерей с аутоиммунным тиреоидитом, перенесших тяжелую гипоксию, сепсис, при внутричерепных кровоизлияниях.

### Патогенез

Недостаток тиреоидных гормонов у плода приводит к нарушению дифференцировки мозга, уменьшению количества нейронов, нарушению мие-

линизации нервных волокон. Эти изменения необратимы или почти необратимы при позднем (после 4–6-недельного возраста) начале лечения. Кроме того, при ГТ любого генеза в нейронах мозга, синапсах снижается образование нейропептидов, моноаминов, нейромедиаторов и других биологически активных веществ, что выражается угнетением функции ЦНС. Снижение синтеза белка, образования энергии, накопление в тканях мюцина способствует замедлению роста и дифференцировки скелета, снижению функции гладких и скелетных мышц, кроветворной системы, кожи, эндокринных желез (гипофиза, надпочечников, гонад, инсулярного аппарата), гуморального и клеточного иммунитета, активности ферментов печени, почек, желудочно-кишечного тракта.

### Клиника

Симптомы ГТ развиваются постепенно, особенно у детей, находящихся на грудном вскармливании, поскольку в грудном молоке содержится довольно много тиреоидных гормонов, хотя и недостаточно для полной компенсации заболевания.

Ребенок с *первичным* ВГТ чаще рождается в срок или от пролонгированной (40–42 нед) беременности с крупной, выше 4 кг, массой тела. В периоде новорожденности характерны позднее отпадение пуповинного остатка; нарастающая сонливость, адинамия, неэмоциональный крик; трудности при вскармливании (вялое сосание, сниженный аппетит, апноэ, цианоз при кормлении), дыхательные нарушения в виде шумного, стридорозного затрудненного носового дыхания, эпизодов апноэ во время манипуляций по уходу; позднее отхождение мекония, запоры, вздутие живота, пупочная грыжа.

Ребенок плохо удерживает тепло, иногда бывает гипотермия ниже 35 °С, кожная складка на голове утолщенная, кожа суховатая, грубая, с мраморностью. Нередки интенсивная или пролонгированная желтуха, ранняя анемия, не поддающаяся обычному лечению. Роднички больших размеров (размеры малого родничка более 0,5 см бывают не более, чем у 3% здоровых детей). При осмотре можно обнаружить умеренную брадикардию и приглушение тонов сердца. Муцинозный отек мышц часто имитирует их повышенный тонус.

С возрастом симптомы ГТ нарастают и достигают полного развития к 3–6-месячному возрасту (рис. 128, 129). Ребенок отстает в росте, мало прибавляет в массе тела, но из-за муцинозных отеков никогда не выглядит истощенным. Телосложение диспропорциональное: короткие конечности, относительно длинное туловище, кисти рук широкие, с короткими пальцами. Окружность головы нормальная, глазные щели узкие, переносица широкая, плоская, веки отечны, язык утолщенный, не помещается во рту, го-



лос грубый, роднички закрываются поздно. Шея короткая, толстая, на туловище, над- и подключичных областях, тыльной поверхности кистей и стоп муцинозные отеки. Зубы прорезываются поздно. Психомоторное развитие резко задержано, ребенок вялый, сонливый, адинамичный, некоммуникабельный.

Границы сердца умеренно расширены, тоны глухие, брадикардия, АД снижено, может выслушиваться систолический шум, дыхание стридорозное. Живот вздут, пупочная грыжа, запоры. Кожа сухая, шершавая, холодная, у части детей — мышечные псевдогипертрофии.



**Рис. 128.** Первичный врожденный гипотиреоз у ребенка 7 мес. Длина тела 61 см, отстает на 3,2 СО. Масса тела — 6,7 кг, соответствует длине тела. «Костный возраст» — 1–1,5 мес.



**Рис. 129.** Первичный врожденный гипотиреоз у ребенка 18 мес. Длина тела 69 см, отстает на 3 СО. Масса тела 9,8 кг. «Костный возраст» соответствует 3–4 мес.

Щитовидная железа у абсолютного большинства детей с ВГТ гипоплазирована, что можно обнаружить при ультразвунографии или сканировании, и только у больных с наследственными формами может быть увеличена с рождения.

Манифестация легких вариантов ВГТ может происходить к 2–5-летнему возрасту и даже в периоде полового созревания. Обычно можно выявить задержку роста, полового развития, снижение интеллекта, симптомы миокардиодистрофии, запоры, сухость кожи (рис. 130).



**Рис. 130.** Первичный врожденный гипотиреоз легкой степени у ребенка 8 лет 4 мес. Длина тела 107 см, отстает на 4,1 СО. Масса тела 21,6 кг, избыточная для длины на 22,7%. «Костный возраст» соответствует 3,5–4 годам.



**Рис. 131.** Приобретенный гипотиреоз легкой степени вследствие аутоиммунного тиреоидита, зоб II степени у мальчика 6 лет 7 мес. Длина тела 114 см, отстает на 1,1 СО, масса тела 20,5 кг. «Костный возраст» соответствует 5 годам.

*Приобретенный первичный ГТ* чаще сопровождается увеличением щитовидной железы. Соматические изменения те же, что и при врожденном, но интеллект не нарушен (рис. 131).

*Изолированный гипоталамический и гипофизарный ГТ* встречаются редко, чаще как симптом гипофизарного нанизма. Интеллект также не страдает.

### Диагноз

Диагноз гипотиреоза верифицируют по данным исследования тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина ( $T_4$ ) и трийодтиронина ( $T_3$ ) в крови. Показатели указанных гормонов в крови при различных формах ГТ приведены в табл. 232.

Ввиду особой важности диагностики ВГТ до 4–6-недельного возраста, проводят скрининговое определение ТТГ и  $T_4$  в эритроцитах капиллярной

Таблица 232

## Диагностика различных форм гипотиреоза

Диагноз	Уровни в крови у новорожденных на 3–5-й день жизни		Уровни в крови у детей старше 2 нед		
	ТТГ (мМЕ/л)	T <sub>4</sub> (нМоль/л)	ТТГ (мМЕ/л)	T <sub>4</sub> (нМоль/л)	T <sub>3</sub> (нМоль/л)
Здоровые	20	120	0,3–6,0	70–172	1,1–4,0
Первичный гипотиреоз	50	60	1 0	60	0,5
Вторичный и третичный гипотиреоз	0,5	60	0,1	60	0,5
Субклинический (транзиторный) гипотиреоз	20–50	120–60 или 60	6–10	70–60 или 60	–
Требуется повторное исследование и проведение проб					

крови новорожденных, взятой из пальца на фильтровальную бумагу на 3–5-й день жизни. При получении сомнительных или положительных результатов повторяют исследование указанных гормонов в венозной крови. Поскольку частота ложноотрицательных результатов крайне низка (1 : 500 000–750 000 исследований), риск поздней диагностики ВГТ ничтожный.

В тех районах, где нет скрининга, необходимо обследовать новорожденных, имеющих хотя бы два симптома из перечисленных выше.

Относительное значение в диагностике гипотиреоза имеет выявление гиперхолестеринемии, гиперлипидемии. Как правило, эти изменения появляются после 4–6-месячного возраста, а при легком гипотиреозе позже. Характерны изменения на ЭКГ — снижение вольтажа зубцов QRS, брадикардия. Задержку темпов окостенения на рентгенограмме лучезапястных суставов выявляют не ранее 3–4-месячного возраста. У большинства больных обнаруживают нормохромную анемию.

### Дифференциальный диагноз

ВГТ в периоде новорожденности проводят с заболеваниями, сопровождающимися желтухой, анемией, энцефалопатией, гидроцефалией, кишечной непроходимостью, сепсисом, ВУИ. У более старших детей — со всеми формами задержки роста и психомоторного развития, болезнью Дауна, гипохондроплазией, мукополисахаридозом, болезнью Гиршпрунга, врожденной дисплазией тазобедренных суставов, пороками сердца, рахитом и т. д.

### Лечение

Заместительная терапия показана и эффективна при любой форме гипотиреоза кроме крайне редких случаев нечувствительности тканей к тироксину. Лечение начинают с момента установления диагноза независимо

от возможности лабораторного подтверждения. Допускается лечение *ex juvantibus* с периода новорожденности до 1–2-летнего возраста с последующей отменой препаратов и обследованием.

Первоочередная цель при лечении ВГТ — как можно быстрее повысить уровень  $T_4$  до нормы, чтобы предотвратить или свести к минимуму поражение ЦНС. Обычно используют левотироксин в стартовой дозе 10–14 мкг/кг/сут. Считают, что такая доза безопасна и не вызывает гипертиреоз у новорожденных и детей раннего возраста. При этом показано, что уровень  $T_4$  нормализуется уже через 1 нед. Однако в ряде случаев (например, поздняя диагностика гипотиреоза, тяжелые сопутствующие заболевания с сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью) целесообразнее начать с дозы 10–15 мкг/сут, повышая ее каждые 3–5 дней до полной терапевтической (средние заместительные дозы для постоянного лечения детей с ВГТ представлены в табл. 233).

Таблица 233

### Дозы левотироксина для лечения врожденного гипотиреоза

Возраст	Левотироксин, мкг/кг/сут
0–3 мес	10–14
3–6 мес	8–12
6–12 мес	6–8
1–5 лет	4–6
6–12 лет	3–5
12 лет	2–4

Контроль терапии осуществляют по уровню ТТГ (ниже 5 мМе/л) и тироксина (130–150 нМоль/л, не допуская гипертиреоза)

О хорошей компенсации гипотиреоза свидетельствует физиологическая динамика роста, нормализация «костного возраста», активное поведение ребенка. Лечение при ГТ, за исключением транзиторных форм, проводят пожизненно. В начале лечения дополнительно назначают курсы витаминов А и В<sub>12</sub>. Нейротрофические препараты (пиррацетам, церебролизин, липоцеребрин, энцефабол, пантогам) по назначению невропатолога проводят курсами в течение первых 2 лет лечения, затем по показаниям. Обязательны массаж, гимнастика, занятия с логопедом.

### Прогноз

Прогноз при приобретенном первичном ГТ благоприятный, так же как при вторичном и третичном гипотиреозе, если он не обусловлен опухолью. Больные ВГТ, получающие адекватную заместительную терапию с 1-го ме-

сяца жизни, физически и интеллектуально полноценны. При начале лечения после 4–6-недельного возраста прогноз для хорошего умственного развития сомнительный.

## **Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса)**

*Диффузный токсический зоб (ДТЗ)* — органоспецифическое аутоиммунное заболевание, проявляющееся повышением продукции тиреоидных гормонов щитовидной железой. Частота — 4–5 : 10 000 населения. 5–8% всех больных дети, преимущественно подросткового возраста. Девочки болеют в 6–8 раз чаще мальчиков.

### **Этиология**

ДТЗ — заболевание генетически обусловленное, наследуется сцепленно с системой HLA. Чаще развивается у лиц, имеющих HLA антигены A1, B8, DR3, особенно гаплотипы A1-B8 и B8-DR3. Считают, что врожденный или приобретенный дефицит T-супрессоров способствует при наличии разрешающих факторов образованию тиреоидстимулирующих иммуноглобулинов к рецептору цитоплазматических мембран тиреоцитов, возможно, к рецептору ТТГ. Известно около 40 типов тиреоидстимулирующих антител, и наиболее изучен обнаруживаемый у 74–76% больных длительно действующий стимулятор щитовидной железы (LATS). Тиреоидстимулирующие антитела конкурируют с ТТГ за рецепторы на тиреоцитах, вызывая гиперплазию щитовидной железы и повышение продукции тиреоидных гормонов. Наряду с тиреоидстимулирующими антителами у больных находят антитела к другим тиреоидным антигенам: тиреоглобулину, компонентам коллоида, микросомальной фракции, нуклеарному компоненту.

Провоцирующими факторами у детей считают инфекции, чаще носоглотки (хронический тонзиллит), стресс, возможно, химические, токсические вещества.

### **Патогенез**

Патогенез ДТЗ обусловлен аутоиммунным воспалением щитовидной железы с гиперплазией, гипертрофией и лимфоидной инфильтрацией ее, сопровождающимся избыточной продукцией тиреоидных гормонов. В результате повышается нервно-мышечная возбудимость, теплопродукция, увеличивается скорость утилизации глюкозы, потребление кислорода тканями, глюконеогенез, липолиз. Усиление анаболических процессов сочетается с усиленным катаболическим эффектом, вследствие чего развиваются дистрофические изменения в миокарде, печени, мышечная слабость, относительная надпочечниковая недостаточность.

## Клиника

Клиника ДТЗ включает 3 группы симптомов:

- 1) увеличение щитовидной железы (зоб);
- 2) гипертиреоз;
- 3) ассоциированные с ДТЗ аутоиммунные заболевания.



**Рис. 132.** Диффузный токсический зоб III, офтальмопатия I степени у девочки

Симптомы ДТЗ появляются и нарастают постепенно в течение нескольких месяцев (рис. 132).

Щитовидная железа диффузно увеличена. Увеличение можно пальпаторно не обнаружить лишь при загрудинном расположении зоба.

Консистенция зоба плотно-эластичная, поверхность при выявлении заболевания чаще гладкая, над железой выслушивают сосудистый шум. Симптомы гипертиреоза нарастают постепенно.

Ребенок становится эмоционально неустойчивым, возбудимым, раздражительным, плаксивым, снижается успеваемость в школе, нарушается сон. Повышается двигательная активность: при вытянутых руках заметен тремор пальцев, руки в постоянном движении, напоминающем хорей.

Часто можно обнаружить глазные симптомы, обусловленные повышением активности симпатико-адреналовой системы: расширенные глазные щели, симптом Грефе (обнажение участка склеры над радужной оболочкой при взгляде вниз), Кохера (обнажение участка склеры при взгляде вверх), Штельвага (редкое мигание), Розенбаха (дрожание закрытых век).

Аппетит и жажда повышены, но больной худеет. Рост и дифференцировка скелета ускорены. Часто больные жалуются на мышечную слабость, иногда она настолько сильная, что ребенок перестает ходить, падает, спотыкается (псевдопаралитическая форма). Кожа бархатистая, горячая, влажная. Повышена потливость, нередко отмечают пигментацию, особенно в области век.

Характерна тахикардия в покое, усиленный сердечный толчок, границы сердца расширены влево, на верхушке и в точке Боткина выслушивают систолический шум. Типичным признаком тиреотоксикоза является повышение пульсового АД, даже в покое может быть одышка. Нередко выяв-

ляют изменение печени: увеличение, болезненность при пальпации, легкая иктеричность склер. Стул частый. У девочек с ДТЗ появляются нарушения менструального цикла (аменорея).

Условно по совокупности клинических симптомов выделяют 3 степени тяжести ДТЗ. Показателем тяжести гипертиреоза принято считать степень нарушения сердечно-сосудистой системы: стойкая тахикардия в пределах 20% от средних возрастных показателей числа сердечных сокращений характеризует *легкую* (I) степень тиреотоксикоза, 20–50% — *среднетяжелую* (II), свыше 50% — *тяжелую* (III). Исходом гипертиреоза тяжелой степени может быть *тиреотоксический криз*. Степень тяжести заболевания в основном зависит от его длительности до начала лечения.

*Офтальмопатию* в настоящее время рассматривают как самостоятельное аутоиммунное заболевание с поражением ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц специфическими аутоантителами. Офтальмопатия сочетается с ДТЗ у 60–70% больных. ДТЗ может также сочетаться и с другими аутоиммунными заболеваниями — сахарным диабетом I типа, претибиальной микседемой, ювенильным полиартритом.

## Диагноз

Диагноз ДТЗ верифицируют на основании следующих данных: повышение уровней тиреоидных гормонов в крови ( $T_3$  — более 3 нмоль/л,  $T_4$  — более 200 нмоль/л, причем иногда повышен только  $T_3$ ) при снижении ТТГ обычно ниже 0,1 мкЕД/мл. Можно обнаружить повышенные уровни тиреоглобулина и тиреостимулирующих иммуноглобулинов в крови, коррелирующие со степенью тяжести заболевания. Нормализация тиреоглобулина и исчезновение тиреостимулирующих антител предшествуют ремиссии ДТЗ. Относительное значение в диагностике имеют гипохолестеринемия, гиполипидемия, изменения ЭКГ (синусовая тахикардия, высокие, заостренные зубцы T и R, мышечные изменения), лимфоцитоз, опережение костного возраста у маленьких детей, нарушения углеводного обмена по диабетическому типу. При неясной клинической картине и сомнительных лабораторных показателях проводят функциональные пробы с тироксином или трийодтиронином. Диагностику ДТЗ облегчает наличие эндокринной офтальмопатии.

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз ДТЗ проводят с другими, сравнительно редко встречающимися в детском возрасте заболеваниями, сопровождающимися гипертиреозом: токсической аденомой щитовидной железы (болезнь Пламмера), гиперфункционирующим раком щитовидной железы или опухолями другой локализации, продуцирующими тиреоидные гормоны,

ТТГ-продуцирующей аденомой гипофиза. У детей, получающих тиреоидные препараты, возможен иатрогенный гипертиреоз. У новорожденных от матерей с ДТЗ или аутоиммунным тиреоидитом бывает транзиторный тиреотоксикоз и классический ДТЗ, что определяют по длительности течения болезни.

Иногда сопровождаются гипертиреозом *острый и подострый тиреоидиты*, имеющие типичную клинику с быстрым, в течение нескольких часов, увеличением щитовидной железы, болезненностью, иногда гипертермией, лабораторными признаками воспаления.

У детей с *эутиреоидной гиперплазией* щитовидной железы или аутоиммунным тиреоидитом в сочетании с вегетососудистой дистонией имеются некоторые симптомы, общие с тиреотоксикозом, однако при вегетососудистой дистонии тахикардия проходит во время сна и в покое, эмоциональное возбуждение имеет непостоянный характер, и обычно повышено как систолическое, так и диастолическое АД.

Особенно труден дифференциальный диагноз ДТЗ и *аутоиммунного тиреоидита* (АИТ) в гипертиреоидной фазе. В отличие от ДТЗ, при АИТ щитовидная железа неравномерной плотности, нередко бугристая, с множественными узлами. Гипертиреоз имеет более легкое течение, хорошо поддается консервативному лечению, может пройти спонтанно. Гипертиреоидную стадию АИТ обычно диагностируют в тех случаях, когда гипертиреоз развился у больного, наблюдавшегося более одного года с эутиреоидной или гипотиреоидной стадией АИТ.

### Осложнения

Без лечения у больного ДТЗ может развиваться *тиреотоксический криз*, возникающий на фоне стресса, заболевания, физической нагрузки или при струмэктомии, проводимой без устранения тиреотоксикоза. Характерны гипертермия, рвота, острая сердечная недостаточность, двигательное беспокойство или апатия, кома.

### Лечение

Лечение ДТЗ на первом этапе всегда проводят в стационаре. Консервативная терапия заключается в длительном (до 2–2,5 лет) применении препаратов, обладающих тиреостатическим действием. Лечение принято начинать с назначения *мерказолила* (Thiamazolium, Thymidazol, Methimazole) из расчета 15–20 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в 3 приема. Через 10–14 дней дозу снижают на 5–10 мг, затем на 2,5 мг каждые 2–3 нед до поддерживающей, которая составляет у дошкольников 2,5–5 мг, у подростков — 10–15 мг в сутки. При непереносимости мерказолила применяют препараты тиоурацила. Стартовая доза пропилтиоурацила составляет 150–300 мг/м<sup>2</sup>, под-



держивающая — 100–150 мг в сутки. Контролем правильного подбора дозы тиреостатических препаратов служит нормализация ТТГ в крови не выше 6 мкЕД/мл. Мерказолил не только блокирует синтез тиреоидных гормонов, но и тормозит образование аутоантител, поэтому, если нет противопоказаний, предпочитают лечение препаратами мерказолила.

Одновременно с проведением тиреостатической терапии начинают санацию очагов инфекции. После устранения тиреотоксикоза, то есть через 4–6 нед от начала лечения, при необходимости проводят тонзиллэктомию.

*Осложнения лечения.* Гипотиреоз, развившийся на высокой дозе тиреостатических препаратов — показание для снижения ее. Если гипотиреоз появился на поддерживающей дозе, требуется дополнительно назначить тиреоидные гормоны. Токсическое действие мерказолила проявляется уртикарной сыпью, лейкопенией, лихорадкой, артралгиями. Более серьезные осложнения (агранулоцитоз, гепатит, нефрит) встречаются редко. Требуется замена препарата или проведение другого лечения ДТЗ. При правильном лечении и контроле за картиной крови осложнения редки (1–2% больных) и не дают тяжелых исходов.

*Субтотальную струмэктомию* проводят только после медикаментозного устранения тиреотоксикоза. Показана при узловых формах зоба, рецидивах тиреотоксикоза при адекватной тиреостатической терапии, невозможности консервативного лечения (отказ от приема препаратов, нерегулярное наблюдение), появлении лекарственных осложнений. Подготовка к струмэктомии включает назначение раствора Люголя по 15–20 капель 3 раза в день в течение 10 дней для уплотнения и уменьшения кровенаполнения щитовидной железы. Возможные осложнения хирургического лечения: гипотиреоз, паралич голосовых связок, гипопаратиреоз.

Лечение *радиоактивным йодом* детей с ДТЗ используют крайне редко лишь при неэффективности консервативного и невозможности оперативного лечения.

При тяжелом тиреотоксикозе в первые 2–3 нед лечения показаны *β-адреноблокаторы* (анаприлин, обзидан), не влияющие на функцию щитовидной железы, но быстро устраняющие тахикардию, повышенную возбудимость.

*Глюкокортикостероиды* назначают при тяжелом тиреотоксикозе в сочетании с офтальмопатией II–III степени или тиреотоксическом кризе.

## Прогноз

При правильно проводимой консервативной терапии у 70–80% больных удается достигнуть ремиссии в течение 25 лет (А. С. Стройкова). Послеоперационный или возникший после лучевой терапии гипотиреоз требует пожизненной заместительной терапии.

## **Простой зоб (эутиреоидная гиперплазия щитовидной железы, ювенильная струма)**

*Простой зоб* (эутиреоидная гиперплазия щитовидной железы) — заболевание, проявляющееся увеличением щитовидной железы без явных признаков нарушения ее структуры и функции у людей, проживающих в неэндемических по зобу районах. Согласно классификации размеров зоба, предложенной ВОЗ в 1994 г., выделяют следующие степени увеличения щитовидной железы: 0 — зоба нет; I степень — доли щитовидной железы больше дистальной фаланги первого пальца пациента, зоб пальпируют, но он не виден; II степень — зоб пальпируется и виден. Более надежный и точный способ определения размеров щитовидной железы — ультрасонография (УЗИ). Зоб у детей диагностируют, если объем щитовидной железы превышает указанные в таблице значения. Простой зоб у подростков принято называть ювенильной ГЩЖ или ювенильной струмой.

### **Этиология**

Наиболее частые причины простого зоба — наследственные нарушения биосинтеза или секреции тиреоидных гормонов, а также чувствительности тканей к ним. Увеличение щитовидной железы является следствием компенсаторной гиперплазии тиреоидной ткани. Степень гиперплазии щитовидной железы зависит не только от степени биохимического дефекта, но и от внешних факторов: препубертатный и пубертатный возраст, беременность и лактация, недостаток или избыток йодидов, фтора, прием некоторых медикаментов (карбонат лития, кордарон, бромиды), гиповитаминозы. По тем же причинам во время беременности может формироваться зоб у плода и новорожденного.

### **Клиника**

Простой зоб чаще диагностируют у девочек препубертатного и пубертатного возраста и молодых женщин. Как правило, в семье имеются родственники с заболеваниями щитовидной железы. Щитовидная железа увеличена, обычно умеренно, у части больных имеет мягкоэластичную, у части — плотную консистенцию, ровную, гладкую поверхность. Жалоб и клинических признаков нарушения функции щитовидной железы нет.

### **Диагноз**

Диагноз простого зоба верифицируют по клиническим признакам: увеличению щитовидной железы при отсутствии нарушений экоструктуры при ультрасонографии и отсутствию антитиреоидных антител в крови. Уровни ТТГ и тиреоидных гормонов в крови обычно нормальные, но в от-

дельных случаях можно выявить скрытый или явный субклинический гипотиреоз, как правило, сочетающийся с большой степенью увеличения щитовидной железы или быстрым ее увеличением.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с другими заболеваниями щитовидной железы. Наиболее информативным методом исследования ее размеров и структуры является ультразвукография, позволяющая провести первый этап дифференциальной диагностики различных форм зоба (табл. 234, 235).

Таблица 234

### Верхний предел объема щитовидной железы у детей в йодобеспеченных районах

Возраст (годы)	Объем щитовидной железы (см <sup>3</sup> )	
	Мальчики	Девочки
6 лет	5,4	4,9
7 лет	5,7	6,3
8 лет	6,1	6,7
9 лет	6,8	8,0
10 лет	7,8	9,3
11 лет	9,0	9,8
12 лет	10,4	11,7
13 лет	12,0	13,8
14 лет	13,9	14,9
15 лет	16,0	15,6
Взрослые	< 25,0	< 18,0

Таблица 235

### Ультрасонографические признаки некоторых заболеваний щитовидной железы

Нозологическая форма	Размеры щитовидной железы	Описание щитовидной железы при ультразвукографии
1	2	3
Норма	Средние	Щитовидная железа расположена обычно, контуры ее ровные, четкие; строма гомогенна, эхогенность обычная
Простой зоб	Умеренное диффузное увеличение	Не изменена

1	2	3
Аутоиммунный тиреоидит	Диффузное увеличение	Строма щитовидной железы неомогенна, эхогенность снижена, контуры нечеткие, имеются мелкие, диаметром 1–3 мм, множественные гипозоногенные участки, расположенные неравномерно в перешейке и передних отделах обеих долей
Кисты щитовидной железы	Может быть увеличение, чаще асимметричное за счет одной доли	Эхонегативные образования с четкими, ровными контурами, обычно округлой или овальной формы более 3–5 мм в диаметре
Узлы щитовидной железы	То же	Гипозоногенные, реже гиперэхогенные или изоэхогенные образования с ровными или неровными границами. Гипер- и изоэхогенные узлы часто окружены ровным гипозоногенным ободком
Диффузный токсический зоб	Диффузное увеличение, обычно значительное	Эхогенность снижена за счет мелких, округлых образований, чаще равномерно распределенных в обеих долях и перешейке

## Лечение

Лечение простого зоба проводят только при наличии явного или скрытого гипотиреоза или в эутиреоидном состоянии при больших размерах щитовидной железы. Назначают тироксин, как при гипотиреозе.

## Профилактика

Профилактику прогрессирующего увеличения щитовидной железы с развитием гипотиреоза сводят к устранению дефицита или избытка йода, других медикаментозных и немедикаментозных факторов, провоцирующих рост щитовидной железы и развитие гипотиреоза, в том числе внутритробно.

## Прогноз

Прогноз простого зоба благоприятный, однако у подростков и взрослых повышена вероятность развития аутоиммунного тиреоидита и узловых форм зоба.

## Эндемический зоб

*Эндемический зоб* — заболевание, встречающееся в местности с низким содержанием йода в воде, почве, растениях, продуктах и характеризующееся увеличением щитовидной железы. По данным ВОЗ, в мире насчитывают более 200 млн больных. Заболевание обычно распространено во многих регионах, удаленных от моря (Альпы, Алтай, Гималаи, Кавказ,

Кордильеры, Карпаты, Тянь-Шань, Центральная Африка, Южная Америка, Восточная Европа). В России эндемическими по зобу районами являются центральные области, Забайкалье, Урал, Сибирь, Дальний Восток. Местность считают эндемичной, если частота зоба по данным УЗИ превышает 5%, а медианная концентрация йода в моче у детей препубертатного возраста (6–12 лет) составляет менее 100 мкг/л.

### **Этиология**

Основной причиной эндемического зоба считают недостаточность йода во внешней среде. Помимо йодной недостаточности в развитии эндемического зоба имеют значение поступление в организм зобогенных веществ (тиоцианаты, тиооксизолидоны), йода в недоступной для всасывания форме, пониженное содержание кобальта, меди, цинка, молибдена и других микроэлементов, заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, гельминтозы или другие состояния с нарушением всасывания или усиленной экскрецией йода.

Вторая группа причин эндемического зоба связана с высокой распространенностью наследственных дефектов захвата йода, «утечкой» йода, нарушением интратиреоидного обмена йода. Так же как при простом зобе, эти нарушения приводят к компенсаторной гиперплазии щитовидной железы, усиливающейся при недостаточности экзогенного йодида.

### **Патогенез**

При умеренной нехватке йода потребности организма могут быть удовлетворены при ускорении синтеза тиреоидных гормонов при компенсаторной гиперплазии и гипертрофии щитовидной железы (паренхиматозный зоб), что характерно для детей и подростков. Кроме того, включается целый ряд механизмов адаптации: повышение тиреоидного клиренса неорганического йода, снижение синтеза тиреоглобулина, увеличение синтеза  $T_3$  при снижении  $T_4$ , повышение образования в тканях реверсивного  $T_3$  из  $T_4$ .

С возрастом при длительно сохраняющейся недостаточности йода формируется коллоидный или коллоидно-узловой зоб с высокой вероятностью развития гипотиреоза. Эти изменения наступают тем раньше, чем выше степень йодной недостаточности, и в местности с тяжелой зобной эндемией значительно повышена частота врожденного зоба с гипотиреозом (эндемический кретинизм).

### **Клиника**

Клиника эндемического зоба у детей не отличается от таковой при простом зобе. В отсутствие йодной профилактики с возрастом увеличивается

частота зоба больших размеров, узловых форм зоба, рака щитовидной железы и развивается гипотиреоз.

### **Диагноз**

Диагностика эндемического зоба основана на анализе клинических и анамнестических (проживание в эндемической по зобу местности) данных. Для определения объема и структуры щитовидной железы проводят ультрасонографию, а с целью уточнения функции — исследование тиреоидных гормонов и ТТГ в крови. Типичным является умеренное снижение уровня  $T_4$  при повышении  $T_3$  в крови. Содержание ТТГ в крови может быть нормальным или повышенным.

### **Дифференциальный диагноз**

Дифференциальный диагноз проводят с аутоиммунным тиреоидитом, опухолями щитовидной железы.

### **Лечение**

Лечение эндемического зоба проводят тиреоидными препаратами (тиреоидин, тироксин, тиреокOMB, тиреотом), начиная с малых доз (25 мкг по тироксину), с постепенным, один раз в 2–3 нед повышением ее на 25 мкг до максимально переносимой. Показанием для назначения лечения является: зоб больших размеров, наличие явного или скрытого гипотиреоза. В ходе лечения каждые 3–6 мес обязательно проводят контрольное обследование с определением уровней гормонов в крови и ультрасонографией щитовидной железы. Тиреоидную терапию обычно проводят до завершения полового созревания, во время беременности, а при гипотиреозе — пожизненно.

При наличии узлов или больших размерах зоба с синдромом сдавления показана струмэктомия с последующей заместительной терапией.

### **Профилактика**

Профилактика эндемического зоба включает йодирование продуктов, в нашей стране — соли. Йодированная соль содержит 25 г йодистого калия в тонне. У некоторых групп населения потребность в йоде повышена, поэтому детям, подросткам, беременным и кормящим женщинам назначают калия йодид по 100–200 мкг/сутки или другие йодсодержащие препараты. Детям и взрослым с эутиреоидным увеличением щитовидной железы I степени, если нет показаний для лечения тиреоидными гормонами, также назначают препараты йода. Применение йодсодержащих препаратов не приводит к снижению частоты зоба, но существенно уменьшает частоту зоба больших размеров, гипотиреоза, в том числе врожденного, узловых форм зоба.

## **Аутоиммунный тиреоидит (хронический лимфоцитарный тиреоидит, тиреоидит Хашимото)**

*Аутоиммунный тиреоидит (АИТ)*, как и диффузный токсический зоб, относят к типичным органоспецифическим аутоиммунным заболеваниям. Он сопровождается лимфоидной инфильтрацией щитовидной железы, наличием специфических антител к нормальным антигенам щитовидной железы и нарушением ее функции. Частота АИТ среди школьников достигает 1%, девочки болеют в 4–7 раз чаще мальчиков.

### **Этиология**

АИТ — классическое заболевание аутоиммунного генеза с наследственной предрасположенностью, ассоциировано с DR3, DR5, В8 антигенами системы HLA. Частота заболевания среди sibсов и родителей больных может достигать 25%, и в части случаев АИТ сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями: болезнью Аддисона и сахарным диабетом I типа (синдром Шмидта или аутоиммунный полиэндокринный синдром II типа), пернициозной анемией, эндокринной офтальмопатией, а также витилиго, алопецией, синдромом Шерешевского—Тернера, болезнью Дауна, врожденной краснухой.

### **Патогенез**

Изменения щитовидной железы на ранних стадиях характеризуются очаговой инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками, в дальнейшем — диффузной инфильтрацией перифолликулярного пространства с атрофией фолликулов. Длительное течение тиреоидита сопровождается появлением участков фиброза, сочетающихся с гиперплазией части фолликулов. Степень атрофии тиреоидной ткани, фиброза и гиперплазии фолликулов варьибельна в течение заболевания. В крови больных обнаруживают различные типы антитиреоидных антител. Чаще всего определяют повышенные титры антител к микросомальной фракции и поверхностному антигену тиреоцитов, к тиреоглобулину, коллоиду, так называемые ростстимулирующие антитела, а в части случаев — тиреоидстимулирующие. В течение заболевания соотношение различных типов антитиреоидных антител может меняться. Поражение щитовидной железы приводит к постепенному снижению ее функции, варьирующей от эутиреоидного состояния до явного гипотиреоза, однако как в дебюте заболевания, так и при его длительном течении возможно развитие гипертиреоза.

### **Клиника**

АИТ может начинаться в любом возрасте, однако наиболее вероятно в 3–6 лет, но диагностируют чаще у подростков или взрослых, в том числе

в послеродовом периоде (послеродовый тиреоидит). Начальная стадия характеризуется постепенным диффузным увеличением щитовидной железы, причем у большинства детей не сопровождается болезненностью или другими жалобами. В момент обращения к врачу щитовидная железа обычно диффузно увеличена, имеет неоднородную плотную консистенцию, неровную, бугристую или крупнозернистую поверхность. У некоторых больных имеются симптомы сдавления полых органов шеи, дискомфорт при глотании, периодически — легкая болезненность при пальпации с иррадиацией в ухо и боковые отделы шеи. Клинически чаще можно определить эутиреоидное состояние, иногда симптомы гипотиреоза или гипертиреоза.

Атрофические формы АИТ диагностируют при развитии клинической картины гипотиреоза.

### **Диагноз**

Диагностика АИТ основана на анализе клинических и анамнестических данных. Важным диагностическим критерием являются изменения, выявляемые при ультрасонографии щитовидной железы: диффузное ее увеличение, негетогенность стромы, наличие множественных мелких гипоэхогенных участков, расположенных обычно неравномерно в перешейке и обеих долях (см. табл. 235).

В крови значительно повышено содержание антитиреоидных антител, причем их титры обычно нарастают в динамике. Повышен уровень иммуноглобулинов М и G, стойкий лимфоцитоз.

Исследование уровней тиреоидных гормонов и ТТГ в крови не требуется для диагноза, но обязательно для назначения лечения. Чаще всего базальные уровни указанных гормонов нормальные, но при функциональных пробах выявляют скрытый гипотиреоз. Иногда бывает субклинический гипотиреоз (повышение ТТГ при нормальных уровнях  $T_3$  и  $T_4$ ) или явный первичный гипотиреоз (снижение  $T_3$  и  $T_4$  при повышенных уровнях ТТГ в крови); иногда выявляют гипертиреоз. У одного и того же больного функция щитовидной железы может меняться.

В сомнительных случаях, а при наличии узлов обязательно, проводят пункционную биопсию щитовидной железы под контролем ультрасонографии с последующим гистологическим исследованием биоптата. В некоторых странах пункционная биопсия щитовидной железы является обязательным методом диагностики АИТ.

### **Дифференциальный диагноз**

Дифференциальный диагноз проводят с простым зобом, эндемическим зобом, при наличии гипертиреоза — диффузным токсическим зобом. Дифференциальный диагноз с *подострым вирусным тиреоидитом* основан на



характерной клинической картине: начало заболевания через 7–14 дней после перенесенной вирусной инфекции, быстрое, в течение нескольких часов увеличение щитовидной железы, сопровождающееся гипертермией, болезненностью, иногда гиперемией кожи над щитовидной железой. Характерно значительное повышение СОЭ (50–60 мм/час) при нормальном содержании лейкоцитов в крови. Антитиреоидные антитела появляются на 2-й неделе заболевания, и их титры снижаются по мере выздоровления в течение 6–18 мес.

*Острые бактериальные*, грибковые, специфические (туберкулезный, бруцеллезный, сифилитический и др.) тиреоидиты дифференцируют по типичной клинике, данным клинического анализа крови, пункционной биопсии, микроскопии и посевам материала биопсии.

### Лечение

Лечение АИТ не разработано. При любой степени гипотиреоза показано назначение тиреоидных гормонов в максимальных переносимых дозах. Длительность лечения может варьировать от 1,5–2,5 лет до пожизненного. Лечение на ранних стадиях заболевания может сопровождаться уменьшением размеров щитовидной железы, но при наличии фиброза размеры зоба не меняются. Струмэктомия проводят при больших размерах зоба, не поддающегося терапевтической коррекции. Обязательна биопсия узлов.

### Прогноз

Течение АИТ вариабельно. Зоб может спонтанно исчезнуть, оставаться без изменений в течение многих лет при сохранении эутиреоидного состояния, увеличиться, сопровождаться образованием узлов, может развиваться гипотиреоз. Необходимо пожизненное диспансерное наблюдение, обязательное лабораторное исследование подростков и женщин до беременности. Новорожденным от матерей с АИТ в первую очередь исследуют содержание ТТГ,  $T_4$  и  $T_3$  в крови, а при наличии зоба — титр антитиреоидных антител.

## БОЛЕЗНИ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

### Гипопаратиреоз

*Гипопаратиреоз* — заболевание, обусловленное снижением функции околощитовидных желез (ОЩЖ), приводящим к гипокальциемии.

### Этиология

*Врожденный изолированный гипопаратиреоз* чаще всего обусловлен наследственными нарушениями синтеза паратиреоидного гормона. Выделяют два типа заболевания: гипопаратиреоз инфантильный X-сцепленный

(ген картирован на Xq26-q27) и семейный гипопаратиреоз с аутосомно-доминантным типом наследования (ген картирован на коротком плече 11-й хромосомы).

Врожденный гипопаратиреоз может сочетаться с другими пороками развития, например отсутствием вилочковой железы — синдромом Ди-Георге (аутосомно-доминантный тип наследования, ген локализован на длинном плече 22-й хромосомы), щитовидной железы, пороками сердца, аорты, расщелинами губы и неба.

*Приобретенный гипопаратиреоз* может развиваться в результате изолированного аутоиммунного поражения ОЩЖ или быть симптомом аутоиммунного полиэндокринного синдрома I типа (гипопаратиреоз, первичная хроническая недостаточность надпочечников, кандидоз, иногда в сочетании с алопецией, синдромом мальабсорбции, гипогонадизмом, сахарным диабетом). Редкими у детей причинами гипопаратиреоза могут быть удаление околощитовидных желез при субтотальной струмэктомии или операции по поводу опухоли ОЩЖ, облучение шеи, гемосидероз, болезнь Вильсона—Коновалова.

Гиперкальциемия и/или нарушение транспорта кальция через плаценту (гиперпаратиреоз, сахарный диабет, гипервитаминоз D, плацентиты, тяжелый гестоз) у беременной может быть причиной преходящего снижения функции ОЩЖ у новорожденного (транзиторный неонатальный гипопаратиреоз).

## Патогенез

Недостаточность паратиреоидного гормона (ПТГ) приводит к нарушению всасывания кальция в кишечнике, снижению реабсорбции его в почках и, следовательно, гипокальциемии и гипокальцийгистии. Одновременно снижается выведение фосфатов с мочой, сопровождающееся гиперфосфатемией. При длительном течении гипопаратиреоза возникает деминерализация кости и отложение солей кальция в базальных ганглиях мозга, хрусталике.

## Клиника

Основные симптомы гипопаратиреоза обусловлены явной или скрытой тетанией. При явной тетании судороги (чаще тонические) возникают самопроизвольно, протекают в виде отдельных приступов или длительного тетанического статуса. При скрытой тетании больные жалуются на парестезии, оцепенение, быструю утомляемость, диспептические явления, светобоязнь. У них имеют место карпопедальный спазм, спазм мышц предплечий и кистей («рука акушера»), положительные симптомы Труссо, Хвостека. У ма-

леньких детей нередко наблюдают ларингоспазм или спазм мышц диафрагмы, которые могут стать причиной летального исхода.

При длительном течении заболевания у детей с гипопаратиреозом могут появиться катаракта, поражение волос, ногтей, зубов, сухость кожи, задержка роста (рис. 133). Иногда выявляют кальциноз паренхимы почек, кальцификаты в мозге.

Симптомы врожденного гипопаратиреоза могут появляться как в периоде новорожденности, так и в более старшем возрасте (чаще в 2–5 лет) в виде редких, затем более частых эпизодов судорог, которые на ранних стадиях заболевания развиваются на фоне лихорадки при инфекционных заболеваниях, травмах, стрессорных ситуациях, а в последующем — без видимой причины.



Рис. 133. Врожденный изолированный гипопаратиреоз у девочки 12 лет.

### Диагноз

Диагноз *явного гипопаратиреоза* верифицируют по типичным нарушениям содержания кальция и фосфата в крови и моче. Характерно снижение уровня общего кальция в крови ниже 2 ммоль/л и ионизированного ниже 0,7 ммоль/л, при повышении фосфата выше 2 ммоль/л. Экскреция кальция и фосфата с мочой снижена. На ЭКГ выявляют типичные для гипокальциемии изменения, главным образом удлинение интервала Q–T. Иногда гипокальциемия сопровождается гипوماгнемией, метаболическим ацидозом.

*Субклинический* (скрытый) гипопаратиреоз, при котором не бывает значительных отклонений уровней кальция и фосфата в крови и моче, диагностируют с помощью функциональных проб, в частности, по повышению канальцевой реабсорбции фосфата более 95%. Снижение уровня ПТГ в крови не является достоверным критерием гипопаратиреоза, однако его исследование необходимо для дифференциальной диагностики с псевдогипопаратиреозом.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз гипопаратиреоза проводят с псевдогипопаратиреозом, другими видами гипокальциемий (спазмофилия, синдром нарушенного всасывания), эпилепсией, гиперинсулинизмом и другими судорожными состояниями.

## Лечение

Лечение остро развившейся тетании начинают с внутривенного введения 10% раствора глюконата кальция (0,5–1 мл/кг) и последующего назначения этого препарата внутрь. Одновременно назначают один из препаратов витамина D, улучшающего всасывание кальция в кишечнике. Можно использовать витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол) в начальной дозе 20 000 МЕ в сутки (0,5 мг/сут), тахистин (дигидротахистерол, структурный аналог витамина D<sub>2</sub>) в дозе 0,125–0,75 мкг в сутки (5–30 капель), декристорь (холекальциферол) в дозе 40–80 тыс. ЕД в сутки (1–2 мг). Повышение уровня кальция в крови обычно обнаруживают не ранее 3–5-го дня лечения. Более быстрый эффект (через 12–24 ч) наступает после приема активных метаболитов витамина D — рокальтрола (кальцитриол) в дозе 0,25–0,5 мкг в сутки или оксидевита (кальцидиол).

Далее подбирают дозы препаратов для постоянного лечения под контролем уровня кальция и фосфата в крови и экскреции кальция с мочой (ориентировочно по пробе Сулковича и данным ЭКГ) таким образом, чтобы уровень кальция в крови поддерживать на нижней, а фосфата — на верхней границе нормы.

На фоне лечения витамином D необходимости в использовании препаратов кальция нет; при доказанной гипوماгнезиемии дополнительно внутрь назначают препараты магния.

При хроническом гипопаратиреозе удовлетворительный уровень кальция в крови поддерживают сравнительно высокими дозами витамина D<sub>2</sub> (от 4000–8000 МЕ в сутки в летнее время до 50 000–100 000 МЕ в сутки зимой и осенью), и для предупреждения гипервитаминоза D или тетании следует не реже 1–2 раз в неделю в домашних условиях проводить пробу Сулковича и повышать дозу препаратов при отрицательных и снижать — при резко положительных результатах теста. Рекомендуют диету, богатую солями кальция, магния и витамином D (молочные продукты, овощи, фрукты, рыба, печень, яйца), с ограничением мяса, особенно в период тетании.

Препараты ПТГ ввиду их низкой эффективности и частых осложнений (аллергические реакции) для постоянного заместительного лечения не используют.

## Прогноз

Прогноз для выздоровления неблагоприятный, однако при правильно проводимом пожизненном лечении возможна полная компенсация. Прогноз при сочетании гипопаратиреоза с иммунодефицитом, катарактой, недостаточностью надпочечников, рецидивирующим кандидозом определяется тяжестью указанных заболеваний.

## Псевдогипопаратиреоз

*Псевдогипопаратиреоз* — группа наследственных синдромов с клинико-лабораторными признаками недостаточности ОЩЖ и повышенным уровнем ПТГ в крови.

### Этиология

Псевдогипопаратиреоз — заболевание, обусловленное нечувствительностью тканей-мишеней (прежде всего почек) к ПТГ в результате генетических дефектов рецепторов или на пострецепторном уровне. Выделяют несколько типов резистентности к ПТГ. Псевдогипопаратиреоз Ia типа обусловлен мутацией гена  $G_s\alpha$  белка, посредника между рецептором ПТГ и цАМФ (ген локализован на 20 хромосоме). Тип Ib связан с нарушениями рецептора ПТГ. При Ic типе имеются дефекты  $G_s\alpha$  белка и аденилатциклазы. Причиной псевдогипопаратиреоза II типа являются, возможно, наследственные нарушения метаболизма витамина D. Все формы псевдогипопаратиреоза наследуются аутосомно-доминантно.

### Патогенез

Низкая чувствительность почек и костной ткани к ПТГ приводит к нарушениям фосфорно-кальциевого обмена, как при гипопаратиреозе.

Кроме того, при Ia и Ic типах псевдогипопаратиреоза возможно снижение чувствительности тканей к другим гормонам: ТТГ, глюкагону, гонадолиберину, АДГ.

### Клиника

Особенности клинических проявлений при различных типах псевдогипопаратиреоза представлены в табл. 236.

Таблица 236

### Формы резистентности к ПТГ

Заболевание	Патогенез	Клиника
1	2	3
Псевдогипопаратиреоз Ia типа	Дефект белка $G_s\alpha$ , посредника между рецептором ПТГ и цАМФ	Судорожный синдром с рождения, в промежутках — симптомы скрытой гипокальциемии. После 1-го года жизни формируется типичный фенотип (наследственная остеоодистрофия Олбрайта): низкорослость, брахидактилия, лунообразное лицо, ожирение, крыловидные складки на шее, множественные очаги обызвествления или оссификации в подкожной клетчатке (рис. 134). Может быть резистентность к ТТГ (гипотиреоз), глюкагону (бессимптомная), гонадолиберину (гипогонадизм), АДГ (полиурия)

1	2	3
Псевдогипопаратиреоз Ib типа	Дефект рецептора ПТГ	Клинические проявления гипокальциемии. Типичны низкий рост, круглое лицо, короткая шея
Псевдогипопаратиреоз Ic типа	Дефект белка $G_{\alpha}$ и аденилатциклазы	Клинические признаки гипокальциемии. Характерна клиника остеодистрофии Олбрайта в сочетании с резистентностью к другим гормонам
Псевдогипопаратиреоз II типа	Возможно, имеется нарушение метаболизма витамина D	Клинические признаки гипокальциемии. Типичны низкий рост, круглое лицо, брахидактилия, короткая шея
Псевдопсевдогипопаратиреоз	Дефект белка $G_{\alpha}$ , как при Ia типе	Фенотипические признаки остеодистрофии Олбрайта при отсутствии гипокальциемии и резистентности к другим гормонам



**Рис. 134.** Кальцификация мягких тканей предплечья у мальчика 14 лет с псевдогипопаратиреозом.

У родственников больных псевдогипопаратиреозом Ia типа иногда имеются фенотипические признаки остеодистрофии Олбрайта, но без нарушения фосфорно-кальциевого обмена и судорог. Такое состояние называют псевдопсевдогипопаратиреозом.

### Диагноз

Диагноз псевдогипопаратиреоза верифицируют на основании тех же лабораторных данных, что и гипопаратиреоза (гипокальциемия, гиперфосфатемия, снижение экскреции кальция и фосфата с мочой, признаки гипокальциемии на ЭКГ), однако в отличие от гипопаратиреоза находят повышенный уровень ПТГ в крови и отрицательную пробу с введением паратиреоидина. Псевдогипопаратиреоз Ia типа можно подтвердить специ-

фическими методами: выявлением снижения активности  $G_{\alpha}$  в эритроцитах и ДНК-диагностикой. Изменения лабораторных показателей при различных типах псевдогипопаратиреоза приведены в табл. 237.

Таблица 237

### Лабораторные показатели при различных формах резистентности к ПТГ

Лабораторные изменения	Псевдогипопаратиреоз				Псевдопсевдогипопаратиреоз
	Ia тип	Ib тип	Ic тип	II тип	
Гипокальциемия	+	+	+	+	-
Гиперфосфатемия	+	+	+	+	-
Канальцевая реабсорбция фосфата	95%	95%	95%	95%	норма (82–95%)
ПТГ сыворотки	повышен	повышен	повышен	норма	норма
Изменение цАМФ после введения ПТГ	снижено	снижено	снижено	норма	норма
Дополнительные методы диагностики	↓ активность $G_{\alpha}$ в эритроцитах; ДНК-диагностика	-	-	-	↓ активность $G_{\alpha}$ в эритроцитах

### Лечение

Лечение псевдогипопаратиреоза то же, что и при гипопаратиреозе, однако стартовая доза витамина  $D_2$  должна быть в 2–2,5 раза выше, а поддерживающая обычно более 100–150 тыс. МЕ, в связи с чем лучше использовать препараты кальцитриола.

### Прогноз

Прогноз при псевдогипопаратиреозе неблагоприятный: прогрессирующая кальцификация мягких тканей, почек, мозга, как правило, приводит к инвалидизации больных.

## ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

### Хроническая недостаточность надпочечников

*Хроническая недостаточность коры надпочечников (ХНН)* — симптомокомплекс, развивающийся вследствие недостаточной продукции глюкокортикоидов и (или) минералокортикоидов.

## Этиология

Классификация ХНН в зависимости от причин приведена в табл. 238.

Таблица 238

### Классификация хронической недостаточности надпочечников

Нозологические формы		Этиология
1		2
Первичная недостаточность надпочечников (поражение коры надпочечников)		
1. Врожденная	– Врожденная гипоплазия коры надпочечников	Аутосомно-рецессивный (ген локализован на 21-й хромосоме) или сцепленный с X-хромосомой тип наследования
	– Врожденная гиперплазия коры надпочечников	Наследуемые аутосомно-рецессивно дефекты стероидогенеза
	– Гипоальдостеронизм	Недостаточность 18-гидроксилазы, аутосомно-рецессивный тип наследования
	– Аденолейкодистрофия	Дефект окисления длинноцепочечных жирных кислот. Недостаточность надпочечников сочетается с поражением ЦНС. Наследуется сцепленно с X-хромосомой
	– Семейный изолированный дефицит глюкокортикоидов	Дефект рецепторов к кортикотропину. Аутосомно-рецессивный тип наследования
	– Синдром Аллгрова (Allgrove)	Недостаточность надпочечников сочетается с ахалазией кардиального отдела желудка, отсутствием образования слез и другими вегетативными нарушениями
2. Приобретенная	– Деструктивное поражение надпочечников	Аутоиммунный аденолит изолированный или в сочетании с другими заболеваниями аутоиммунного генеза, инфекции (туберкулез, сифилис, микозы), кровоизлияния, амилоидоз, метастазы злокачественных опухолей
Вторичная недостаточность надпочечников (поражение гипофиза)		
1. Врожденная	– Изолированная недостаточность кортикотропина	Врожденный дефект синтеза кортикотропина или рецепторов к кортиколиберину
	– Гипопитуитаризм	То же с нарушением других гормонов гипофиза
	– Врожденная аплазия или гипоплазия гипофиза	Порок развития гипофиза ассоциирован с пороками развития черепа и мозга
2. Приобретенная	– Деструктивное поражение гипофиза	Опухоли, кровоизлияния, инфекции, аутоиммунный гипопизит
Третичная недостаточность надпочечников (поражение гипоталамуса)		
1. Врожденная	– Изолированная недостаточность кортиколиберина	Врожденный дефект синтеза кортиколиберина
	– Множественная недостаточность гипоталамуса	То же в сочетании с нарушением других гормонов гипоталамуса



Окончание табл. 238

1		2
	– Врожденная аплазия или гипоплазия гипоталамуса	Порок развития гипоталамуса (анэнцефалия, голопроэнцефалия, септооптическая дисплазия)
2. Приобретенная	– Деструктивное поражение гипоталамуса	Опухоли, кровоизлияния, инфекции
Нарушение рецепции стероидных гормонов		
	– Псевдогипоальдостеронизм	Дефект рецепторов минералокортикоидов, аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный типы наследования
Иатрогенная недостаточность коры надпочечников		
1. Необратимая		Двусторонняя адреналэктомия
2. Обратимая		Последствия удаления кортикотропины, последствия удаления глюкокортикостеромы, прием адреностатиков (хлоридан, аминоглутетимид, кетоконазол), последствия внезапной отмены глюкокортикоидов или других препаратов, тормозящих секрецию АКГГ (медроксипрогестерон, ципротерон)

В настоящее время наиболее частой причиной ХНН у детей раннего возраста является врожденная гиперплазия коры надпочечников, а у школьников и взрослых — аутоиммунный адреналит (50–70% всех случаев).

### Патогенез

Недоразвитие или деструкция клеток всех зон коры надпочечников приводит к снижению синтеза глюкокортикоидов (ГК), минералокортикоидов (МК) и андрогенов (А). Недостаточность МК вызывает повышение экскреции натрия, хлоридов и воды с мочой, задержку калия, что приводит к дегидратации с гипонатриемией и гипохлоремией, гиперкалиемии и в конечном итоге — гиповолемии и снижению АД. Вследствие дефицита ГК снижается липогенез, глюконеогенез, возникает гипогликемия, особенно натошак.

Кроме того, недостаточность ГК сопровождается нарушением микроциркуляции, функции желудочно-кишечного тракта, адаптации. Недостаточность андрогенов надпочечников проявляется задержкой роста и полового развития в результате снижения синтеза белка, прежде всего в костной и мышечной ткани.

Снижение уровней ГК и МК в крови приводит к повышению продукции соответственно кортикотропина гипофизом и ренина почками, что способствует сохранению более или менее длительной компенсации гипокортицизма. Клинические симптомы ХНН развиваются обычно при поражении более 90% ткани коры надпочечников.

## Клиника

Время появления первых симптомов ХНН и их выраженность зависят от этиологии и степени снижения функции надпочечников. У детей старшего возраста симптомы нарастают в течение длительного времени (месяцы, годы). Характерны гиподинамия, мышечная слабость, головные боли, сниженный аппетит, жажда, полиурия. Больной худеет, предпочитает соленую пищу. Типичны эпизоды болей в животе, рвоты, диареи при стрессах, заболеваниях, после прививок, травм, операций. Ребенок отстает в росте, половом развитии, могут быть обмороки, снижено АД (преимущественно диастолическое), имеются признаки миокардиодистрофии (приглушение тонов сердца, функциональный шум). Дети с ХНН чаще болеют, медленно выздоравливают.

Нередко при первичной ХНН появляется гиперпигментация кожи, обусловленная избыточной продукцией меланоцитостимулирующего гормона. Пигментация обычно тотальная, наиболее выражена в области сосков, белой линии живота, наружных гениталий, в местах трения одежды (шея, локти, колени), в области крупных складок, вокруг рубцов, на слизистой оболочке полости рта. Участки гиперпигментации могут чередоваться с очагами депигментации (витилиго).

При врожденной ХНН признаки заболевания могут появиться вскоре после рождения в виде криза острой недостаточности надпочечников. Для новорожденных и детей младшего возраста характерны быстрая потеря массы тела, эпизоды гипогликемии, анорексия, срыгивания. Типична пигментация сосков, белой линии живота, наружных гениталий.

Наличие кожно-слизистого кандидоза, гипопаратиреоза, аутоиммунного тиреоидита, сахарного диабета, быстро нарастающих симптомов поражения ЦНС позволяют диагностировать некоторые врожденные формы ХНН.

## Диагноз

Для первичной ХНН характерно снижение уровней кортизола, альдостерона в крови, экскреции 17-КС и 17-ОКС с мочой при повышенном уровне АКТГ и активности ренина плазмы. При неясной клинической картине проводят функциональную пробу с экзогенным АКТГ. Дополнительное значение имеет определение гиперкалиемии, гипонатриемии и гипохлоремии. На ЭКГ обычно обнаруживают признаки гиперкалийгистии, а в анализах крови выявляют гипохромную анемию, лимфоцитоз, эозинофилию, гипогликемию натощак и плоский тип пробы на толерантность к углеводам. У детей старше 2–3 лет обычно задержан «костный возраст».

Для выяснения причины ХНН проводят анализ родословных, определяют антитела к антигенам клеток надпочечников, консультируют больно-

го с физиатром. Диагностика адренолейкодистрофии возможна при обнаружении повышенного уровня гексокозаноевой (C26:0) кислоты в сыворотке крови.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с вторичной и третичной (церебральной) ХНН, для которой характерно более легкое течение, отсутствие гиперпигментации, снижение уровней не только кортизола, но и АКТГ. Клинические и лабораторные особенности гемохроматоза, пеллагры, токсического зоба, склеродермии и других заболеваний, сопровождающихся гиперпигментацией, позволяют отличить их от болезни Аддисона.

### Лечение

Проводят заместительную терапию гормонами коры надпочечников, обязательно включающую препараты как ГК, так и МК действия. Используемые препараты и ориентировочные поддерживающие дозы даны в табл. 239.

Таблица 239

#### Препараты гормонов коры надпочечников

Показания к применению	Препарат	Активность	Способ и кратность введения	Суточная доза
Острая надпочечниковая недостаточность	Гидрокортизона гемисукцинат (solu cortef)	ГК+МК	Внутривенно капельно равномерно или внутримышечно каждые 2–4 ч	10–15 мг/кг
	Суспензия гидрокортизона	ГК+МК	Внутримышечно каждые 2–4 ч	10–15 мг/кг
	Преднизолон	ГК	Внутривенно капельно равномерно или внутримышечно каждые 2–4 ч	2–7,5 мг/кг
Хроническая надпочечниковая недостаточность	Кортизона ацетат	ГК+МК	Внутри каждые 6–8 ч	25–50 мг/м <sup>2</sup>
	Гидрокортизон (Cortef)	ГК+МК	Внутри каждые 6–8 ч	20–40 мг/м <sup>2</sup>
	Преднизолон	ГК	Внутри каждые 6–8 ч	4–10 мг/м <sup>2</sup>
	9-фторкортизон (Cortineff)	МК	Внутри каждые 24–12 ч	25–300 мг/м <sup>2</sup>

Из глюкокортикоидов предпочтение отдают гидрокортизону и кортизону, так как они обладают слабой минералокортикоидной активностью и в меньшей степени, чем другие препараты, тормозят рост. Адекватность терапии оценивают по нормализации физического и полового развития, АД, электролитов в плазме и тканях (ЭКГ). Лабораторный контроль дозы ГК проводят по уровню АКТГ, а дозы МК — по активности ренина плазмы.

В случае выявления туберкулезной этиологии заболевания проводят специфическое лечение. При адренолейкодистрофии пытаются приме-

нять диетическое лечение и специальные масла с высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот, а также трансплантацию аллогенного коркового мозга или стволовых клеток.

### **Прогноз**

При правильно организованной терапии прогноз для жизни остается благоприятным в течение многих лет, но всегда существует опасность возникновения острой надпочечниковой недостаточности, поэтому при интеркуррентном заболевании, травме, оперативном вмешательстве необходимо увеличить дозу ГК в 1,5–5 раз. Исключение составляют больные с адренолейкодистрофией, летальный исход у которых наступает обычно в 10–12-летнем возрасте вследствие поражения ЦНС.

### **Острая недостаточность надпочечников (ОНН)**

*ОНН* может быть осложнением хронической (провоцирующими факторами служат интеркуррентные заболевания, травмы, операции, стрессовые ситуации) или развиваться остро вследствие кровоизлияния в надпочечники при родовой травме, при молниеносно текущих, преимущественно менингококковой и стрептококковой, инфекциях (синдром Уотерхауса—Фридериксена).

### **Клиника**

Клиника ОНН характеризуется прежде всего быстро прогрессирующим снижением АД. Тоны сердца глухие, пульс слабого наполнения, тахикардия, акроцианоз, периоральный цианоз. Имеются признаки нарушения микроциркуляции: «мраморность» и застойные синюшно-багровые пятна на коже. Диурез снижается вплоть до анурии. Сознание длительно сохранено, но в терминальном состоянии возникают гипоксические судороги и кома. Для ОНН также типичны схваткообразные боли в животе, повторная рвота, диарея, быстро нарастающий эксикоз. Тонус мышц снижен, адинамия, нарастает ацидоз.

### **Диагноз**

Диагноз ОНН преимущественно клинический, поскольку времени на лабораторное подтверждение, как правило, не остается. Минимальное диагностическое обследование включает ЭКГ (гиперкалиемия), определение электролитов сыворотки (гипонатриемия, гипохлоремия, гиперкалиемия). Всегда целесообразно до лечения взять кровь и в последующем исследовать содержание АКГГ, кортизола, 17-гидроксипрогестерона, альдостерона, активности ренина для уточнения формы ХНН и режима под-

держивающей терапии. Для адекватного проведения инфузионной терапии определяют гематокрит, уровни гемоглобина, глюкозы в крови, показатели КОС.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с кишечными инфекциями, отравлениями, коматозными состояниями различного генеза, острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости.

### Лечение

Лечение ОНН проводят в отделениях реанимации. Инфузионная терапия включает 0,9% раствор натрия хлорида и 5–10% растворы глюкозы в соотношении 1 : 1. Когда нормализуется АД и содержание натрия в крови, продолжают инфузию 5 или 10% раствора глюкозы; при выраженных микроциркуляторных нарушениях показана плазма или 10% раствор альбумина (7–10 мл/кг). Гидрокарбонат натрия вводят при рН крови ниже 7,2. Общий объем жидкости рассчитывают, исходя из физиологической потребности, назначая ее не только внутривенно, но и, по возможности, внутрь. С целью заместительной терапии лучше использовать препараты гидрокортизона, обладающие глюкокортикоидной и слабой минералокортикоидной активностью, и вводить их внутривенно капельно равномерно в течение 1–3 сут (табл. 242). Если нет показаний для инфузионной терапии, можно начинать вводить препараты внутримышечно в указанных в табл. 192 дозах. Преднизолон обязательно сочетают с 9-фторкортизоном.

На 2–3-и сутки при улучшении состояния дозу ГК снижают на  $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$ , сокращают кратность введения до 4–6 раз в сутки, далее переводят на поддерживающую терапию.

### Осложнения

Осложнения терапии: избыточное введение препаратов, содержащих натрий, в сочетании с высокими дозами ГК и особенно МК может способствовать развитию отека мозга, легких, артериальной гипертензии с внутрисерепными кровоизлияниями. Поэтому необходим тщательный контроль АД, уровня натрия в крови и своевременная коррекция инфузионной и гормональной терапии. Недостаточное количество глюкозы на фоне высоких доз ГК способствует развитию метаболического ацидоза. После периода улучшения у ребенка вновь появляется абдоминальный синдром, нарушения микроциркуляции при повышенном АД, токсическое дыхание. Это состояние требует срочного снижения дозы ГК при частом (8–10 раз в сутки) введении препаратов, использования растворов глюкозы внутривенно и внутрь. Введение инсулина больным ОНН противопоказано.

## **Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН, адреногенитальный синдром)**

Группа наследственных заболеваний, обусловленных генетически детерминированным снижением активности одного из ферментов, участвующих в стероидогенезе. В зависимости от уровня ферментного блока клиника и лабораторные данные различны.

### **Этиология**

Все формы ВГКН наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Наиболее часто встречается недостаточность 21-гидроксилазы (90–95% всех случаев). Распространенность этой формы среди представителей европеоидной расы 1:11 900. Частота гетерозиготного носительства — 1:55. Ген, кодирующий синтез 21-гидроксилазы, находится на коротком плече 6-й хромосомы внутри главного комплекса гистосовместимости, поэтому заболевание наследуется сцепленно с антигенами системы HLA. Простая форма чаще ассоциирована с HLA антигеном B5, сольтеряющая — Bw47, стертая — B14.

Гораздо более редко встречается недостаточность 11-гидроксилазы — примерно 5% всех случаев заболевания. Ген картирован на длинном плече 8-й хромосомы.

Менее 1% случаев ВГКН обусловлено недостаточностью других ферментов: 20,22-десмолазы, 3- $\beta$ -одегидрогеназы, 17-гидроксилазы, 18-гидроксилазы, 18-дегидрогеназы, 17, 20-лиазы.

## **Недостаточность 21-гидроксилазы**

### **Патогенез**

Снижение активности 21-гидроксилазы сопровождается недостаточным синтезом кортизола и альдостерона и накоплением промежуточных метаболитов выше ферментного блока (17-гидроксипрогестерона, прогестерона). Недостаток кортизола приводит к избыточной секреции АКТГ, что вызывает гиперплазию сетчатой зоны коры надпочечников и гиперпродукцию андрогенов. Дефицит альдостерона приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы.

### **Клиника**

По особенностям клинической картины и времени появления признаков заболевания выделяют явные (простую вирильную и сольтеряющую) и стертую (позднопроявляющуюся) формы недостаточности 21-гидроксилазы.

*Простая форма* (около  $\frac{1}{3}$  больных с явной недостаточностью 21-гидроксилазы) у новорожденного характеризуется внутриутробно начавшейся гиперандрогенией (гипертрофия клитора, мошонкообразные половые губы, урогенитальный синус у девочек, макрогенитосомия у мальчиков) и компенсированной ХНН с избытком АКТГ (гиперпигментация). В дальнейшем отмечается ускорение физического развития и темпов окостенения, ложное преждевременное половое развитие (по изосексуальному типу у мальчиков, по гетеросексуальному — у девочек). Окончательная длина тела без лечения редко достигает 150 см из-за раннего закрытия зон роста. Любая стрессовая ситуация (интеркуррентное заболевание, операция, травма и др.) может вызвать у этих больных криз ОНН.



**Рис. 135.** Наружные гениталии девочки 6 мес с сольтеряющей формой адреногенитального синдрома (на фоне лечения).

*Сольтеряющая форма* встречается у  $\frac{2}{3}$  больных с явным дефицитом 21-гидроксилазы. Наряду с симптомами гиперандрогении (рис.135) и гиперпигментацией, на 1–4-й неделе жизни развивается клиника ОНН: плохие прибавки и прогрессивная потеря массы, срыгивания, рвота «фонтаном», диарея, полиурия, дегидратация, нарушения периферической микроциркуляции, падение АД, тахикардия, глухость тонов сердца. При отсутствии адекватной терапии больные погибают в возрасте 1–3 мес.

При *стертой* форме симптомы появляются в препубертатном и пубертатном возрасте. У девочек отмечают некоторое ускорение физического развития и «костного возраста», умеренно выраженную вирилизацию: гирсутизм, увеличение мышечной массы, преждевременное адренархе, нарушения менструального цикла, в детородном возрасте — бесплодие. У мальчиков эта форма заболевания протекает практически бессимптомно, но может приводить к олигоспермии и бесплодию.

## Недостаточность 11-гидроксилазы

### Патогенез

11-гидроксилаза также участвует в синтезе ГК и МК. Недостаток кортизола сопровождается избыточной продукцией АКТГ, андрогенов. Промежуточные продукты стероидогенеза, накапливающиеся в результате ферментного блока (11-дезоксикортикостерон, в меньшей степени — 11-дезоксикорти-

зол), обладают минералокортикоидной активностью. Это приводит к задержке натрия, воды и, следовательно, артериальной гипертензии.

### **Клиника**

Отмечают признаки внутриутробно начавшейся гиперандрогении, ХНН в сочетании с гипертензией, резистентной к гипотензивным препаратам. Поэтому данная форма носит название гипертензионной. На 1-м году жизни могут быть кризы ОНН (то есть клинически сходна с сольтеряющей формой).

### **Диагноз**

Наиболее надежными методами диагностики ВГКН являются молекулярно-генетический (выявление в клетках больных дефектного гена) и биохимический (определение в сыворотке крови и моче промежуточных продуктов синтеза стероидов надпочечников). Для недостаточности 21-гидроксилазы патогномично повышение в крови уровня 17-гидроксипрогестерона (выше 12 нмоль/л), для дефицита 11-гидроксилазы — высокая концентрация 11-дезоксикортизола (выше 35 нмоль/л). Определение активности ренина плазмы позволяет выявить компенсированные минералокортикоидные нарушения.

Из рутинных методов информативны исследование электролитов сыворотки (гиперкалиемия, гипонатриемия и гипохлоремия при сольтеряющей форме), уровня глюкозы (гипогликемия), ЭКГ (гиперкалиийгистия при сольтеряющей форме), темпов окостенения (опережение «костного возраста»). Повышена экскреция с мочой натрия (более 4 ммоль/кг в сутки) и хлоридов (более 3 ммоль/кг в сутки), 17-КС, а при гипертензионной форме и 17-ОКС. При аномальном строении наружных гениталий необходимо определить генетический пол ребенка (половой хроматин, кариотип). Диагностические критерии различных форм ВГКН приведены в табл. 240.

### **Дифференциальный диагноз**

Дифференциальный диагноз сольтеряющей формы ВДКН особенно сложен у мальчиков раннего возраста: ее приходится дифференцировать от пилоростеноза, сепсиса, кишечной инфекции, наследственных ферментопатий. У девочек вирилизация наружных гениталий может быть следствием приема матерью во время беременности препаратов с андрогенной активностью. У мальчиков с простой формой требуется исключить истинное преждевременное половое созревание, синдром Мак-Кьюна—Олбрайта. У детей обоего пола следует помнить о возможности андрогенпродуцирующей опухоли надпочечника, яичка или яичника.



Таблица 240

### Диагностика и заместительная терапия при различных вариантах врожденной гиперплазии коры надпочечников

Недостаточность фермента	Строение наружных гениталий		Клинические проявления			Экскреция 17-КС с мочей	Уровни в крови			Терапия
	Мальчики	Девочки	недостаточности ГК	недостаточности МК	гиперандрогении		метаболиты ГК	андрогены	альдостерон	
20, 22-демолаза	Феминизация	Правильное	+++	+++	Нет	↓↓↓	Все ↓↓↓	↓↓	↓↓↓	ГК+МК
3-β-одегидрогеназа	Интерсексуальное	Интерсексуальное	+++	++	++	↑	Прегненолон ↑	ДЭАС ↑↑	↓↓	ГК+МК
17, 20-лиаза	Неполная маскулинизация	Правильное	Нет	Нет	Нет полового созревания	↓↓	17-оксипрегненолон ↑↑	↓↓	Норма	Половые гормоны
17-гидроксилаза	Неполная маскулинизация	Правильное	++	Нет, гипертензия!	Нет полового созревания	↓↓	Прогестерон ?	↓↓	Док ↑?	ГК + половые гормоны
11-гидроксилаза	Правильное	Вирилизация	++	Нет, гипертензия!	+++	↑↑↑	11-дезоксикортизол ↑↑	↑↑	↓↓ Док ↑	ГК
21-гидроксилаза	Правильное	Вирилизация	+ /+++	+ /+++	+++	↑↑↑	17-оксипрогестерон-↑↑	↑↑	↑↓	ГК+МК или ГК

### Лечение

Лечение простой формы проводят или кортизоном (гидрокортизон), или сочетанием преднизолона и МК препаратов (ориентировочные поддерживающие дозы см. в табл. 192). Суточную дозу ГК распределяют на 3–4 приема, причем половину ее дают на ночь. Терапия сольтеряющей формы обычно начинается в состоянии ОНН (см. соответствующий раздел). Поддерживающую терапию проводят как при ХНН, но половину суточной дозы ГК также дают на ночь. Контролем терапии служит нормализация физического и полового развития, скорости нарастания «костного возраста», уровня электролитов крови, суточной экскреции 17-КС. Наиболее эффективным является контроль дозы ГК по уровню 17-гидроксипрогестерона, а дозы МК — по активности ренина плазмы.

При стрессовых ситуациях дозу ГК повышают в 1,5–5 раз. Девочкам проводят оперативную коррекцию наружных гениталий в 3–4-летнем возрасте.

## Прогноз

При простой форме заболевания благоприятный для жизни, а в случае раннего начала лечения — и для нормального роста и полового развития. При гипертензионной форме может наступить смерть в результате кровоизлияния в мозг, почечной недостаточности. Всегда серьезен прогноз у детей с сольтеряющей формой (летальность около 10%); он улучшается, если ребенок благодаря правильному лечению доживет до 1 года.

**Пrenатальную диагностику** ВГКН вследствие недостаточности 21-гидроксилазы проводят в 2 этапа: на 9–10-й неделе беременности определяют пол плода и проводят молекулярно-генетическое исследование материала, полученного при биопсии хориона. На 13–16-й неделе беременности исследуют уровень 17-гидроксипрогестерона в амниотической жидкости. Показанием к пренатальной диагностике служит наличие в данном браке ребенка с доказанным дефицитом 21-гидроксилазы, брак двух известных гетерозиготных носителей дефектного гена или больного с известным гетерозиготным носителем. Высокий уровень 17-гидроксипрогестерона в амниотической жидкости (более 2,5 нмоль/л) указывает на наличие у плода недостаточности 21-гидроксилазы. Назначение дексаметазона таким женщинам с 5–6 нед беременности и до родов способно предотвратить или существенно уменьшить вирилизацию плодов женского пола.

Пrenатальная диагностика недостаточности 11-гидроксилазы возможна при обнаружении в амниотической жидкости высокого уровня 11-дезоксикортизола.

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

### Преждевременное половое развитие

*Преждевременное половое развитие* (ППР) — появление признаков полового созревания у девочек младше 7 и у мальчиков младше 8 лет. Выделяют истинное ППР, характеризующееся ранним появлением вторичных половых признаков, соответствующих полу ребенка, вследствие преждевременной активации гипоталамо-гипофизарных структур, стимулирующих стероидогенез в гонадах, и ложное ППР (преждевременный псевдопубертат), при котором имеется автономная секреция половых гормонов гонадами или их синтез вне гонад. При этом вторичные половые признаки могут соответствовать или не соответствовать полу (изо- или гетеросексуальное ППР).

### Этиология

Этиологическая классификация ППР приведена в табл. 241.

Таблица 241

## Этиология преждевременного полового развития

Тип ППР	Причины
Истинное ППР	<ul style="list-style-type: none"> <li>– идиопатическое</li> <li>– опухоли ЦНС (глиома, астроцитомы, дисгерминома, тератома)</li> <li>– гамартома серого бугра</li> <li>– гонадотропинпродуцирующие опухоли гипофиза</li> <li>– непаренхиматозные опухоли эпифиза (глиома, астроцитомы, тератома)</li> <li>– органические неопухолевые поражения ЦНС (последствия инфекций, травм, гипертензионно-гидроцефальный синдром)</li> <li>– аномалии развития черепа и головного мозга (септо-оптическая дисплазия)</li> <li>– нелеченный первичный гипотиреоз</li> <li>– лечение раннего избытка надпочечниковых андрогенов (ВГКН,</li> <li>– андрогенпродуцирующей опухоли надпочечника)</li> <li>– генетические синдромы (Мак-Кьюна–Олбрайта, Рассела–Сильвера)</li> </ul>
Ложное ППР у девочек	
– По изосексуальному типу	<ul style="list-style-type: none"> <li>– эстрогенпродуцирующие опухоли яичников (гранулезоклеточная, лютеома), фолликулярные кисты</li> <li>– эстрогенпродуцирующие опухоли надпочечников</li> <li>– экзогенные эстрогены</li> </ul>
– По гетеросексуальному типу	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ВГКН</li> <li>– андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников</li> <li>– андрогенпродуцирующие опухоли яичников (арренобластома)</li> <li>– тератома, содержащая клетки коры надпочечников</li> <li>– экзогенные андрогены</li> </ul>
Ложное ППР у мальчиков	
– По изосексуальному типу	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ВГКН</li> <li>– андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников</li> <li>– андрогенпродуцирующие опухоли яичек (лейдигома, сертолиома)</li> <li>– семейная двусторонняя гиперплазия клеток Лейдига (тестотоксикоз) – тип наследования ауто-сомно-доминантный, ограниченный полом</li> <li>– опухоли, секретирующие ХГ (гепатобластома, герминогенные опухоли)</li> <li>– тератома, содержащая клетки коры надпочечников</li> <li>– экзогенный ХГ</li> <li>– экзогенные андрогены</li> </ul>
– По гетеросексуальному типу	<ul style="list-style-type: none"> <li>– эстрогенпродуцирующие опухоли надпочечников</li> <li>– эстрогенпродуцирующие опухоли яичек (сертолиома)</li> <li>– экзогенные эстрогены</li> </ul>
Неполные формы ППР	<ul style="list-style-type: none"> <li>– изолированное телархе</li> <li>– изолированное адренархе</li> <li>– изолированное менархе</li> </ul>

*Истинное изосексуальное ППР* характеризуется преждевременным повышением секреции гонадолиберина и гонадотропинов, как это происходит в пубертате, приводящем к повышению секреции половых гормонов (андрогенов или эстрогенов) гонадами.

Более чем у 40% мальчиков и 10% девочек причиной ППР являются опухоли ЦНС, а в большинстве случаев причина заболевания остается не выясненной (идиопатическое). Иногда можно обнаружить семейный характер ППР (конституциональное).

Самая частая причина *гетеросексуального ложного ППР* у девочек и изосексуального у мальчиков — адреногенитальный синдром. Иатрогенные формы ППР могут быть обусловлены не только приемом половых гормонов, но и поступлением их с пищевыми продуктами (молоко, яйца, мясо животных и птицы, получавших гормоны для увеличения массы).

### Клиника

Клиника истинного изосексуального ППР характеризуется всеми симптомами, типичными для пубертатного периода у здоровых детей, но появляющимися в более раннем возрасте, иногда начиная с первых месяцев жизни. Темпы полового развития могут быть обычными, ускоренными или замедленными. Иногда признаки полового развития спонтанно регрессируют.



**Рис. 136.** Идиопатическое преждевременное половое развитие у девочки 4 лет. Длина тела 120 см, «костный возраст» 11 лет.

Рост больных значительно ускорен, как в пубертатном возрасте; изменяется телосложение (маскулинное или феминное), отложение жира. У детей обнаруживаются повышенную сальность кожи, *аспае vulgaris*, половое оволосение; у девочек развиваются молочные железы, начинаются менструации, у мальчиков увеличиваются размеры яичек, полового члена и мошонки, появляются частые эрекции, поллюции.

В связи с преждевременным наступлением синостозирования в костях рано прекращается рост, и в подростковом возрасте становится очевидной низкорослость (рис.136 и 137). У мальчиков с ППР рано устанавливается сперматогенез, у девочек — овуляторный менструальный цикл и способность к зачатию. Психомоторное развитие обычно соответствует возрасту.

ППР в результате опухоли ЦНС может в течение многих лет не сопровождаться неврологическими нарушениями, но когда опухоль достигает значительных размеров, появляются несahарный диабет, гипотиреоз,

другие эндокринные расстройства, ожирение или кахексия, нарушения зрения, признаки внутричерепной гипертензии и другие симптомы в различных сочетаниях.

*Клиническая картина* ППР в результате эндокринных заболеваний (первичный гипотиреоз, адреногенитальный синдром), синдрома Мак-Кьюна—Олбрайта (пятнистая пигментация кожи, фиброзная остеодисплазия, ППР, возможны тиреотоксикоз, синдром Иценко—Кушинга, порок сердца) определяется типичным сочетанием симптомов.

*Ложное изосексуальное ППР* характеризуется теми же симптомами, что и истинное, но у мальчиков нет увеличения яичек, а у девочек — яичников. При *ложном гетеросексуальном ППР* у больных появляются признаки противоположного пола: у девочек увеличение клитора, мужской тип полового оволосения и другие признаки гиперандрогении при отсутствии увеличения молочных желез, матки и яичников. У мальчиков самым частым признаком гетеросексуального ППР является гинекомастия при отсутствии пубертатного увеличения яичек и полового члена.

У маленьких девочек возможно *изолированное преждевременное развитие молочных желез (thelarche)*

или несколько эпизодов маточных кровотечений (*menarche*) без других признаков полового созревания, что связывают с особой реакцией ткани на нормальное количество гонадотропинов и эстрогенов в организме или эпизодическим повышением активности яичников. Преждевременное *adrenarche* — появление полового оволосения — возможно и у девочек, и у мальчиков; как правило, сопровождается умеренным ускорением роста и обусловлено, вероятно, повышением чувствительности тканей к андрогенам или легкой надпочечниковой гиперандрогенией. Все формы частичного ППР могут быть транзиторными, а половое развитие у этих детей происходит в обычные сроки.

## Диагноз

Диагноз всех форм ППР устанавливают на основании осмотра, антропометрических и генитометрических исследований. Типичным является ускорение «костного возраста», коррелирующее со стадией полового развития. У девочек с истинным ППР при ультрасонографии обнаруживают



Рис. 137. Идиопатическое преждевременное половое развитие у мальчика 6 лет 9 мес. Длина тела 138 см, «костный возраст» 14–15 лет.

увеличение матки и яичники с крупными фолликулами. Уровень гонадотропинов в крови возрастает при ППР центрального генеза и остается неизменным или понижается у больных с опухолью половых желез или надпочечников. При частичном ППР гормональные нарушения обнаруживают редко. Для гетеросексуального ППР типично повышение уровней половых гормонов противоположного пола в крови.

Объемные образования ЦНС крайне редко выявляют на краниограммах, более информативны компьютерная томография и МР-томография с контрастированием. При невыясненной причине ППР эти исследования повторяют каждые 1,5–2 года.

Для диагностики ложного ППР исследуют экскрецию 17-КС с мочой и уровень 17-гидроксипрогестерона в плазме, проводят УЗИ и компьютерную томографию надпочечников, печени, внутренних половых органов. Тщательно собранный анамнез помогает выявлять иатрогенные формы ППР.

### Лечение

Препаратами выбора для лечения истинного ППР являются суперагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона. Лучше всего использовать депо-формы — трипторелин (Dipherelin, Decapeptyl-Depot) 50–100 мкг/кг внутримышечно 1 раз в 4 нед, можно применять бусерелин (Suprefact) 600–1800 мкг/кг или нафалерин (Sinarel) 800–1600 мкг/сут интраназально за 2–3 приема. При отсутствии этих препаратов назначают производные гестагенов (ципротерона ацетат — Androkur 50–100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, медроксипрогестерона ацетат — Depot-Provera 100–200 мг внутримышечно 1 раз в 2 нед) или дериваты тестостерона (даназол — Danoval, Danol, Vero-Danazol 100–400 мг/сут внутрь). Препараты назначают длительно до достижения 9–11-летнего возраста. При выявлении опухолей ЦНС, гонад и надпочечников показано хирургическое и/или лучевое лечение.

### Прогноз

Прогноз для жизни и детородной функции при идиопатическом преждевременном половом развитии благоприятный, но в зрелом возрасте эти лица отличаются низким ростом.

### Гипогонадизм

*Гипогонадизм* — это заболевание, обусловленное стойким, часто необратимым поражением репродуктивной системы со снижением продукции половых гормонов.

## Этиология

Возможны несколько уровней поражения репродуктивной системы: гипоталамус, гипофиз, гонады, рецепторы гормонально-зависимых тканей, а также чрезмерно быстрая инактивация половых стероидов. *Первичный, или гипергонадотропный гипогонадизм* развивается вследствие поражения яичек или яичников, *вторичный* — гипофиза, а *третичный* — гипоталамуса. Две последние формы характеризуются снижением секреции гонадотропинов, и их иногда объединяют под названием *гипогонадотропный гипогонадизм*.

Причинами врожденного гипогонадизма часто бывают генетические нарушения (генные дефекты, хромосомные аберрации) половых хромосом или аутосом. Иногда гипогонадизм возникает внутриутробно в результате воздействия на плод различных патогенных факторов (радиоактивное облучение, химические, токсические вещества, вирусы), кровоизлияния, гипоксии. Приобретенный гипогонадизм развивается в результате травмы, в том числе хирургической, облучения, инфекции, опухоли, поражения химическими и токсическими агентами гонад или регулирующих их функцию структур. Гипогонадизм может быть самостоятельным заболеванием (изолированный гипогонадизм) или одним из симптомов в структуре врожденных или приобретенных, в том числе эндокринных заболеваний (симптоматический гипогонадизм при гипопитуитаризме, пролактиномах, синдромах Лоуренса—Муна, Шерешевского—Тернера, Клайнфельтера и др.). Нарушение секреции половых гормонов, возникшее на ранних сроках беременности (до 16–20 нед), иногда приводит к формированию гермафродитизма, который у части больных может сопровождаться гипогонадизмом (см. раздел «Нарушения половой дифференцировки»).

Поскольку нарушения полового развития у девочек являются предметом изучения детской гинекологии, последующее изложение будет касаться патологии, имеющей место у мальчиков.

## Патогенез

Недостаточность половых гормонов, возникшая внутриутробно, обычно сопровождается недоразвитием (гипоплазией, неопущением) яичек и наружных гениталий, выявляемым при рождении. В связи с тем, что в допубертатном возрасте и у здоровых мальчиков секреция тестикулярных андрогенов низкая, гипогонадизм у них не приводит к значимым обменным нарушениям. В препубертатном и пубертатном возрасте нарастающий дефицит половых гормонов становится причиной уменьшения мышечной и костной массы, увеличения количества жировой ткани, формирования евнухоидных пропорций тела, отсутствия роста внутренних и наружных гениталий, развития вторичных и третичных половых при-

знаков, дифференцировки канальцев семенников и, в конечном итоге, сперматогенеза.

### Клиника

Клиника разных форм гипогонадизма достаточно однообразна. Объем яичек у мальчиков уменьшен, они могут быть расположены в мошонке, но чаще первым симптомом заболевания является внешнемошоночное расположение семенников (одно- или двусторонний крипторхизм). Иногда яички аплазированы, часто имеют плотную или дряблую консистенцию, в пубертатном возрасте не происходит их увеличения. Половой член уменьшен в размерах, мошонка без складок, подтянута, вторичные половые признаки в пубертатном возрасте отсутствуют или выражены слабо.

Недостаточность андрогенов приводит к постепенному формированию экстрагенитальных симптомов гипогонадизма: евнухоидизма, ожирения, уменьшения костной и мышечной массы, нередко высокорослости. Евнухоидные пропорции тела характеризуются удлинением конечностей при относительно коротком туловище, преобладанием ширины таза над шириной плеч. Ожирение может возникнуть еще в допубертатном возрасте, но чаще небольшой степени, поскольку увеличение жировой массы сочетается со слабым развитием мышц и уменьшением костной массы. Типично перераспределение жировой ткани по феминному типу с преимущественным отложением в области бедер, живота, груди (ложная гинекомастия), иногда бывает истинная гинекомастия. Как правило, в детстве больные растут нормально, но в связи с задержкой формирования костной ткани и отставанием дифференцировки скелета, рост продолжается дольше обычного и их окончательная длина тела может быть большой. Мышцы слабые, дряблые. Экстрагенитальные признаки гипогонадизма обычно начинают формироваться в 9–12 лет и становятся очевидными у подростков старше 13–14 лет (рис. 138), редко в более раннем возрасте.



**Рис. 138.** Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм у мальчика 14 лет 10 мес.

*Симптоматический гипогонадизм* чаще диагностируют в раннем возрасте, и основанием для диагностики заболевания обычно бывает сочетание ряда фенотипических признаков, пороков развития и симптомов, не обусловленных гипогонадизмом.

Клинические особенности и основные лабораторные признаки различных форм гипогонадизма приведены в табл. 242.



Таблица 242

### Классификация и характеристика основных форм гипогонадизма у мальчиков

Название формы	Характеристика	Лабораторные данные
1	2	3
I. Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм		
1. Синдром анорхизма	Внутриутробное, возможно, генетически детерминированное поражение гонад. При рождении наружные половые органы сформированы правильно, обычных размеров, но иногда размеры полового члена (микрорпенис) и мошонки уменьшены. Яички в мошонке и паховых каналах отсутствуют. Экстрагенитальные признаки гипогонадизма формируются после 12–14 лет. Половое созревание в пубертатном возрасте отсутствует, но иногда появляется скудное половое оволосение. Приобретенный в пубертатном возрасте анорхизм характеризуется инволюцией вторичных половых признаков, ожирением и евнухоидизмом	Низкий уровень тестостерона в крови сочетается с повышенными уровнями ЛГ и ФСГ. Функциональная проба гонад с хорионическим гонадотропином отрицательная. Окончательный диагноз врожденного анорхизма подтверждают при лапароскопии или диагностической лапаротомии с гистологическим исследованием зачатков гонад. Кариотип 46,XY
2. Первичная гипоплазия яичек	Может быть врожденной или приобретенной, но при рождении яички в мошонке, могут иметь нормальные или уменьшенные размеры. Экстрагенитальные признаки гипогонадизма и отсутствие признаков полового созревания становятся очевидными только в пубертатном возрасте	Как при синдроме анорхизма. Кариотип 46,XY
3. Синдром Клайнфельтера и другие сходные синдромы	Клиническое описание см. ниже	Кариотип 47; XXУ, 48; XXXУ; 49; XXXXУ или мозаицизм. Половой хроматин положительный. В связи с преимущественным поражением канальцев семенников, секреция тестостерона не нарушена или нарушена мало. Уровень ФСГ высокий, ЛГ – нормальный
4. Синдром Нуан	Аутосомно-доминантный тип наследования. Может быть крипторхизм, микрорпенис и гипоплазия мошонки. У части больных в пубертатном возрасте формируется клиника евнухоидизма. Другие симптомы: крыловидные складки на шее, треугольное лицо, вальгусная деформация локтевых суставов, низкорослость, лимфатические отеки кистей и стоп, птоз, впалая грудная клетка, пороки правых отделов сердца, умственная отсталость	Гормональные изменения, как при синдроме анорхизма. Кариотип 46,XY
5. Первичная недостаточность клеток Лейдига (синдром фертильных евнухов)	Генетически обусловленный дефект биосинтеза тестостерона. При рождении наружные гениталии сформированы правильно. Клиника евнухоидизма с ожирением, недоразвитием половых органов, отсутствием полового оволосения формируется в пубертатном возрасте. На фоне лечения возможна фертильность	Высокий уровень ЛГ и отрицательная проба с хорионическим гонадотропином сочетаются с нормальным уровнем ФСГ в крови. Уровень тестостерона низкий. При биопсии гонад выявляют отсутствие клеток Лейдига при сохранении сперматогенного эпителия и его дифференцировки до стадии сперматогониев

1	2	3
II. Гипогонадотропный (вторичный и третичный) гипогонадизм		
<p>1. Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм</p> <p>а) с пониженной продукцией ЛГ и ФСГ</p> <p>б) с пониженной продукцией ЛГ (синдром Паскуалини)</p> <p>в) с пониженной продукцией ФСГ</p>	<p>Наследуется аутосомно-рецессивно. Чаще обусловлен блокирующими мутациями гена рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона, дефектами гена <math>\beta</math>-субъединицы ЛГ или ФСГ соответственно. Возможно, у части больных имеется вариант синдрома Кальмана. При рождении могут быть уменьшены половой член и мошонка, но чаще выявляют только одно- или двусторонний крипторхизм с паховой дистопией гипоплазированных яичек. В препубертатном возрасте типично ожирение, в дальнейшем – евнухоидизм, отсутствие полового созревания, высокой рост</p>	<p>Снижены уровни ЛГ и ФСГ или одного из этих гормонов, а также тестостерона в крови. Проба с однократным введением хорионического гонадотропина чаще отрицательная, 3-дневная – положительная или слаболожительная. Тест с гонадотропин-рилизинг-гормоном позволяет дифференцировать гипофизарные и гипоталамические поражения. Кариотип 46,XY</p>
<p>2. Адипозогенитальная дистрофия (синдром Бабинского–Фрелиха)</p>	<p>Развивается в результате инфекционного, травматического поражения ЦНС, но чаще причиной бывает опухоль гипоталамо-гипофизарных отделов мозга, гистиоцитоз X. Гипогонадизм, как правило, сочетается с ожирением, снижением скорости роста, иногда гипотиреозом, несхарным диабетом, нарушением зрения, неврологической симптоматикой в различных комбинациях</p>	<p>То же. Окончательный диагноз подтверждают при КТ или МР-томографии мозга</p>
<p>3. Синдром Каллмана I, II и III</p>	<p>Аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный или сцепленный с X-хромосомой тип наследования. При всех типах бывает гипогонадизм с проявлением в виде микрогенитализма, гипоплазии яичек, пахового крипторхизма и евнухоидизма в пубертатном возрасте и аносмия в результате агенезии обонятельных центров мозга. Кроме того, при I типе бывают билатеральная синкинезия, атаксия, агенезия почки; при II типе – умственная отсталость, атрезия хоан, нейросенсорная глухота, пороки сердца, низкий рост; при III типе – расщелины губы и неба, гипотелоризм, агенезия почки</p>	<p>Гормональные показатели те же. Диагностируют по сочетанию специфических клинических симптомов. У гетерозиготных женщин может быть изолированная аносмия</p>
<p>4. Синдром Прадера–Вилли</p>	<p>Обусловлен делецией 15q11.2-q13 отцовской хромосомы или дисомией материнской 15-й хромосомы. В раннем возрасте имеется мышечная гипотония вплоть до атонии, снижение рефлексов, микропенис, крипторхизм. С 2–3 мес появляется полифагия, высокий болевой порог, затем ожирение, олигофрения, гипогонадизм</p>	<p>Низкие уровни ЛГ и ФСГ обычны даже при отсутствии яичек. Тест с хорионическим гонадотропином бывает положительным и отрицательным</p>
<p>5. Синдром Лоренса–Муна</p>	<p>Заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Характеризуется микрогенитализмом и крипторхизмом с рождения. Кроме того, имеются олигофрения, спастическая параплегия, пигментная ретинопатия</p>	<p>То же</p>

Окончание табл. 242

1	2	3
6. Синдром Барде-Бидля	Заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Характеризуется микрогениализмом, крипторхизмом в раннем возрасте, далее евнухидизмом. Типичны ожирение, олигофрения, полидактилия, пигментная ретинопатия	То же
7. Другие формы симптоматического гипогонадизма	Гипогонадизм при гипопитуитаризме, в сочетании с вторичной недостаточностью надпочечников (синдром Меддока), иктиозом (синдром Рада), гермафродитизмом и др.	То же
III. Гиперпролактинемический гипогонадизм		
1. Микро- или макропролактинома	У мальчиков встречается редко. Характерна гинекомастия, но галакторея у детей обычно отсутствует. Часто бывает ускорение роста, ожирение. В пубертатном возрасте нет увеличения яичек и полового члена, но может быть половое оволосение. При макропролактинеме развивается неврологическая симптоматика, нарушение зрения, внутричерепная гипертензия. Может сочетаться с гигантизмом, синдромом Иценко-Кушинга, гипопитуитаризмом	Низкие уровни ЛГ и ФСГ в крови сочетаются со значительным повышением пролактина. Уровень тестостерона снижен, но надпочечниковые андрогены могут быть повышенными. Диагноз подтверждают рентгенологически. Микроаденомы гипофиза обнаруживают при КТ или МР-томографии мозга

## Диагноз

Диагностика нарушений полового развития у мальчиков включает исследование кариотипа, определение базальных уровней гонадотропных гормонов, пролактина и тестостерона в крови и экскреции 17-КС с мочой, проведение функциональных проб яичек и гипоталамо-гипофизарной системы, позволяющих выяснить уровень и степень повреждения репродуктивной системы. При наличии брюшной ретенции яичек показана диагностическая лапароскопия или лапаротомия.

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз гипогонадизма проводят с задержкой полового развития, крипторхизмом, изолированным микропенисом.

## Лечение

Мальчикам с гипергонадотропным гипогонадизмом в допубертатном возрасте, если необходима коррекция размеров полового члена, назначают препараты активного метаболита тестостерона (провирон-25 по 5–10 мг внутрь в течение 1–2 мес или андрактив-гель в виде аппликаций 1 раз в 2–3 дня в течение 1–3 мес) или препараты тестостерона (сустанон-250 или омнадрен-250 по 25 мг внутримышечно 1 раз в мес в течение 1–3 мес). Под-

росткам с 12–13 лет назначают постоянную заместительную терапию препаратами тестостерона пролонгированного действия (сустанон-250 или омнадрен-250), начиная с 50 мг 1 раз в месяц. Каждые 6–12 мес разовую дозу повышают на 50 мг, и с 16–17-летнего возраста продолжают лечение в полной заместительной дозе для взрослых (250 мг внутримышечно 1 раз в 3–4 нед). В пубертатном возрасте можно имплантировать протезы яичек.

При гипогонадотропном гипогонадизме, если есть крипторхизм, большим допубертатного возраста назначают хорионический гонадотропин внутримышечно в разовой дозе 1000 ЕД/м<sup>2</sup> поверхности тела 2–3 раза в неделю в течение 5–6 нед. При необходимости курс лечения повторяют через 2–3 мес. Если на фоне консервативного лечения сохраняется крипторхизм, показано хирургическое низведение яичек. В качестве заместительной терапии, начиная с 12–13-летнего возраста, обычно применяют препараты тестостерона, как при первичном гипогонадизме. Лечение хорионическим гонадотропином (внутримышечно в разовой дозе 1000 ЕД/м<sup>2</sup> поверхности тела 2–3 раза в неделю) или синтетическими гонадотропинами (Humegon, Pergonal, Neopergonal в разовой дозе 25–75 ЕД внутримышечно 2–3 раза в неделю) можно проводить курсами по 2–2,5 мес с перерывом на 1–1,5 мес, однако, ввиду быстрого снижения эффекта, применение этих препаратов с заместительной целью не оправдано. У больных с третичным гипогонадизмом эффективен препарат гонадотропин-рилизинг-гормона (гонадорелин) при импульсном, каждые 2 ч, внутривенном введении с помощью автоматических дозаторов. Если на фоне консервативного лечения сохраняется крипторхизм, показано хирургическое низведение яичек.

Если причина гипогонадизма — опухоль ЦНС, проводят хирургическое и/или лучевое лечение. При микропролактиномах иногда бывает эффективной консервативная терапия препаратами бромкриптина.

## Прогноз

Прогноз для выздоровления при большинстве форм гипогонадизма сомнительный, требуется постоянная, до 45–50-летнего возраста, заместительная терапия препаратами андрогенов.

## ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

*Задержку полового развития* (ЗПР) определяют как функциональное, темповое запаздывание появления признаков полового созревания более чем на 2 года по сравнению со средними сроками.

## Этиология

Причины ЗПР зависят от конституциональных особенностей индивидуума (семейная форма) — позднего созревания гонадостата (системы, ре-

гулирующей функцию гонад) и рецепторов тканей-мишеней, взаимодействующих с гонадотропными и половыми гормонами. У части мальчиков причиной ЗПР может быть тяжелая хроническая соматическая (заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, легких, печени, крови и т. д.) или эндокринная (ожирение, гипотиреоз, тиреотоксикоз, гипопаратиреоз, сахарный диабет и т. д.) патология, а также заболевания ЦНС (последствия травмы, инфекции, гипоксии). Иногда имеется сочетание причин.

### **Патогенез**

Конституциональная форма ЗПР обусловлена поздним созреванием гипоталамических структур, регулирующих секрецию гонадотропных гормонов, с высокой чувствительностью гипоталамуса к отрицательному влиянию половых стероидов. Обычно один или оба родителя в семье или старшие сибсы имели замедленное половое развитие. Другие формы могут быть связаны с функциональными нарушениями гипоталамуса в результате соматических или эндокринных заболеваний, а также нарушением периферического метаболизма андрогенов, например, при ожирении или заболеваниях печени, когда увеличивается превращение тестостерона в эстрадиол в печени и жировой ткани.

### **Клиника**

ЗПР, в отличие от гипогонадизма, диагностируют только у подростков от 13,5–14 до 16–17 лет, хотя предполагать возможность ретардированного пубертата (угрожаемый по ЗПР) можно у детей 9–11 лет. Характерно уменьшение размеров наружных гениталий и яичек, хотя их размеры и соответствуют нормальным для допубертатного возраста, позднее появление вторичных половых признаков. Основные симптомы и лабораторные данные при различных формах ЗПР у мальчиков приведены в табл. 243.

### **Дифференциальный диагноз**

Дифференциальный диагноз ЗПР проводят с любыми формами гипогонадизма. Обязательно исследование кариотипа, определение уровней гонадотропных и половых гормонов в крови, проведение функциональных тестов, однако эти данные не всегда позволяют надежно дифференцировать схожие по клинике и лабораторным данным формы заболевания, например, изолированный гипогонадотропный гипогонадизм и ложную адипозо-генитальную дистрофию. Поэтому важное значение приобретает наблюдение за больным и эффективностью лечения в динамике и повторное обследование.

## Классификация и характеристика основных форм задержки полового развития у мальчиков

Название формы	Характеристика	Лабораторные данные
1. Конституциональная	Семейная форма ЗПР, обычно сочетающаяся с задержкой роста, но иногда рост может быть средним. Масса тела нормальная или низкая. Телосложение маскулинное, соматической патологии нет. Наружные гениталии сформированы правильно, но соответствуют допубертатным. Часто у мальчиков старше 9–11 лет сохраняется псевдоретенция яичек. Вторичные половые признаки в пубертатном возрасте отсутствуют	Уровни гонадотропных гормонов и тестостерона в крови соответствуют допубертатным значениям. Тесты с одно- и трехкратным введением хорионического гонадотропина положительные. Половое созревание начинается в 15–17 лет или позже, темпы его обычные. «Костный возраст» отстает от паспортного на 2–3 года
2. Соматогенная	Развивается на фоне тяжелой соматической или эндокринной патологии. Клинику определяет основное заболевание. Всегда следует иметь в виду возможность недоедания, гиповитаминоза, дефицита минералов и микроэлементов. Типично правильное строение наружных гениталий и отсутствие признаков полового созревания в пубертатном возрасте	То же. Степень отставания «костного возраста» от паспортного зависит от тяжести и продолжительности заболевания
3. Ложная адипозогенитальная дистрофия	Развивается у мальчиков с поражением ЦНС инфекционного, гипоксического или травматического генеза, возникшего в любом возрасте, но чаще в перинатальном периоде. В отличие от адипозогенитальной дистрофии, нарушения гипоталамогипофизарно-гонадной системы имеют преходящий характер и обычно сочетаются с хроническими инфекциями (тонзиллит) и ожирением. Характеризуется ожирением с феминным типом отложения жира, ускоренным ростом, микрогенитализмом, псевдоретенцией яичек, отсутствием вторичных половых признаков в пубертатном возрасте	Снижен уровень тестостерона и гонадотропных гормонов. Тесты с одно- и трехкратным введением хорионического гонадотропина положительные. Половое созревание начинается после 15–16 лет
4. Синдром неправильного пубертата	Характеризуется появлением раннего или своевременного полового оволосения в результате надпочечниковой гиперандрогении при инфантильных размерах семенников и наружных гениталий. Всегда сопровождается ожирением	Уровень ЛГ повышен или нормальный, ФСГ и тестостерона – низкий. Повышен уровень АКТГ, кортизола и надпочечниковых андрогенов. Проба с хорионическим гонадотропином слабо положительная

### Лечение

Мальчикам с ЗПР проводят комплекс лечебно-оздоровительных мероприятий (полноценное питание, витаминотерапия, закаливание, ЛФК, санация очагов инфекции), способствующих стимуляции физического развития. Больным с ожирением назначают гипокалорийную диету. До 14–15-летнего возраста лечение, стимулирующее половое созревание, включает курсы витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, Е, препаратов цинка.

Если отсутствует четкий эффект от указанных мероприятий, подростки старше 14–15 лет, не имеющим признаков полового созревания, дополнительно проводят гормональную коррекцию в зависимости от формы задержки полового развития. При низком уровне гонадотропных гормонов (ложная адипозо-генитальная дистрофия) можно назначить 1–2 курса хорионического гонадотропина по 1000 ЕД/м<sup>2</sup> поверхности тела по 10–15 инъекций. У мальчиков с синдромом неправильного пубертата наиболее эффективно комбинированное лечение препаратами с ЛГ- и ФСГ-активностью (пергонал). Возможно применение препаратов депо-тестостерона (омнадрен, сустанон) по 250 мг внутримышечно 1 раз в 4–6 нед в течение 4–6 мес. Иногда курсы гонадотропинов чередуют с препаратами тестостерона. Обязательным условием терапии ЗПР является использование минимальных доз препаратов и непродолжительное их применение.

При соматогенной форме ЗПР лечение гормональными препаратами может быть эффективным только при компенсации основного заболевания.

## Прогноз

Прогноз при большинстве форм ЗПР благоприятный. В более старшем возрасте даже без лечения начинается половое созревание, завершающееся в 22–25 лет. Мужчины, имевшие ЗПР в анамнезе, достигают среднего роста, имеют нормальную фертильность. При соматогенных формах прогноз зависит от тяжести и возможности коррекции основного заболевания.

## Крипторхизм

*Крипторхизм* — порок развития, характеризующийся внемешочным расположением (дистопией) или отсутствием яичка. Неопущение яичек диагностируют примерно у 3% доношенных новорожденных мальчиков и 30% недоношенных. После 12-месячного возраста частота крипторхизма около 0,1–0,3%.

## Этиология

Крипторхизм может быть самостоятельным заболеванием и в этом случае формируется во второй половине беременности при недостаточности плацентарного хорионического гонадотропина, пороках развития направительного тяжа, семенного канатика, транзиторном снижении секреции гонадотропинов у плода или задержке созревания рецепторов гонад. Крипторхизм является частым симптомом хромосомных и генных заболеваний, и односторонний крипторхизм в 40% случаев бывает семейным. Иногда ги-

погонадизм, в том числе вследствие аплазии или гипоплазии семенников, в раннем возрасте проявляется только крипторхизмом. Причиной редко встречающегося приобретенного крипторхизма могут быть травмы паховой области, облучение, орхит.

### **Клиника**

Крипторхизм может быть одно- и двусторонним. Выделяют крипторхизм в виде ретенции, с расположением яичек по ходу естественных путей их миграции (паховая, брюшная ретенция) или эктопии (бедренная, промежностная, на переднюю брюшную стенку, в корень полового члена и т. д.). Нередко крипторхизм сочетается с паховой грыжей, водянкой оболочек яичек, другими пороками развития пахового канала.

### **Диагноз**

Диагноз крипторхизма устанавливают при осмотре и пальпации, при этом чаще всего можно определить вид дистопии (эктопия или ретенция) и обнаружить сопутствующие пороки развития, что важно при выборе метода лечения.

### **Дифференциальный диагноз**

Дифференциальный диагноз крипторхизма проводят с целью выделения группы больных гипогонадизмом, требующих длительной, часто пожизненной заместительной гормональной терапии, больных с транзиторными гормональными нарушениями и без эндокринной патологии. Нормальные уровни гонадотропных гормонов в крови и положительная функциональная проба с хорионическим гонадотропином характерны для больных с односторонним крипторхизмом, двусторонней эктопией и части больных с ретенцией яичек.

Гипогонадотропный крипторхизм выявляют при двусторонней ретенции яичек и гипогонадотропном гипогонадизме, а гипергонадотропный в большинстве случаев — при первичном гипогонадизме. При неопущении яичек, особенно двустороннем, обязательно исследование кариотипа.

### **Лечение**

Лечение крипторхизма проводят в возрасте от 1,5–2 до 5–6 лет. Односторонний крипторхизм при нормальном втором яичке, крипторхизм в сочетании с пороками развития пахового канала, все формы эктопии и гипергонадотропный вариант подлежат хирургическому лечению, в последующем при наличии гипогонадизма показана заместительная терапия препаратами тестостерона.



При гипо- и нормогонадотропном двустороннем крипторхизме проводят лечение хорионическим гонадотропином в дозе 1000 ЕД/м<sup>2</sup> поверхности тела 2 раза в неделю курсом по 10–15 инъекций или препаратами гонадотропин-релизинг-гормона (криптокур) интраназально 1200 мкг/сут 3 раза в день в течение 4 нед. При достижении частичного или не стойкого эффекта лечение повторяют через 3–6 мес. Неэффективность консервативного лечения является показанием для хирургического низведения яичек.

### Прогноз

Прогноз при изолированном крипторхизме в большинстве случаев благоприятный, однако независимо от времени начала и способов лечения возможно бесплодие. При отсутствии семенника возможна имплантация протеза яичка.

## Нарушение половой дифференцировки (интерсексуализм)

*Нарушение половой дифференцировки* или *интерсексуализм* включает группу врожденных заболеваний репродуктивной системы, при которых имеется несоответствие признаков, определяющих пол человека. Эти признаки разделяют на биологические (генетический, гонадный, гормональный, соматический, психический пол) и социальные (паспортный пол).

*Гермафродитизм* — двуполость, амбисексуальность — проявляется при рождении аномальным строением наружных гениталий, затрудняющим определение пола, то есть гермафродитизм — это вариант интерсексуализма, при котором имеется неопределенный соматический пол.

### Этиология

Нарушения половой дифференцировки без гермафродитизма могут возникнуть:

1. На стадии формирования индифферентных гонад. Известны несколько генов, локализованных в аутосомах, принимающих участие в морфогенезе не только гонад, но и других органов (11p13, 17q25, 9q33), мутации в которых могут приводить к отсутствию зачатка гонады или образованию streak-гонады, часто в сочетании с пороками почек, надпочечников, хрящевой и костной ткани.
2. На этапе детерминации пола, например, при делеции короткого плеча Y-хромосомы, мутации в гене SRY (Yp) или наличии двойной дозы гена DSS (Xp21).

3. На ранних этапах дифференцировки гонады в яичник до образования фолликулов при моносомии по X-хромосоме (синдром Шерешевского—Тернера), делеции короткого или длинного плеча X-хромосомы, например Xq26—q28 при кариотипе 46,XX. При указанных нарушениях формируются streak-гонады, а внутренние и наружные половые органы развиваются по нейтральному женскому типу. В пубертатном возрасте половое созревание отсутствует.

Нарушения на более поздних стадиях дифференцировки гонад, а также в период развития внутренних и наружных гениталий чаще приводят к формированию ложного мужского, ложного женского или истинного гермафродитизма.

Нарушение половой дифференцировки с гермафродитизмом у лиц с генетическим мужским полом развивается в результате нарушения морфогенеза тестикул, генетически детерминированных дефектах биосинтеза или метаболизма тестостерона, а также чувствительности тканей к нему (ложный мужской гермафродитизм).

Причиной ложного женского гермафродитизма у лиц с нормальным женским кариотипом является повышение уровня андрогенов в тканях плода на стадии формирования наружных половых органов в результате врожденной гиперплазии коры надпочечников (адреногенитальный синдром), эндогенной или экзогенной гиперандрогении у матери (андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников, яичников, плохо компенсированный адреногенитальный синдром у женщины или прием ею андрогенов).

Причины истинного гермафродитизма окончательно не выяснены. Возможно, у этих больных имеется тканевый мозаицизм по половым хромосомам, хотя при исследовании кариотипа в лимфоцитах периферической крови эти нарушения обнаруживают только у  $1/5$  больных.

### Патогенез

Формирование внутренних и наружных половых органов происходит у человека от 7–8-й до 12–16-й недели внутриутробного развития. Известно, что дифференцировка внутренних и наружных гениталий по мужскому типу возможна только при достаточной секреции тестостерона и антимюллера гормона эмбриональными семенниками. Дефицит андрогенов или низкая чувствительность к ним у плодов приводит к разной степени недостаточной маскулинизации наружных и внутренних половых органов. Нарушение продукции антимюллера гормона сопровождается персистенцией мюллеровых дериватов с развитием матки, труб, части влагалища.

Дифференцировка наружных и внутренних половых органов по женскому типу происходит без участия половых гормонов, и присутствие эн-

догенных или экзогенных андрогенов может привести к большей или меньшей степени маскулинизации наружных гениталий.

## Классификация

Классификация различных форм нарушения половой дифференцировки приведена в табл. 244.

Таблица 244

### Классификация основных форм нарушений половой дифференцировки (интерсексуализма) у детей

<b>Интерсексуализм без гермафродитизма</b>
<p><b>А. Дисгенезия гонад</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Синдром Шерешевского–Тернера и варианты</li> <li>– Чистая дисгенезия гонад с кариотипом 46XX</li> <li>– Чистая дисгенезия гонад с кариотипом 46XY (синдром Свайера)</li> </ul> <p><b>Б. Дисгенезия семенных канальцев</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Синдром Клайнфельтера</li> <li>– Мужчины с кариотипом 46XX (синдром де ла Шапеля)</li> <li>– Идиопатические формы</li> </ul>
<b>Интерсексуализм с гермафродитизмом</b>
<p><b>1. Ложный мужской гермафродитизм</b></p> <p><b>А. Нарушение формирования или развития яичек (дисгенезия яичек)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Синдром Шерешевского–Тернера с гермафродитными гениталиями</li> <li>– Смешанная дисгенезия гонад</li> <li>– Синдром тестикулярной регрессии</li> </ul> <p><b>Б. Дисгенезия семенных канальцев</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Синдром Клайнфельтера с гермафродитными гениталиями</li> <li>– Синдром де ла Шапеля с гермафродитными гениталиями</li> </ul> <p><b>В. Нарушение дифференцировки гениталий</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Врожденные нарушения биосинтеза тестостерона</li> <li>– Синдромы резистентности к андрогенам</li> <li>– Иатрогенная феминизация</li> <li>– Синдромы, ассоциированные с гипогонадизмом</li> <li>– Изолированная гипоспадия и/или крипторхизм</li> </ul> <p><b>2. Ложный женский гермафродитизм</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Аденогенитальный синдром у девочек</li> <li>– Вирилизация при материнской гиперандрогении</li> <li>– Иатрогенная вирилизация</li> </ul> <p><b>3. Истинный гермафродитизм</b></p>

## Клиника

Клиника различных по этиологии и патогенезу форм нарушений половой дифференцировки без гермафродитизма имеет общие черты: правильное, по женскому или мужскому типу, строение наружных гениталий и появление симптомов гипогонадизма в пубертатном возрасте; в большинстве случаев имеются нарушения роста, стигмы дисэмбриогенеза, пороки развития, позволяющие заподозрить заболевание в раннем возрасте.

## Синдром Шерешевского—Тернера

Синдром Шерешевского—Тернера (хромосомы X моносомии синдром, Turner syndrome) — наиболее частое заболевание, обусловленное нарушением формирования яичников. Частота синдрома в популяции составляет приблизительно 1:2500–1:3300 лиц женского пола, у новорожденных девочек встречается с частотой от 1:100 000 до 1:1000.

## Этиология

Основной причиной синдрома Шерешевского—Тернера является отсутствие одной из половых хромосом (кариотип 45,X). Кроме моносомии по половым хромосомам (20–50%), возможны и морфологические изменения X-хромосомы (делеция коротких или длинных плеч, кольцевая хромосома), различные типы хромосомных мозаик (45,X/46,XX; 45,X/46,XY; 45,X/47,XXX и другие). Единственная X-хромосома у 77% больных материнского происхождения, и частота 45,X не зависит от возраста матери.

## Патогенез

Отсутствие или структурные нарушения одной из X-хромосом приводят к нарушению дифференцировки яичников, причем если до 12–16-й недели гестации в половых валиках находят примордиальные половые клетки, то к моменту рождения они исчезают полностью или почти полностью, и остается соединительнотканый тяж — streak-гонада. При мозаичном кариотипе могут сохраняться отдельные половые клетки, что объясняет частичное половое созревание у этих больных. В отсутствие половых гормонов дифференцировка внутренних и наружных гениталий происходит по женскому типу.

Низкорослость больных с синдромом Шерешевского—Тернера обусловлена аномальной структурой костной ткани, при этом не нарушены сроки появления центров окостенения и синостозирования в костях скелета. Часто имеется дефект развития лимфатических сосудов, приводящий к отекам кистей, стоп, шеи. Типичны пороки сердца и почек.

## Клиника

В периоде новорожденности наиболее типичным признаком является лимфоидный отек кистей и стоп, сохраняющийся до 1,5–3-месячного возраста, также лимфоидный отек шеи, организующийся в последующем в шейную складку. Дети часто имеют при рождении низкую массу тела и иногда задержку роста, мышечную гипотонию. У части больных выявляют врожденные пороки сердца и почек. Наружные половые органы всегда сформированы по женскому типу, хотя у некоторых больных может быть гипертрофия клитора.

В дошкольном возрасте наиболее отчетливо проявляются низкая скорость роста и фенотипические особенности заболевания: широкая грудная клетка, часто воронкообразная деформация грудины, cubitus valgus, широко расставленные соски, деформированные, низко расположенные уши, эпикант, микрогнатия, короткая, широкая шея, низкий рост волос на затылке, у части больных бывает широкая кожная складка, идущая от затылка к надплечьям. Аномалии кистей выражаются в укорочении четвертых пальцев за счет уменьшения метакарпальных костей, гипоплазии или гипертрофии ногтевых пластинок, а также в укорочении и искривлении V пальцев. У большинства больных обнаруживают высокое, «готическое» небо, неправильный рост зубов, дефекты зубной эмали. Часто имеются диффузная или пятнистая пигментация кожи, снижение слуха и зрения. Нередко именно в дошкольном возрасте выявляют пороки сердца (коарктация аорты, дефект межжелудочковой перегородки) и аномалии мочевой системы. У 16% девочек с кариотипом 45,X обнаруживают задержку умственного развития.

В подростковом возрасте отставание в росте становится значительным, обычно ниже 3 центиля, и обращает на себя внимание половой инфантилизм: наружные половые органы недоразвиты (большие и малые половые губы гипопластичны, отверстие мочеиспускательного канала расположено низко), влагалище узкое, матка значительно гипоплазирована, яичники отсутствуют. Увеличения молочных желез нет, соски недоразвиты, втянуты, ареолы узкие, не пигментированы. Возможно скудное половое оволощение, но чаще роста волос на лобке и в аксиллярных областях нет, первичная аменорея (рис. 139).



**Рис. 139.** Девочка 15 лет 9 мес с синдромом Шерешевского–Тернера. Кариотип 45,X, длина тела 132 см.

Для взрослых типичны низкорослость (средняя длина тела больных 135–145 см), гипогонадизм, бесплодие. Указывают на повышенную частоту аутоиммунного тиреоидита, сахарного диабета, гипертонической болезни, опухолей, атеросклероза, сниженную продолжительность жизни; у части больных снижен интеллект.

Степень нарушения полового развития может варьировать от полного отсутствия пубертата до задержки полового созревания с поздним появлением и слабой выраженностью вторичных половых признаков, скудными и рано прекращающимися менструациями.

У части больных возможна маскулинизация (гипертрофия клитора, гирсутизм), обусловленная присутствием Y-хромосомы в части клеток. Экстрагенитальные признаки заболевания и задержка роста также могут быть выражены в разной степени: от типичного Тернер-фенотипа до отсутствия каких-либо внешних симптомов заболевания, причем степень поражения яичников и выраженность Тернер-фенотипа не обязательно совпадают.

### Диагноз

Диагноз синдрома Шерешевского—Тернера верифицируют при цитогенетическом исследовании — кариотип 45,X или варианты, половой хроматин отрицательный. Кроме того, типичны уменьшение размеров матки, истончение эндометрия и отсутствие гонад при ультрасонографии. У девочек допубертатного возраста уровни гонадотропных гормонов и эстрадиола в крови близки к норме, а после 9–10-летнего возраста обнаруживают повышенный уровень гонадотропинов, особенно ФСГ, и снижение эстрадиола. Секретция соматотропного гормона не нарушена, а «костный возраст» у большинства больных соответствует паспортному.

Девочкам с синдромом Шерешевского—Тернера обязательно проводят исследование почек, мочевыводящей системы и сердца для выявления пороков развития, функции щитовидной железы.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят со всеми формами первичной низкорослости и гипогонадизма, в первую очередь с *синдромом Нунан*, для которого характерен Тернер-фенотип при нормальном мужском или женском кариотипе. У большинства больных с синдромом Нунан имеется нормальное половое развитие и сохранена фертильность.

*Чистая дисгенезия гонад* у больных с кариотипом 46,XX обусловлена мутацией в X-сцепленных генах, перестройками локуса Xq26–28, мутациями в аутосомных генах и проявляется отсутствием полового созревания. Наружные и внутренние гениталии сформированы по женскому типу,

яичники отсутствуют или представлены streak-гонадой. Больные обычно среднего роста, не имеют пороков развития, интеллект нормальный, однако возможно сочетание с пороками почек, низкорослостью. Дифференциальная диагностика низкорослости и задержки полового развития у девочек обязательно должна включать определение полового хроматина и кариотипа.

## Лечение

Программа реабилитации больных с синдромом Шерешевского—Тернера включает ряд этапов:

1. *Коррекция пороков развития*, в том числе иссечение шейной складки, и лечение выявленных заболеваний (вторичный пиелонефрит, аутоиммунный тиреозит и т. д.). При наличии в кариотипе Y-хромосомы или ее фрагментов обязательно делают лапароскопию с удалением зачатков гонад и их гистологическим исследованием.
2. Важным аспектом лечения является *коррекция низкорослости*. В настоящее время рекомендуют больным старше 6–7 лет проводить курсы человеческого биосинтетического соматотропина в повышенных дозах (Humatrope, Genotropin и др.) по 0,15–0,2 МЕ/кг в сутки ежедневно или через день в течение 2,5–3 мес. Повторные курсы лечения проводят с интервалом 3–6 мес при наличии положительного эффекта и продолжают до 13–14 лет. В связи с высокой стоимостью препаратов соматотропина и недостаточной изученностью отдаленных результатов, такое лечение проводят только некоторым больным.

Если нет опережения «костного» возраста и симптомов вирилизации, возможно назначение анаболических стероидов: предпочтительно оксандролон в дозе 0,05 мг/кг внутрь, при отсутствии его — ретаболил 1 мг/кг 1 раз в 4 нед не более 6 инъекций в течение 1 года.

3. *Заместительную терапию* эстрогенами начинают при достижении «костного» возраста 12 лет. Сначала назначают этинилэстрадиол (микрофоллин) в дозе 5 мкг/сут в течение 6 мес. Далее в течение 12–18 мес суточную дозу повышают до 10–12,5 мкг. Терапию гестагенами присоединяют через 18–24 мес после начала терапии этинилэстрадиолом для того, чтобы имитировать физиологический менструальный цикл: с 1-го по 23-й день месяца назначают этинилэстрадиол в дозе 10–12,5 мкг/сут, с 15-го по 23-й день добавляют прогестерон в дозе 2–5 мкг или дюфастон 20 мг/сут, затем в течение 5 дней перерыв. После достижения достаточной феминизации фенотипа переходят на поддерживающую терапию комбинированными эстроген-гестагеновыми препаратами (предпочтительно — фемостон).

В ходе лечения регулярно проводят УЗИ матки, и дозу препаратов подбирают, контролируя толщину эндометрия, но не уровни гормонов в крови. Как показали исследования последних лет, окончательный рост больных с синдромом Шерешевского—Тернера, которым начинают заместительную терапию половыми гормонами в 11–12-летнем возрасте, выше, чем при позднем (14–17 лет) начале лечения.

4. В настоящее время возможна *имплантация оплодотворенной донорской яйцеклетки*, вынашивание беременности и рождение здорового потомства у женщин с синдромом Шерешевского—Тернера, что позволяет полностью реабилитировать больных.

### **Чистая дисгенезия гонад у лиц с кариотипом 46,XY**

Чистая дисгенезия гонад у лиц с кариотипом 46,XY (синдром Свайера) встречается с частотой 1 : 100 000 новорожденных девочек.

#### **Этиология**

Заболевание генетически гетерогенное. У 15–20% больных выявлены мутации в полдетерминирующем гене SRY, у остальных — дупликация локуса Xp21, делеция короткого плеча Y-хромосомы, мутации в аутосомных генах.

#### **Клиника**

Больные имеют нормальный женский фенотип, средний или высокий рост, нормальный интеллект. Заболевание диагностируют только в пубертатном возрасте, когда обращает на себя внимание отсутствие признаков полового созревания.

Гонады представлены тяжами (streak), иногда с признаками дифференцировки яичника или семенника. Наружные и внутренние половые органы сформированы по женскому типу, возможна умеренная гипертрофия клитора. Характерна высокая частота опухолей зачатка гонад (гонадобластома) в пубертатном возрасте и у взрослых.

#### **Диагноз**

Диагноз синдрома Свайера верифицируют при выявлении у девочки с отсутствием признаков полового созревания отрицательного X-хроматина и нормального мужского кариотипа 46,XY. Для уточнения диагноза обязательно гистологическое исследование гонад.

#### **Лечение**

Ввиду высокого риска малигнизации дисгенетических гонад, гонадэктомия обязательна сразу после определения кариотипа. Всегда выбирают



женский паспортный пол, и заместительную терапию эстрогенами и гестагенами проводят пожизненно, как при синдроме Шерешевского—Тернера.

### Прогноз

Прогноз, если нет гонадобластомы и при условии пожизненной заместительной терапии, вполне благоприятный.

## Синдром Клайнфельтера

Синдром Клайнфельтера встречается с частотой 1 на 750–1000 новорожденных мальчиков. Среди умственно отсталых частота синдрома достигает 1%.

### Этиология

Кариотип больного содержит Y и две или более X хромосомы. Синдром имеет ряд вариантов:

- 1) классический синдром Клайнфельтера (47,XXY);
- 2) цитогенетические варианты (48,XXX<sup>Y</sup>; 49,XXXX<sup>Y</sup>; 50,XXXXX<sup>Y</sup>; 48,XXYY; 49,XXXYY; 50,XXXXYY), в том числе мозаицизм по половым хромосомам с наличием в одной из клеточных линий двух и более X-хромосом плюс одна или две Y-хромосомы (46,XY/47,XXY; 46,XY/48,XXYY; 45,X/46,XY/47,XXY и др.). В основе заболевания лежит хромосомная aberrация в результате нерасхождения X-хромосомы в гаметогенезе одного из родителей. Примерно у  $\frac{2}{3}$  больных появление лишней X-хромосомы обусловлено нарушением оогенеза, у  $\frac{1}{3}$  — нарушением расхождения половых хромосом при втором мейотическом делении в половых клетках отца.

### Патогенез

Избыточный активный материал X-хромосомы вызывает комплекс нарушений и, в первую очередь, аплазию зародышевого эпителия семенников. В пубертатном возрасте мембраны семенных канальцев подвергаются гиалинозу, клетки Сертоли исчезают, а клетки Лейдига изменяются аденоматозно. У взрослых больных имеется азооспермия и бесплодие. Несмотря на присутствие двух или более X-хромосом, наличие Y-хромосомы детерминирует развитие гормонально активных клеток семенников, что обеспечивает формирование мужского фенотипа. Функция интерстициальных клеток Лейдига, секретирующих андрогены, примерно у 40% больных нормальная, а в остальных случаях снижена в большей или меньшей степени, поэтому половое созревание может быть задержанным, но часто не нарушено.

## Клиника

Клиника синдрома Клайнфельтера в детстве скудная. Заболевание диагностируют в допубертатном возрасте лишь в редких случаях, особенно при наличии нарушений поведения или психических отклонений (задержка психического развития, немотивированное беспокойство, излишняя жизнерадостность или агрессивность, трудности в обучении). Мальчики с синдромом Клайнфельтера опережают сверстников в росте, имеют астеническое телосложение с относительно длинными ногами, деформации грудной клетки, дефицит массы тела, однако телосложение может быть и не типичным.

В допубертатном возрасте обращают внимание несколько уменьшенные размеры яичек и полового члена, иногда бывает крипторхизм и/или гипоспадия. У больных часто можно обнаружить брахицефалию, низкий рост волос на затылке, небольшие деформации ушных раковин, клинодактилию V пальца, поперечную ладонную складку, сколиоз. Могут отмечаться неврологические симптомы — судороги, атаксия, тремор. 15–20% пациентов имеют IQ ниже 80.

Половое созревание начинается часто с опозданием и в дальнейшем отмечают недостаточное половое оволосение, иногда по женскому типу, скудное оволосение на лице. У 40% мужчин имеется персистирующая гинекомастия. У части подростков признаков гипогонадизма нет. Наиболее характерным симптомом является отсутствие увеличения яичек в пубертате.

Постоянный признак у мужчин с синдромом Клайнфельтера — азооспермия и бесплодие. Копулятивные функции у большинства больных не нарушены. Мужчины с синдромом Клайнфельтера имеют чаще высокий рост, слабое развитие мышц, евнухоидные пропорции тела, ожирение, нарушения поведения, иногда низкий интеллект. Среди них повышена частота заболеваний легких, варикозной болезни, рака грудных желез.

Если число X-хромосом в кариотипе более двух, клиническая картина заболевания становится более яркой. В целом увеличение числа X-хромосом сопровождается более значительным снижением интеллекта и более выраженным нарушением полового развития. Так, *при кариотипе 49,XXXXY (синдром Жозефа)* больные значительно отстают в умственном развитии, имеют деформации ушных раковин, короткую шею, гипертелоризм, монголоидный разрез глаз, эпикант, косоглазие, широкий, уплощенный, вздернутый нос, большой открытый рот, искривление пальцев кистей и стоп, поперечные складки ладоней, радиоульнарный синостоз, удлиненную лучевую кость, псевдоэпифизы, сколиоз или кифосколиоз, соха valga. Яички очень маленькие, часто бывает крипторхизм. Мошонка и половой член

резко гипоплазированы. Половое созревание в пубертатном возрасте отсутствует.

У больных с *мозаичным кариотипом* 46,XY/47,XXY симптомы заболевания могут отсутствовать. У взрослых мужчин умеренно уменьшены размеры яичек и снижена фертильность, хотя в некоторых случаях возможно зачатие.

### **Диагноз**

Диагноз синдрома Клайнфельтера и его вариантов верифицируют на основании исследования полового хроматина (положительный) и кариотипа. Поводом для обследования мальчиков в допубертатном возрасте может быть умственная отсталость и нарушения поведения, микроорхидизм, микропенис, крипторхизм. У подростков заподозрить заболевание можно при наличии высокорослости в сочетании с микроорхидизмом и гинекомастией. У взрослых мужчин основным поводом для обследования является бесплодие.

До 10–11 лет нарушений секреции ЛГ, ФСГ, тестостерона у больных не обнаруживают. В пубертатном возрасте уровень гонадотропных гормонов в крови, особенно ФСГ, повышается, а тестостерона — снижается до субнормальных показателей, что характеризует явный или скрытый первичный гипогонадизм.

### **Дифференциальный диагноз**

Дифференциальный диагноз синдрома Клайнфельтера проводят с ложным синдромом Клайнфельтера (признаки синдрома Клайнфельтера при нормальном мужском кариотипе). У этих больных обычно имеется полная или частичная транслокация X-хромосомы на Y-хромосому или нераспознанный мозаицизм 46,XY/47,XXY, что выявляют при молекулярно-цитогенетическом исследовании.

*XX-синдром у мужчин* (синдром де ла Шапеля) встречается с частотой 1 : 20 000–1 : 25 000 новорожденных мальчиков. Около 60% больных имеют в геноме фрагмент короткого плеча Y-хромосомы, в остальных случаях предполагают мутацию в одном или нескольких тестис-детерминирующих генах, располагающихся вне Y-хромосомы. У большинства больных имеется гермафродитное строение наружных гениталий, но у части мальчиков наружные гениталии сформированы правильно, яички располагаются в мошонке, гипоплазированы. В периоде полового созревания обнаруживают гипергонадотропный гипогонадизм и гинекомастию, в дальнейшем — бесплодие. В отличие от больных с синдромом Клайнфельтера, XX-мужчины имеют средний или низкий рост и нормальный интеллект. При гис-

тологическом исследовании ткани яичка находят такие же изменения, как при синдроме Клайнфельтера, азооспермию.

### Лечение

Лечение при синдроме Клайнфельтера назначают при наличии клинических и лабораторных признаков гипогонадизма мальчикам старше 13–14 лет. Применяют препараты депо-тестостерона как при первичном гипогонадизме. При выраженной гинекомастии показана мастэктомия.

## Гермафродитизм

*Клиника гермафродитизма* сравнительно однообразна и различается лишь степенью аномалии наружных гениталий. Принято выделять 5 степеней нарушения строения наружных половых органов *у девочек*: от почти нормальных женских до почти нормальных мужских.

*I степень* вирилизации характеризуется умеренным увеличением клитора, наружные отверстия уретры и влагалища сближены.

При *II степени* бывает более значительная клиторомегалия, а наружные отверстия уретры и влагалища разделены тонкой перегородкой. Большие половые губы гипертрофированы.

Для *III степени* типично увеличение головки и пещеристых тел клитора; уретра и влагалище открываются одним отверстием (урогенитальный синус) на промежности у основания клитора. Большие половые губы гипертрофированы, срастаются по средней линии.

При *IV и V степенях* уrogenитальный синус открывается на задней поверхности или головке гипертрофированного клитора (пенильная уретра). Большие половые губы мошонкообразные.

*У мальчиков* возможны сходные нарушения с вариантами от почти нормальных мужских до почти нормальных женских. Характерны микропенис, головчатая, стволовая или мошоночная гипоспадия, расщепление и гипоплазия мошонки (в крайнем варианте мошонка напоминает большие половые губы), одно- или двусторонний крипторхизм, гипоплазия или отсутствие яичек, но иногда яички могут быть нормальных размеров.

Половое созревание в пубертате чаще отсутствует, но может быть гетеросексуальным преждевременным, изосексуальным и бисексуальным (одновременное появление мужских и женских вторичных половых признаков вплоть до менструального цикла в сочетании со сперматогенезом при истинном гермафродитизме).

Некоторые клинические варианты гермафродитизма представлены в табл. 245.

Таблица 245

## Характеристика основных форм гермафродитизма

Нозологическая форма	Клиническая характеристика
1	2
1. Ложный мужской гермафродитизм	
<p>– Смешанная дисгенезия гонад (атипичный или асимметричный гонадный дисгенез). Обусловлена мозаичным кариотипом 45,X/46,XY или наличием в крови и/или других тканях моносомальных по половым хромосомам клонов</p>	<p>Характеризуются неопределенным строением наружных гениталий с вариантами от почти нормальных женских с увеличением клитора до почти нормальных мужских с микропенисом и крипторхизмом. Гонады асимметричные: с одной стороны имеется streak-гонада, с противоположной – дисгенетичное яичко. Внутренние половые органы обычно смешанные: на стороне streak-гонады имеется маточная труба и частично или полностью сформированная матка, на стороне яичка в зависимости от сохранности его гормональной функции можно обнаружить не полностью дифференцированные семявыносящий проток или маточную трубу. У половины больных есть фенотипические признаки синдрома Шерешевского–Тернера. В пубертатном возрасте чаще бывает гипогонадизм, но иногда возможна вирилизация. Паспортный пол зависит от степени маскулинизации наружных гениталий, но чаще женский</p>
<p>– Синдром тестикулярной регрессии объединяет группу заболеваний, характеризующихся регрессией формирующихся семенников. Степень поражения семенников зависит от времени начала регрессии ткани гонад, что клинически может проявляться тремя состояниями: истинный агонадизм, синдром рудиментарных яичек и врожденная анорхия (синдром анорхизма). Причины неизвестны, кариотип 46,XY</p>	<p>При истинном агонадизме гонады отсутствуют, наружные гениталии гермафродитные, а внутренние половые органы имеют признаки начала дифференцировки по мужскому типу. Иногда агонадизм сочетается с черепно-лицевыми аномалиями, пороками сердца, позвоночника. Для синдрома рудиментарных яичек характерно наличие в мошонке или паховых каналах гипоплазированных яичек с дисгенетичными семенными канальцами, единичными сперматогониями и небольшим количеством клеток Лейдига. Наружные половые органы могут быть гермафродитными или сформированы по мужскому типу с недоразвитием пещеристых тел (микропенис). Внутренние половые органы мужские, но иногда обнаруживают рудиментарные матку и трубы. Врожденная анорхия характеризуется отсутствием гонад при нормально сформированных мужских наружных и внутренних гениталиях. При всех вариантах в пубертатном возрасте развивается клиника гипогонадизма. В большинстве случаев больные хорошо адаптируются в мужском поле при условии хирургической коррекции наружных гениталий и постоянной заместительной терапии препаратами тестостерона</p>
<p>– Врожденные нарушения биосинтеза тестостерона объединяют под названием синдрома неполной маскулинизации, который включает ряд сходных по клинике состояний, обусловленных генетическими дефектами ферментов андрогенеза (20,22-десмолазы, 3<math>\beta</math>-одегидрогеназы, 17-гидроксилазы, 17,20-лиазы, 17-кетостероидредуктазы) при нормальном кариотипе. Тип наследования аутосомно-рецессивный</p>	<p>Проявляется гипоплазией и неопущением яичек. Внутренние гениталии сформированы по мужскому типу, рудиментарные. Мюллеровы дериваты (матка, маточные трубы) отсутствуют. Наружные гениталии имеют интерсексуальное строение. При дефиците 20,22-десмолазы, 3<math>\beta</math>-одегидрогеназы с первых дней жизни отмечают признаки надпочечниковой недостаточности, при дефиците 17-гидроксилазы – артериальная гипертензия в подростковом возрасте. У большинства больных вторичные половые признаки отсутствуют, но возможно появление признаков вирилизации в пубертатном возрасте. Паспортный пол обычно мужской</p>

1	2
<p>– Синдромы резистентности к андрогенам включают две основные клинические формы гермафродитизма:</p> <p>1. Обусловлена нарушением превращения тестостерона в 5-<math>\alpha</math>-дигидротестостерон вследствие дефицита 5-<math>\alpha</math>-редуктазы.*</p>	<p>1. Недостаточность 5-<math>\alpha</math>-редуктазы проявляется разной степенью нарушения формирования наружных половых органов, крипторхизмом, отсутствием полового созревания в пубертатном возрасте. Уровень тестостерона в крови может быть нормальным или повышенным, но резко снижен дигидротестостерон. Чувствительность к экзогенным андрогенам сохранена, поэтому даже при значительной феминизации эффективна заместительная терапия и целесообразно выбрать мужской паспортный пол</p>
<p>2. Синдром тестикулярной феминизации обусловлен полной или частичной, генетически обусловленной нечувствительностью к андрогенам вследствие дефекта рецепторов. Кариотип 46,XY, ген картирован на X-хромосоме (Xq11-q12).</p>	<p>2. При полной форме синдрома тестикулярной феминизации наружные половые органы сформированы по женскому типу, при неполной – гермафродитные. Яички могут находиться в паховых каналах, иметь нормальные или увеличенные размеры. Внутренние гениталии мужские. В пубертатном возрасте обычно развиваются женские вторичные половые признаки. Рост чаще высокий, интеллект нормальный. В связи с нечувствительностью к андрогенам, в том числе экзогенным, целесообразен женский паспортный пол.</p>
<p>2. Ложный женский гермафродитизм</p>	
<p>– Аденогенитальный синдром у девочек развивается в результате влияния андрогенов надпочечников на плод женского пола после 12 нед беременности в период формирования наружных гениталий. Надпочечниковая гиперандрогения плода возникает вследствие наследственных дефектов биосинтеза глюкокортикоидов и минералокортикоидов (см. раздел «Заболевания надпочечников»)</p>	<p>Гонады всегда женские, есть матка, влагалище. Типична маскулинизация наружных гениталий разной степени в зависимости от степени гиперандрогении. Без лечения половое созревание преждевременное, по мужскому типу. Кариотип 46,XX. Паспортный пол женский, за исключением случаев вирилизации V степени. См. раздел «Заболевания надпочечников»</p>
<p>– Надпочечниковые формы развиваются вследствие приема андрогенов, больших доз прогестерона во время беременности; андрогенпродуцирующей опухоли у матери; у детей от матерей с некомпенсированным аденогенитальным синдромом</p>	<p>При рождении у ребенка с кариотипом 46,XX выявляют аномальное строение наружных гениталий; яичники и внутренние половые органы сформированы правильно, по женскому типу. Половое созревание своевременное, по женскому типу. «Костный возраст» соответствует паспортному, уровни 17-гидроксипрогестерона в крови и экскреция 17-КС с мочой нормальные. Паспортный пол женский. Необходима хирургическая коррекция наружных гениталий</p>
<p>3. Истинный гермафродитизм</p>	
<p>– Причины истинного гермафродитизма неизвестны. Кариотип у 60% больных 46,XX, у 15% 46,XY, у остальных – мозаика</p>	<p>У одного и того же больного есть мужская и женская гонады, разделенные или в виде овотестис (рис. 140). Наружные и внутренние половые органы смешанные. Половое созревание в пубертатном возрасте может быть одновременно и мужским, и женским. Паспортный пол выбирают в зависимости от наиболее сохранной гонады, чаще женский</p>

\* Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, ограниченному полом (ген картирован на 2p23).

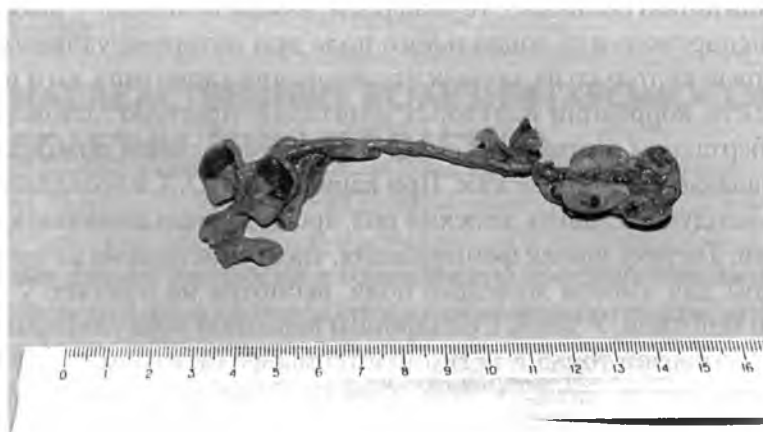


Рис. 140. Удаленные гонады больного с истинным гермафродитизмом.

### Диагноз

Диагноз гермафродитизма основан на результатах осмотра наружных половых органов и возможен при рождении. Интерсексуализм без нарушения строения наружных гениталий диагностируют обычно в пубертатном возрасте при отсутствии признаков полового созревания или по совокупности фенотипических признаков того или иного синдрома.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз разных форм интерсексуализма невозможен без сопоставления данных цитогенетического исследования, определения состояния гонад, типа внутренних половых органов по данным ультразвукографии, рентгеноконтрастной уретропелвиографии и лапароскопии или диагностической лапаротомии с гистологическим исследованием материала биопсии. В ряде случаев необходимо молекулярно-генетическое исследование проб крови, биоптатов гонад.

Определение уровней 17-гидроксипрогестерона в крови и экскреции 17-КС с мочой позволяют диагностировать наиболее частый вариант ложного женского гермафродитизма — адреногенитальный синдром. Низкие базальные и стимулированные уровни дигидротестостерона типичны для недостаточности 5- $\alpha$ -редуктазы, а при полной или частичной нечувствительности к андрогенам обычно бывает повышенным уровень тестостерона в крови, и при введении препаратов тестостерона отсутствует реакция андрогензависимых тканей на него. Исследование уровней гонадотропных гормонов и тестостерона в крови и реакции на пробу с хорионическим гонадотропином позволяют оценить степень нарушения секреции андрогенов.

**Реабилитацию** больных с гермафродитизмом начинают с выбора пола. Выбор паспортного или социального пола при интерсексуальных состояниях основан не только на данных исследования кариотипа, но и на оценке возможности коррекции наружных гениталий, прогноза полового развития в пубертатном возрасте. В связи с этим социальный пол больного не всегда совпадает с генетическим. При кариотипе 46,XX в большинстве случаев рекомендуют оставить женский пол, кроме случаев выраженной маскулинизации. Тестикулярная феминизация, чистая дисгенезия яичек являются поводом для выбора женского пола, несмотря на наличие у больных мужского генотипа. У детей с синдромом неполной маскулинизации, смешанной дисгенезии гонад и истинным гермафродитизмом выбор пола зависит от степени развития полового члена, признаков вирилизации. Следует подчеркнуть, что очень важно установить паспортный пол ребенку до 2 лет, так как в более старшем возрасте на половую ориентацию детей воздействуют не только генетические и гормональные факторы, но и социальные компоненты воспитания.

В зависимости от выбранного паспортного пола ребенку проводят хирургическую коррекцию наружных половых органов, дисгенетичные гонады удаляют, либо у мальчиков, по-возможности, выводят в мошонку. Заместительную терапию половыми гормонами чаще начинают в пубертатном возрасте. При любых вариантах адреногенитального синдрома показана пожизненная терапия глюкокортикоидами и/или минералокортикоидами.

## **Прогноз**

Прогноз в отношении фертильности для большинства больных сомнительный.



## **НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ (ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ, ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ)**

---

Все формы патологии с точки зрения соотношения наследственного и средового факторов подразделяются на четыре группы, между которыми нельзя провести резкую границу.

*Первую группу* составляют собственно наследственные болезни, в происхождении которых определяющую роль играет патологический ген; роль среды заключается лишь в модификации проявлений болезни. В эту группу входят моногенно обусловленные болезни (такие как, например, фенилкетонурия, гемофилия, мукополисахаридоз), а также хромосомные болезни.

*Вторая группа* — это тоже наследственные болезни, обусловленные патологической мутацией, однако для их проявления необходимо специфическое воздействие среды. В некоторых случаях такое «проявляющее» действие среды является весьма наглядным, и с исчезновением действия средового фактора клинические проявления заболевания становятся менее выраженными. Среди таких заболеваний следует назвать энзимопенические гемолитические анемии (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), которые обнаруживаются после приема ребенком сульфаниламида или некоторых других лекарственных препаратов.

*Третью группу* составляет большинство распространенных хронических заболеваний; в их реализации основным этиологическим фактором служит неблагоприятное воздействие среды, однако реализация действия фактора зависит от индивидуальной генетически детерминированной предрасположенности организма, в связи с чем эти болезни называют мультифакториальными или болезнями с наследственным предрасположением.

*Четвертая группа* болезней — это сравнительно немногие формы патологии, в возникновении которых исключительную роль играет фактор среды. Обычно это экстремальный средовой фактор, по отношению к действию которого организм не имеет средств защиты (ожоги, травмы, особо опасные инфекции). Генетические факторы в этом случае оказывают влияние на течение заболевания, влияют на ее исход.

По количеству затронутых мутациями генов выделяют моногенные и полигенные болезни. К категории полигенных болезней относят болезни с наследственным предрасположением, поскольку предрасположенность является многофакторной. Кроме генных болезней, существует большая

группа патологических состояний, основные проявления которых составляют множественные пороки развития и которые определяются отклонениями в содержании хромосомного материала — хромосомными или геномными мутациями.

По менделевским законам наследуют моногенные болезни, в связи с чем их можно подразделить согласно типу наследования на: аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и наследуемые сцепленно с половыми хромосомами. Полигенные болезни наследуются сложно. Для изучения их генетической предрасположенности применяют сложные методические подходы.

*Аутосомно-доминантный* тип наследования имеет место:

- 1) когда передача патологического признака (болезни) происходит из поколения в поколение (по меньшей мере через 3 поколения);
- 2) пропорция пораженных индивидов среди потомков больных составляет примерно 50%;
- 3) передача патологического признака осуществляется от отца к сыну;
- 4) нет преимущественного поражения одного или другого пола среди потомков в одной семье.

В этом случае больной индивид, имеющий больного родителя и вступающий в брак со здоровым человеком, имеет один шанс из двух иметь таких же пораженных детей. Его братья и сестры, достигшие критического для проявления болезни возраста и не заболевшие, могут считаться здоровыми как фено-, так и генотипически и, следовательно, не будут передавать болезнь своим потомкам. Эти правила касаются доминантных болезней с полной пенетрантностью. Неполная пенетрантность (проявляемость) гена является одним из наиболее важных факторов, меняющих показатели теоретического риска при аутосомно-доминантных заболеваниях. При этом частота появления болезни в семье и потомстве больных меньше ожидаемой.

*Аутосомно-рецессивное* наследование характеризуется следующими признаками:

- 1) родители больного фенотипически здоровы; гетерозиготность супругов выявляют только в том случае, если у них рождается пораженный ребенок;
- 2) риск заболевания для sibсов пораженного ребенка в таких браках составляет 25%; при этом лица мужского и женского пола поражаются одинаково;
- 3) дети больного индивида обычно бывают фенотипически здоровыми;
- 4) нередко родители больного ребенка являются родственниками.

Для заболеваний с *рецессивным X-сцепленным* типом наследования характерны следующие генеалогические данные:

- 1) больной отец может передать патологический ген только дочерям, но они фенотипически будут здоровы;
- 2) женщина-носительница передаст патологический ген 50% своих детей;
- 3) больной мужчина получает патологический ген только от матери, так как он локализован в X-хромосоме;
- 4) женщина-носительница может получить ген как от матери, так и от отца;
- 5) иногда случается, что женщина является гомозиготой, так как она получила патологический ген от обоих родителей; в этом случае она больна, все ее сыновья будут также больны, а все дочери будут гетерозиготными носительницами.

*Хромосомные болезни* могут быть обусловлены *полиплоидией* (увеличение диплоидного числа хромосом); *трисомией* (полисомией); *моносомией*. Трисомия или моносомия может быть полная, если имеется избыток или отсутствие всей хромосомы, и частичная, когда дисбаланс касается лишь части хромосомы. В последнем случае говорят о структурных хромосомных перестройках в противоположность численным, если дисбаланс идет по целой хромосоме.

Термином *«врожденные болезни»* именуют состояния, которые существуют уже при рождении ребенка. Они могут быть обусловлены наследственными и ненаследственными факторами. Термин *«семейные болезни»* говорит только о том, что заболевание встречается среди членов одной семьи.

**Распространенность наследственных болезней.** «Груз» наследственной патологии довольно значителен и в обобщенном виде составляет 6,2–8,3% по отношению ко всем новорожденным. При этом на долю генных болезней приходится примерно 0,5–1,5% среди живорожденных детей, хромосомных — 0,4–0,7%, болезней с существенным компонентом наследственной предрасположенности 3–3,5% (среди детей до 5 лет), несовместимость матери и плода — 0,4% и врожденные пороки развития 1,9–2,2%. Остается пока неизвестной частота генетических соматических нарушений [Бочков Н. П., 2001]. По расчетным данным, в России ежегодно рождается от 35 000 до 75 000 детей с наследственными болезнями, при этом в структуре наследственной патологии доля тяжелых форм составляет около 2%.

Начало XXI века ознаменовалось практически полной расшифровкой молекулярного строения генома человека. Этот прорыв в биологии закладывает глубокие предпосылки для развития молекулярной медицины, расширяет диагностические возможности медицинской практики.

В результате научных исследований генома человека к середине 2003 г. в мировой литературе было представлено описание 14 850 фенотипов, из них более 11 000 с установленным типом наследственной передачи (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X- и Y-сцепленный, митохондриальный). К настоящему времени картировано 8529 генов. Число наследственных болезней составляет более 4500. При этом на долю аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных приходится примерно по 1700 соответственно, X-сцепленных — более 300, Y-сцепленных — 4 и болезней с митохондриальным типом наследования — 22.

## ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

### Патогенез

Хромосомные болезни, как правило, представляют собой спорадические случаи в семье, возникшие в результате спонтанных мутаций в половых клетках одного из родителей. Лишь 3–5% являются формами, передающимися из поколения в поколение. Хромосомный дисбаланс нарушает нормальное физическое (соматическое) и психическое развитие организма. Нарушения развития имеют широкий спектр: от гибели зиготы на первых стадиях дробления до вполне совместимых с постнатальным существованием сравнительно небольших отклонений в физическом, психическом или половом статусе ребенка. Степень аномалий развития коррелирует со степенью хромосомных нарушений: чем больше хромосомного материала утрачено или приобретено, тем сильнее отклонение в развитии, тем раньше в онтогенезе оно проявляется. Нехватку генетического материала переносят тяжелее, чем его избыток.

### Клиническая картина

На основании клинической картины с большой вероятностью можно диагностировать следующие хромосомные синдромы: синдромы моносомий — 45,X (синдром Шерешевского—Тернера); синдромы трисомий: +8, +13 (синдром Патау), +18 (синдром Эдвардса), +21 (синдром Дауна), 47,XXY (синдром Клайнфельтера), трипло-X; синдромы частичных трисомий (дополнительный материал коротких или длинных плеч аутосом): 4p+, 9p+, 10p+, 10q+, 11q+, 11p+, 14q+; синдромы, обусловленные делециями: 4p- (синдром Вольфа—Хиршхорна), 5p- (синдром «крика кошки»), 11q-, 13q- (синдром Орбели), 18q-, 18p-, 21q-, 22q-. В дальнейшем изложении будут приведены общие данные и характеристика фенотипов некоторых из этих синдромов.

### Диагноз

Распознавание хромосомных болезней основано на комплексе клинических признаков, результатах цитогенетического анализа, дерматоглифиче-

ском методе. Исследование полового хроматина можно проводить, используя ядро клетки, которое находится в интерфазе. Для этого наиболее доступны клетки слизистой оболочки полости рта.

Для определения более тонких хромосомных аномалий стандартные цитогенетические методы могут дополняться техникой гибридизации ДНК *in situ*. При наличии соответствующих локус- или сегментспецифических зондов можно выяснить, какие сегменты хромосомы затронуты перестройкой, для обнаружения которой недостаточно уровня разрешения методов дифференциальной окраски хромосом. Методы анализа ПДРФ (полиморфизма длины рестрикционных фрагментов) иногда используют и в пренатальной диагностике для идентификации происхождения той или иной хромосомы, унаследованной плодом. Это может оказаться эффективным при беременностях, сопровождаемых риском X-сцепленных заболеваний, поскольку позволяет определить, является ли единственная X-хромосома плода мужского пола той самой, которая несет конкретную мутацию, заведомо имеющуюся в семье, как, например, в случаях мышечной дистрофии Дюшенна или гемофилии. Информативным может оказаться данный метод исследования и при заболеваниях с доминантным типом наследования, например, при хорее Гентингтона. Зондами, специфическими к Y-хромосоме, можно определять пол эмбриона или плода по клеткам, полученным биопсией ворсин хориона или амниоцентезом.

В ряде случаев возникает необходимость проведения анализа хромосом с целью нахождения повреждения генетического материала, вызванных внешними факторами (радиационное, химическое воздействия, вирус).

## Лечение

Специфических методов лечения хромосомных заболеваний в настоящее время нет.

## Синдромы трисомий

«Трисомными» называют организмы (или клетки), имеющие в наборе хромосом одну дополнительную хромосому. Трисомия является результатом нерасхождения хромосом. Хромосомы, которые в норме должны разделиться во время клеточного деления, в анафазе отходят к одному полюсу. Это может произойти во время митотического деления, но чаще наблюдается во время мейоза. Мейотическое нерасхождение было открыто Бриджесом (1916) у дрозофилы. На каждую гамету с одной добавочной хромосомой приходится другая, без одной хромосомы. После оплодотворения гаметой с нормальным набором хромосом зигота оказывается по одной из хромосом либо трисомной, либо моносомной. Соматическое нерас-

хождение в митотически делящихся клетках во время раннего развития может приводить как к мозаицизму с наличием нормальных клеток, так и быть причиной возникновения трисомиков и моносомиков.

## **Хромосомы 21 трисомии синдром**

Хромосомы 21 трисомии синдром (синдром Дауна) (+21). Частая форма слабоумия, комбинирующаяся с характерными соматическими признаками. Описан в 1866 г. J. Down. Популяционная частота — 1:700. 94% случаев представлены простой полной трисомией 21, транслокационная форма составляет 4%, мозаичная — 2%. У девочек и мальчиков патология встречается одинаково часто. У пожилых женщин дети с синдромом Дауна рождаются чаще, чем у молодых: риск рождения ребенка с синдромом Дауна в возрасте матери до 20 лет — 1:2325, в возрасте 45 лет и старше — 1:45.

### **Патогенез**

Чаще всего причиной нерасхождения хромосом в 21-й паре являются нарушения оогенеза. Лишь в 21–25% случаев возникновение трисомии связано с аномальным сперматогенезом. Предложена модель возникновения трисомии 21 в I мейотическом делении у матери. Согласно этой гипотезе, снижение уровня гормонов ведет к более медленному протеканию мейоза и уменьшению числа хиазм. Преждевременная терминализация хиазм способствует раннему разделению бивалентов, причем мелкие хромосомы, в частности 21, имеют высокий шанс разделиться раньше срока.

В патогенезе умственной отсталости при трисомии 21 первостепенное значение придается онтогенетической незрелости ЦНС, в частности, недостаточной миелинизации нервных волокон. В последние годы установлено важное значение производных фолиевой кислоты, которые участвуют в цикле монокарбоновых кислот и через них — в синтезе метилаз, необходимых для миелинизации нервных волокон и правильного функционирования ацетилхолинэстеразы в качестве нейромедиатора.

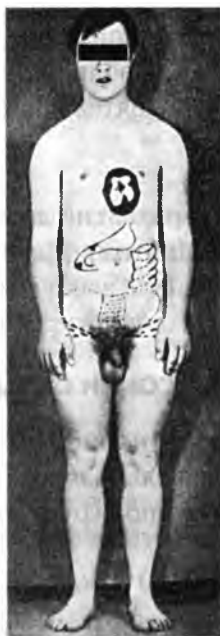
### **Клиническая картина**

Наиболее важными характеристиками синдрома являются следующие:

1. Это четко очерченное состояние, несмотря на значительную изменчивость отдельных признаков. У опытного клинициста диагноз редко вызывает сомнение. Несмотря на внешнюю узнаваемость синдрома, диагноз требует цитогенетического подтверждения.
2. Частота синдрома увеличивается с возрастом матери.
3. В большинстве случаев в семье регистрируют одного больного, в очень небольшом числе семей наблюдаются повторные случаи.

4. Монозиготные близнецы обычно конкордантны, в то время как большинство дизиготных близнецов дискордантны.
5. Мужчины с синдромом Дауна бесплодны, однако описано 17 женщин, у которых были дети (среди детей — нормальные, с синдромом Дауна, умственно отсталые без синдрома Дауна, мертворожденные).
6. Продолжительность жизни больных снижена: около 30% погибают в конце первого года жизни, 45% — в конце третьего года; предполагают дефект иммунной системы, фиксируют высокую частоту врожденных пороков сердца, отмечают более раннее старение, чем у здоровых людей.
7. Степень выраженности отдельных фенотипических характеристик синдрома изменчива (рис. 141), кстати, такая высокая изменчивость фенотипических проявлений характерна для всех хромосомных синдромов человека.

Задержка роста  
 Умственная отсталость  
 Плоский затылок  
 Диспластичные уши  
 Много «петель» на кончиках пальцев  
 Обезьянья складка на ладони  
 Средний осевой трирадиус  
 Одностороннее или двустороннее отсутствие одного ребра  
 Стеноз кишечника  
 Пупочная грыжа  
 Диспластичный таз  
 Гипотоничные мышцы  
 Широко отставленные большие пальцы



Широкое плоское лицо  
 Раскосые глаза  
 Эпикант  
 Короткий нос  
 Маленькое арковидное небо  
 Большой складчатый нос  
 Зубные аномалии  
 Короткие и широкие кисти  
 Клинодактилия  
 Врожденный порок сердца  
 Мегаколон

Рис. 141. Основные клинические симптомы болезни Дауна.

8. В 20 раз повышен риск смерти от острого лейкоза, причины этого неизвестны. Существуют три гипотезы: высокий риск анеуплоидии, связанный с митотическими нарушениями в стволовых клетках крови, сниженная резистентность к инфекции лейкозогенными вирусами и, как показывают экспериментальные данные, низкая эффективность системы репарации.

## Диагноз

Сочетание клинических симптомов или значительной части их с глухим голосом и плохо развитой речью, а самое главное, с врожденным слабумием делает диагноз синдрома Дауна несомненным. Дерматоглифика: двусторонняя поперечная складка на ладони, дистальное расположение осевого ладонного трирадиуса.

В период новорожденности надежными диагностическими признаками следует считать косые глазные щели, диспластичные ушные раковины, излишнюю кожу на затылке, плоский профиль лица, поперечную складку на ладони, мышечную гипотонию, отсутствие рефлекса Моро.

## Лечение

Специфического лечения нет. Рекомендуют использовать стимулирующие препараты: церебролизин, аминалон, глутаминовую кислоту, витамины группы В и др.

Большое значение придают воспитанию, занятиям с логопедом. Медико-педагогические и лечебные мероприятия позволяют адаптировать ряд больных к посильной трудовой деятельности.

## Прогноз

Умственное и физическое развитие детей протекает с задержкой (дебильность, имбецильность, идиотия). Некоторые больные могут учиться во вспомогательной школе.

## Хромосомы 13 трисомии синдром

Хромосомы 13 трисомии синдром (синдром Патау) (+13). Комплекс множественных, относительно переменных пороков развития при аутомсомной трисомии хромосомной группы Д (хромосомы 13–15). Описан в 1960 г. К. Patau.

Популяционная частота 1:7800 рождений, соотношение полов 1:1. В 75% случаев синдром возникает в результате нерасхождения хромосом в мейозе, транслокационная форма синдрома Патау встречается чаще, чем при синдроме Дауна (20%). Чаще всего в транслокацию с хромосомой 13 вовлекается хромосома 14. Средний возраст матерей, имеющих детей с трисомией 13, составляет 30 лет.

## Клиническая картина

Основные признаки и симптомы, присущие этому синдрому, представлены на рис.142.



Умственное и физическое недоразвитие

Колобома – микрофтальмия



Низко расположенные, деформированные уши (глухота)

Поперечная складка на ладонях

Дистальный аксиальный трирадиус

Дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородок

Праворасположенное сердце

Кистозные почки

Удвоение мочеточников

S-образная фибулярная дуга на подошвах в области большого пальца

Повышенная сегментация ядер полиморфноядерных нейтрофилов



Микроцефалия

Дефекты кожи и костей черепа

Арниэнцефалия

Гипотелоризм

Одно- или двусторонняя расщелина неба и губы

Полидактилия

Флексионные аномалии пальцев

Изменения ногтей

Гидронефроз и гидроуретер

Пупочная грыжа

Двурогая матка; матка, разделенная целиком или частично перегородкой

Крипторхизм

**Рис. 142.** Схематическое изображение важнейших диагностических критериев синдрома Патау [Hienz, 1971].

К числу наиболее доказательных симптомов синдрома относят микрофтальм, колобому, расщелину губы и неба, полидактилию. В 60% случаев отмечают микроцефалию. Лабораторные данные: высокая частота патологических полиморфноядерных нейтрофилов, персистенция гемоглобина Gower 2.

**Лечение** симптоматическое.

## Прогноз

Около 45% пробандов умирает в течение первого месяца, 70% — в первом полугодии, меньше 5% больных живут более 3 лет.

## Хромосомы 18 трисомии синдром

Хромосомы 18 трисомии синдром (синдром Эдвардса) (+18). Комплекс сравнительно вариабельных множественных пороков развития при аутомсомной трисомии хромосомной группы E (хромосомы 16–18). Описан в 1960 г. J. Edwards. Популяционная частота 1 : 5000 рождений. Соотношение полов у пробандов — M1 : Ж3. Причины преобладания патологии у девочек неясны. Высказано предположение о компенсаторном значении хромосомы X при трисомии 18-й хромосомы, что приводит к элиминации зигот

47,XY, +18 в эмбриогенезе. Синдром возникает в результате нерасхождения хромосом в гаметогенезе. Мозаицизм отмечают в 10% случаев. Распределение возраста матери с двумя пиками: 25–30 и 40–45 лет.

### Клиническая картина

Представлена на рис.143. Обращает на себя внимание ярко выраженный черепно-лицевой дисморфоз: череп долихоцефалической формы, выступающий затылок, межвисочное пространство уменьшено, лобные кости в области родничка запавшие. Переносье тонкое, выступающее, нос вздернут, глазные щели короткие, расположены горизонтально.

Умственное и физическое недоразвитие

Долихоцефалия с выступающим затылком

Кривошея

Дуги по меньшей мере на 3 или большем количестве пальцев

Отсутствие дистальной сгибательной складки ладони

Поперечная складка ладони

Изменения грудной клетки (короткая грудина)

Отсутствие одной пупочной артерии

Подковообразная абдукция в бедренных суставах

Мышечная гипертония

Пяточная стопа и наружная косолапость (ноги типа «качалки»)

Дорсальная флексия большого пальца стопы



Незаращенные швы и широкие роднички при рождении

Гипертелоризм

Высокие надглазные валики

Низко расположенные деформированные уши

Микро- и ретрогнатия

Флекссионные аномалии пальцев

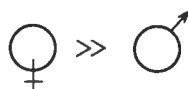
Открытый боталлов проток

Дефект межжелудочковой перегородки

Дивертикул Меккеля

Отсутствие больших половых губ (выступающие наружные гениталии)

Гидрамнион и маленькая плацента



**Рис.143.** Схематическое изображение важнейших диагностических критериев синдрома Эдвардса [Hienz, 1971].

**Лечение** симптоматическое.

### Прогноз

30% больных новорожденных умирают в первый месяц, 50% — на втором из-за врожденных дефектов, до 1 года доживают немногим более 10% больных.

В последующие годы, после открытия и описания синдромов Патау и Эдвардса, все попытки открыть новые синдромы аутомсомных трисомий среди новорожденных оказались безуспешными, на основании чего был

сделан вывод о том, что они летальны. Этот вывод был подтвержден исследованиями хромосом при спонтанных абортах: в клетках таких эмбрионов обнаруживали и другие варианты трисомий. Открытие трех новых синдромов — трисомии 8, 9 и 22 — последовало после разработки методов дифференциального окрашивания. Как и следовало ожидать, и эти хромосомные аномалии вызывают тяжелые и комплексные пороки развития.

## АНОМАЛИИ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ

### Хромосомы ХХУ синдром

Описан в 1942 г. Н. Kleinfelter с соавт. Встречается с частотой 1 на 500 новорожденных мальчиков. Кариотип больного состоит из 47 хромосом (47,ХХУ). Синдром имеет ряд вариантов:

- а) классический синдром Клайнфельтера (47,ХХУ);
- б) цитогенетические варианты (48,ХХХУ; 49,ХХХХУ; 50,ХХХХХУ; 48,ХХУУ; 49,ХХХУУ; 50,ХХХХУУ), в том числе мозаицизм по половым хромосомам с наличием в одной из клеточных линий двух и более Х-хромосом плюс одна или две У-хромосомы (46,ХУ/47,ХХУ; 46,ХУ/48,ХХУУ; 45,Х/46,ХУ/47,ХХУ и др.);
- в) ложный синдром Клайнфельтера (фенотипические нарушения и изменения гонад, типичные для синдрома Клайнфельтера у лиц с нормальным кариотипом 46,ХУ или врожденное отсутствие герминативных клеток — синдром дель Кастильо). Подробное описание см. в главе 17.

### Хромосомы Х моносомии синдром

Хромосомы Х моносомии синдром (Turner syndrome, синдром Шерешевского—Тернера). Популяционная частота 2 : 10 000, соотношение полов М0:Ж1. У новорожденных девочек заболевание встречается с частотой 1:2500—3300. Среди абортированных зародышей Х-моносомию обнаруживают у 1,7—20%. В 1959 г. было установлено, что кариотип у больных с данным синдромом содержит 45 хромосом (45,Х).

Однако дальнейшие исследования показали, что синдром может быть обусловлен не только полным отсутствием Х-хромосомы, но и морфологическими изменениями второй половой хромосомы (делеция коротких или длинных плеч, кольцевая хромосома), различными типами мозаичных кариотипов (45,Х/46,ХХ; 45,Х/46,ХУ; 45,Х/47,ХХХ и др.). Подробное описание см. в главе 17.

## Синдром трисомии X

Синдром трисомии X (47,XXX). Характеризуется наличием в кариотипе более чем двух X-хромосом. В настоящее время имеются описания *тетра-* и *пентасомий* X. Трисомия по X-хромосоме возникает в результате нерасхождения половых хромосом в мейозе или при первом делении зиготы.

**Клиническая картина.** Синдрому полисомии X присущ значительный клинический полиморфизм (олигофрения, задержка умственного развития, мужской тип телосложения, врожденные аномалии развития разной степени выраженности, нарушение функции яичников).

**Диагноз.** В интерфазных ядрах соскоба эпителия со слизистой оболочки полости рта обнаруживают два и более телец полового хроматина. Диагноз верифицируют при исследовании кариотипа.

**Лечение** симптоматическое.

## Синдром 47,XYU

Возникает в результате нерасхождения Y-хромосомы в сперматогенезе. Причина этого явления неясна. В настоящее время описаны индивидуумы с кариотипом 48,XYUY и 49,XYUYU.

**Клиническая картина.** Синдром 47,XYU может иметь следующие клинические варианты:

- а) высокий рост, нормальный интеллект, отсутствие соматических аномалий, нормальная половая дифференцировка;
- б) высокий рост, умственная отсталость, нарушения поведения (сексуальная психопатия), отсутствие соматических аномалий, нормальная половая дифференцировка;
- в) высокий рост, нормальный интеллект или легкая умственная отсталость, отсутствие нарушений поведения, отсутствие соматических аномалий, гипогонадизм, крипторхизм и другие нарушения половой дифференцировки;
- г) высокий рост, нормальный интеллект или умственная отсталость, отсутствие нарушений поведения, различные соматические аномалии, дисплазии гениталий.

**Диагноз.** Наличие избыточной Y-хромосомы может протекать бессимптомно, также как и при лишней X-хромосоме. Диагностика в этом случае возможна лишь путем определения Y-хроматина и исследования кариотипа больного.

**Лечение** симптоматическое.

## Хромосомы фрагильной (ломкой) X синдром

Хромосомы фрагильной (ломкой) X синдром (синдром Мартина—Белла).

Это заболевание встречается в среднем у одного из 1200 мужчин и, возможно, 1 из 800 женщин. Это самая распространенная причина умственной отсталости, и по распространенности среди различных форм умственной отсталости она уступает только синдрому Дауна. Данное заболевание относят к моногенным, но закономерности наследования этой болезни необычны для X-сцепленного признака.

В значительном числе случаев, от 20 до 40%, умственная отсталость у мальчиков передавалась от матери-носителя поврежденной X-хромосомы. В этих 20–40% мать-носитель получила свою поврежденную хромосому не от матери, как обычно, а от вполне внешне здорового отца. Вторая странность этой болезни — так называемый парадокс Шермана — заключается в различной степени пенетрантности мутации синдрома ломкости X-хромосомы в зависимости от места носителя в родословной. Наконец, существует третья странность. Среди женщин-носителей мутантной хромосомы примерно треть оказывается в различной степени пораженной заболеванием, и, вдобавок, дети таких пораженных женщин с большей вероятностью оказываются больными, чем дети интеллектуально нормальных женщин-носителей. Эти больные женщины получают свою поврежденную X-хромосому от матери, а не от отца. В целом, получается так, что дочери нормальных мужчин-передатчиков с большей вероятностью имеют больных детей, чем матери нормальных мужчин-передатчиков. Здоровые мужчины-передатчики передают свою поврежденную X-хромосому дочерям, которые становятся носителями, но здоровы, а вот сыновья этих дочерей оказываются с высокой вероятностью больными (парадокс Шермана).

В определенных условиях культивирования клеток, полученных от пациентов с такими симптомами, на дистальном (удаленном от центромеры) конце длинного плеча X-хромосомы (Xq28) отделялся фрагмент от ее основной части. Поэтому болезнь и была названа синдромом ломкости X-хромосомы. Этот сайт на хромосоме называют *FraXA* от англ. fragile. Такого рода поведение различных хромосом достаточно хорошо известно, хотя причины его неясны. Все подобные сайты так и называются fragile, а тот, о котором идет речь, еще и XA, потому что он расположен на X-хромосоме, но там есть еще и другие хрупкие сайты. Наблюдать этот цитогенетический эффект трудно.

В связи с этим был весьма понятен интерес к клонированию гена. Физическое выделение гена, ответственного за данную патологию, было осуществлено благодаря координированным усилиям множества групп. Им ока-

зался ген FMR1. Было также установлено, что в развитии заболевания играет определяющую роль эффект так называемой динамической мутации. Относительно недавно был выявлен новый класс так называемых динамических мутаций, или мутаций экспансии, связанных с нестабильностью числа тринуклеотидных повторов в функционально значимых частях генов. Болезнь развивается лишь тогда, когда число повторов в этих сайтах превосходит определенный критический уровень. Наследование таких мутаций отличается от классического менделевского типа. Для них характерны: различная пенетрантность в сочетании с неполным доминированием; геномный импринтинг (различия фенотипических проявлений в зависимости от того, получена мутация от матери или от отца) и феномен антиципации — нарастание тяжести проявления заболевания в последующих поколениях. Этот тип мутаций пока найден только у человека и не зарегистрирован ни у одного вида млекопитающих или других хорошо изученных организмов.

Классическим примером мутаций экспансии является синдром ломкой X-хромосомы (FraXA), обусловленной присутствием удлинённых CGG-повторов в 5'-нетранслируемой регуляторной области FMR 1-гена (Xq27.3). В дальнейшем аналогичные динамические мутации были описаны и при 7 других наследственных заболеваниях, контролируемых генами, расположенными на разных хромосомах.

Причиной повреждающего действия одних «динамических» мутаций является блок генной экспрессии, то есть потеря функции (loss-of-function mutation), тогда как другие мутации того же типа, связанные с нейродегенеративными заболеваниями, ведут к появлению белковых продуктов с аномальными функциями (мутации типа gain-of-function). Для каждой болезни «экспансии» разработан свой вариант диагностики, основанный на полимеразной цепной реакции.

### **Клинические проявления**

Основные признаки: умственная отсталость (обычно выраженная) в сочетании с другими психическими, невротическими и речевыми нарушениями, аномалии лица (удлинённое лицо, высокий, выступающий лоб, выступающие надбровные дуги, крупные выступающие ушные раковины, большой подбородок, другие аномалии), гиперплазия яичек (у взрослых пациентов выраженный макроорхизм); возможные дополнительные признаки: гиперпластичная растяжимая кожа, долихоцефалия, макроцефалия, гипермобильность суставов, сколиоз, кифоз и др. Полная клиническая картина заболевания обнаруживается у лиц мужского пола.

**Лечение** симптоматическое.

## ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

В основе **наследственных болезней обмена веществ** лежат генетически детерминированные нарушения ферментов, наступившие в результате генных мутаций. При этом происходит синтезирование белка с измененной структурой и нарушенными каталитическими свойствами или синтез нестойкого и быстро распадающегося структурного белка, или же подавление и полное прекращение синтеза ферментного белка. Эти наследственные болезни обмена получили название *ферментопатий*.

При ферментопатиях клинический диагноз нужно подтвердить и дифференцировать молекулярно-генетическими и биохимическими методами. Важным методом диагностики ферментопатий является исследование ферментативной активности клеток (что предопределяет необходимость биопсии тканей). Наследственные нарушения метаболизма почти всегда сопровождаются изменением содержания метаболитов не только в тканях, но и в биологических жидкостях.

Наиболее значительным вкладом в практику медицинской генетики последнего десятилетия можно считать внедрение биохимических методов в пренатальную диагностику наследственных болезней обмена. Не меньшее значение имеет и создание скринирующих программ выявления наследственных дефектов метаболизма у новорожденных.

Одним из основных признаков моногенных болезней, обусловленных постоянным действием этиологического фактора (генная мутация), является хронический прогрессивный характер течения болезни. Для всех моногенных болезней характерны также такие явления, как генетическая гетерогенность и клинический полиморфизм.

В основу их *классификации* могут быть положены различные принципы. Во-первых, их можно классифицировать по типу передачи патологического признака. Подавляющее большинство всех видов наследственных болезней обмена наследуют по рецессивному (аутосомному или сцепленному с X-хромосомой) типу. Доминантное наследование встречается значительно реже.

В основе клинической классификации моногенных болезней лежат органичный и системный принципы (наследственные болезни нервно-мышечные, печеночные, лизосомальные, эндокринные и др.).

Если систематизировать моногенные болезни по этиологическому принципу, то можно выделить болезни с выясненным первичным биохимическим дефектом и болезни с невыясненным биохимическим дефектом. В зависимости от преимущественного поражения того или иного вида обмена можно выделить следующие группы заболеваний: наследственные

дефекты обмена углеводов, наследственные дефекты обмена аминокислот, наследственные дефекты обмена липидов, наследственные дефекты обмена витаминов, гормонов, пуринов и пиримидинов, наследственные дефекты ферментов эритроцитов, дефекты циркулирующих белков (гемоглобинопатии), наследственные дефекты структурных белков.

Несмотря на значительное многообразие клинических проявлений наследственных болезней обмена, можно выделить такие общие признаки, которые позволяют предполагать наличие метаболического нарушения у ребенка для целенаправленного биохимического обследования. По Д. А. Аппельгату и сотр. (1989), к таким признакам могут быть отнесены: задержка умственного развития; атетозы, атаксия; судорожный синдром; повторные коматозные состояния; рецидивы кетоацидоза; специфический запах мочи, тела; миопатии; аномалии скелета; изменения волос и кожи; катаракта; увеличение размеров печени и селезенки; синдром мальабсорбции; необъяснимые случаи смерти сибсов.

## **НАРУШЕНИЯ В МЕТАБОЛИЗМЕ АМИНОКИСЛОТ**

Наследственные болезни обмена аминокислот занимают особое место в огромном спектре генетически обусловленной патологии детского возраста. Большинство наследственных болезней обмена аминокислот после более или менее продолжительного бессимптомного периода почти неизменно приводят к тяжелым нарушениям психомоторного, а нередко и физического развития детей. Ведущая роль в диагностике наследственных аминокислородопатий принадлежит весьма сложным биохимическим и энзиматическим методам исследования, доступным отдельным специализированным центрам. Специальному лабораторному обследованию подлежат дети, в клинической картине которых на первый план выступают:

- сочетание умственной отсталости с патологией зрения;
- сочетание умственной отсталости с судорожным синдромом;
- наличие измененного запаха или цвета мочи;
- сочетание поражения печени и центральной нервной системы;
- сочетание умственной отсталости с поражением кожи.

В настоящее время выделяют 4 типа аномалий обмена аминокислот:

1. Наследственные нарушения обмена аминокислот, сопровождающиеся повышением их концентрации в крови и моче (фенилкетонурия и ее варианты, гистидинемия, триптофанурия, гиперлизинемия, гипер-



тирозинемия и др.). У больных детей при обследовании обнаруживаются увеличение содержания аминокислоты в крови и моче.

2. Наследственные нарушения обмена аминокислот, сопровождающиеся повышением их выделения с мочой без изменения содержания в крови (гомоцистинурия, цистатионинурия и др.). В этой группе заболеваний вследствие нарушения обратного всасывания в почках не происходит значительного увеличения в сыворотке крови концентрации аминокислот, метаболизм которых блокирован.
3. Наследственные нарушения систем транспорта аминокислот. К этой группе относят заболевания, развитие которых обусловлено снижением реабсорбции определенных аминокислот в почках и кишечнике (цистинурия, гиперглицинурия и др.).
4. Вторичные гипераминоацидурии, возникающие чаще всего как результат вторичных тубулярных нарушений.

Приводим характеристику некоторых из аминокислородопатий.

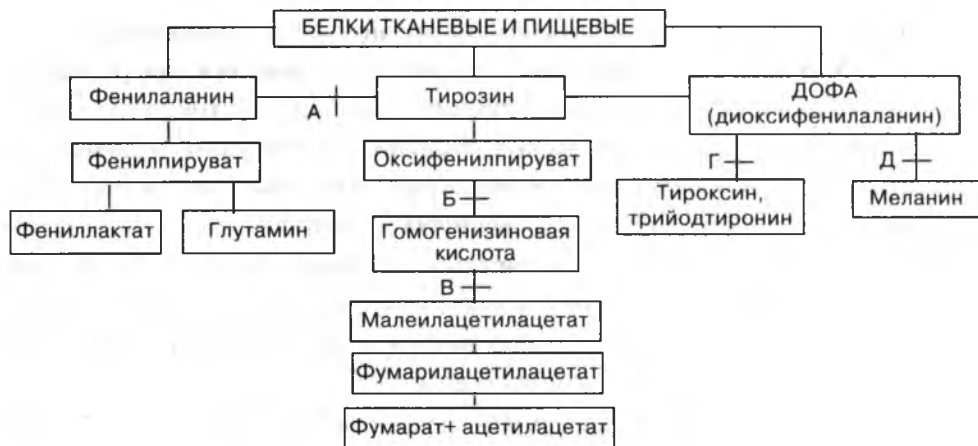
### **Фенилкетонурия (ФКУ, фенилпировиноградная олигофрения)**

Наследственное заболевание, связанное с нарушением аминокислотного метаболизма и приводящее к поражению главным образом ЦНС. Классическая фенилкетонурия была описана А. Феллингом в 1934 г. Частота ФКУ среди новорожденных от 1 : 4560 (Ирландия) до 1 : 100 000 (Япония). В северных европейских странах частота ФКУ — 1 : 10 000, в России — 1 : 8–10 000 новорожденных. Болезнь почти не встречается среди евреев-ашкенази и негров.

Заболевание диагностируют почти одинаково часто у девочек и мальчиков, но у девочек несколько чаще. Больные дети нередко рождаются от здоровых родителей, которые являются гетерозиготными носителями мутантного гена. Родственные браки резко повышают возможность появления больного ребенка, гомозиготного по мутации в гене ФКУ.

### **Патогенез**

*Фенилкетонурия I* — (классификация дана по McKusick, 1988) — это заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное мутациями гена PAH, локализующегося в длинном плече 12-й хромосомы (12q24.1). В основе болезни лежит дефицит фермента фенилаланин-4-гидроксилаза, обеспечивающего превращение фенилаланина в тирозин (рис. 144).



**Рис. 144.** Схема метаболизма фенилаланина и тирозина (по Харрису).

А — фенилкетонурия классическая (I); Б — тирозиноз (недостаточность оксидазы параоксифенилпировиноградной кислоты); В — алкаптонурия (недостаточность оксидазы гомогенизиновой кислоты); Г — кретинизм (недостаточность дегалогеназы); Д — альбинизм (недостаток тирозиназы).

В результате метаболического блока происходит значительное накопление в тканях и жидкостях организма больного фенилаланина и таких его производных, как фенилпировиноградная, фенилмолочная, фенилуксусная кислоты, фенилэтиламин, фенилацетилглутамин и др.

По мнению различных авторов, в патогенезе ФКУ имеют значение следующие обстоятельства: прямое токсическое действие на центральную нервную систему фенилаланина и его дериватов, нарушения в обмене белков, липо- и гликопротеидов, расстройства транспорта аминокислот, нарушения метаболизма гормонов, а также перинатальные факторы. В последнее время все большее значение в патогенезе ФКУ придают нарушениям обмена моноаминовых нейромедиаторов (катехоламинов и серотонина). Определенное значение в генезе церебральных расстройств могут играть нарушения функции печени. У больных ФКУ не выявляют клинических признаков гипотиреоза, однако некоторые морфологические изменения в мозге (нарушения миелинизации) напоминают таковые при тиреоидной недостаточности (тиреоидные гормоны являются производными тирозина).

*Фенилкетонурия II* была описана И. Смитом в 1974 г. Заболевание наследуют по аутосомно-рецессивному типу. Генный дефект локализуется в коротком плече 4-й хромосомы, участке 4p15.3 [Brown R., Dahl H., 1987].

Частота заболевания составляет 1 : 100 000 новорожденных. При этом состоянии в 1975 г. был обнаружен дефицит дигидроптеридинредуктазы.

В результате недостаточности дигидроптеридинредуктазы нарушается восстановление активной формы тетрагидробиоптерина, участвующего в качестве кофактора в гидроксировании фенилаланина, тирозина и триптофана. Вследствие этого образуются метаболические блоки на путях превращения фенилаланина в тирозин, а также образования предшественников нейромедиаторов катехоламинового и серотонинового рядов. Существенным для патогенеза заболевания является снижение уровня фолатов в сыворотке крови, эритроцитах, спинномозговой жидкости. Это объясняется тесной взаимосвязью обмена фолатов и биоптерина.

*Фенилкетонурия III.* Этот вариант болезни был описан впервые С. Кауфманом и соавт. в 1978 г. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и связано с недостаточностью 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы, участвующей в процессе синтеза тетрагидробиоптерина из дигидронеоптерин трифосфата. Ключевую роль в патогенезе играет дефицит тетрагидробиоптерина. Частота болезни составляет 1 : 30 000 новорожденных. В последние годы стали известны другие формы атипичной ФКУ, связанные с дефицитом тетрагидробиоптерина.

### **Клиническая картина**

При рождении и в первые недели жизни большинство детей выглядят совершенно нормально. Симптомы болезни появляются обычно в возрасте 2–6 мес в виде вялости, отсутствия интереса к окружающему, иногда отмечают повышенную раздражительность, беспокойство, рвоту, экзематозные изменения кожи, судороги. Отставание в развитии ребенка выявляют во втором полугодии жизни. Отчетливо формируется задержка статикомоторного и психоречевого развития. Приблизительно у 60% больных отмечают идиотию и только у менее чем 10% имеется слабовыраженная степень олигофрении. Описаны отдельные больные с нормальным интеллектом, что, возможно, связано с генетической и клинической неоднородностью аномалий обмена фенилаланина.

Физическое развитие нарушено в меньшей степени, рост обычно нормальный, но может быть и снижен. Отмечают некоторое уменьшение размеров черепа, позднее прорезывание зубов, иногда аномалии скелета и внутренних органов. Дети с запозданием начинают сидеть, ходить. В дальнейшем поза больного и походка очень своеобразны. Такие дети стоят, широко расставив ноги, согнутые в коленях и тазобедренных суставах, опустив плечи и голову. При ходьбе делают маленькие шаги и покачиваются. Больные сидят обычно в «положении портного» — поджав ноги, что связано с мышечной гипертонией.

У большинства больных детей светлые волосы, голубые глаза, кожа почти полностью лишена пигмента. Характерен «мышинный» запах, который объясняется выделением с мочой фенилацетата. У части больных бывают эпилептические припадки, которые с возрастом исчезают. Электроэнцефалограмма в таких случаях имеет типичные пики. Наблюдают и другие неврологические расстройства: атаксию, гиперкинезы, тремор, мышечные судороги и дрожание. Сухожильные рефлексы, как правило, повышены, иногда отмечают положительный симптом Бабинского. Дермографизм резко усилен, выражены потливость и акроцианоз.

Изменения кожи объясняют повышенной чувствительностью к солнечным лучам и травмам. Нередко отмечают тяжелую экзему, дерматит, иногда папулезную сыпь. Нарушения функции внутренних органов не типичны, если нет врожденных пороков. Артериальное давление часто снижено. У многих больных нарушена деятельность сфинктеров, отмечают тенденцию к запору.

Выявлена определенная зависимость между степенью активности фермента и особенностями клинической картины заболевания. Так, при полном отсутствии ферментативной активности у больных обнаруживают черты типичной (классической) формы ФКУ. При частичном снижении активности фермента клинические проявления полиморфны, что выражается разной степенью задержки развития, церебральных повреждений и разной переносимостью фенилаланина пищи. В эту группу входят также пациенты без каких-либо существенных неврологических расстройств, и их состояние расценивают как гиперфенилаланинемию без ФКУ (остаточная активность фермента при этом обычно более 10%).

В *клинической картине ФКУ II* преобладает тяжелая умственная отсталость, судороги, признаки повышенной возбудимости, сухожильная гиперрефлексия, мышечная дистония, спастический тетрапарез. Течение болезни прогрессирующее и нередко приводит к смерти в возрасте 2–3 лет.

*Клиническая картина ФКУ III* напоминает ФКУ II и включает тяжелую умственную отсталость, микроцефалию, спастический тетрапарез.

## Диагноз

Основывают на характерной клинической картине, повышении уровня фенилаланина и его производных в крови, спинномозговой жидкости и моче. Наиболее простой и доступной пробой на ФКУ является качественное определение фенилпировиноградной кислоты в моче — реакция Феллинга. К 2–5 мл свежей мочи добавляют 0,5–1 мл 10% раствора хлорида железа и несколько капель 5% раствора хлористоводородной кислоты. Пробу считают положительной при выявлении зеленого окрашивания. Следует помнить, что проба иногда может быть положительной и у здоро-

вых детей в возрасте до 5 нед, а также при некоторых других заболеваниях (гистидинемия, алкаптонурия, тирозиноз и др.).

Подтверждение диагноза ФКУ энзиматическим исследованием затруднено, так как фенилаланин-4-гидроксилаза в основном содержится в гепатоцитах. Ее активность при классической ФКУ не превышает 1%.

В настоящее время разработаны и внедряются молекулярно-генетические методы диагностики генного дефекта при ФКУ. Объектом исследования служат лимфоциты, амниоциты или клетки хориона. Метод позволяет осуществлять выявление гетерозиготного носительства и пренатальную диагностику.

В последние годы в нашей стране разворачивается внедрение массового скрининга новорожденных на ФКУ. Кровь на обследование на ФКУ у новорожденных берут только на 4–5-й день жизни у доношенного ребенка и на 7-й день — у недоношенного. Для исследования используют капиллярную кровь, забор ее осуществляют через 1 ч после кормления. Каплей крови пропитывают специальный бумажный бланк, который в последующем подвергается исследованию в лаборатории медико-генетического центра. При концентрации фенилаланина в образце крови более 2,2 мг% ребенка вызывают в Центр для осмотра и проведения повторного анализа крови.

Иногда первый анализ крови на содержание фенилаланина не выявляет высоких показателей, но несколько превышает норму (4–5 мг%). В этих случаях необходим неоднократный контроль за уровнем фенилаланина в крови в течение первого месяца жизни. В крови больного ребенка содержание фенилаланина достигает 20–30 мг%, а иногда и выше (коэффициент перевода мг/100 мл в мкмоль/л — 60,5; обратно — 0,0165).

## Лечение

Профилактика тяжелых последствий ФКУ возможна при условии ранней диагностики и своевременно организованной последовательной диетотерапии (с первых дней жизни), которая является в настоящее время единственным методом лечения данной патологии. Специфическую диету при ФКУ проводят длительно (не менее 10 лет).

Рацион больного ребенка строят по принципу резкого ограничения фенилаланина, содержащегося в пище. С этой целью исключают из диеты продукты с высоким содержанием белка (мясо, рыба, колбасы, яйца, творог, хлебобулочные изделия, крупы, бобовые, орехи, шоколад и др.). Молоко, овощи, фрукты вводят в диету на основании подсчета содержащегося в них фенилаланина (известно, что 1 г белка содержит приблизительно 50 мг фенилаланина).

Так как фенилаланин является незаменимой аминокислотой, минимальная потребность в ней должна быть удовлетворена для обеспечения

нормального роста и развития ребенка. Допустимое суточное количество фенилаланина на первом году колеблется от 60 мг/кг массы тела (с первых дней до 2 мес) до 45–40 мг/кг массы тела (от 6 мес до 1 года).

В качестве основного источника белка в лечебном рационе детей с ФКУ широко используют специализированные продукты отечественного и зарубежного производства — гидролизаты белка или смеси аминокислот, частично или полностью лишенные фенилаланина. Для больных детей первого года жизни предназначены: «Афенилак» (Россия), «Лофеналак» (США), «Аналог-ХР» (Англия). Эти лечебные продукты приближены по составу к грудному молоку, сбалансированы по всем пищевым компонентам. Продукты для детей старше 1 года: «Тетрафен» (Россия), «Фенил-фри» (США), «Максамаид-ХР», «Максамум-ХР» (Англия) содержат белковый компонент, минеральные вещества, витамины, иногда углеводы. Смесь «Максамум-ХР» рекомендуют для детей старше 6–8 лет, а также для беременных женщин, больных ФКУ.

Питание больным ФКУ детям назначают в зависимости от возраста и массы тела ребенка. При определении необходимого химического состава суточного рациона ребенка ориентируются на физиологические возрастные потребности детей в пищевых ингредиентах и калориях.

Белок за счет естественных продуктов в диете рассчитывают исходя из допустимых суточных количеств фенилаланина. При этом он составляет в рационе 20–22% от возрастной физиологической нормы белка. Недостающее количество белка восполняют за счет одного из указанных выше специализированных продуктов.

Главным источником жиров для больных ФКУ является растительное, сливочное, топленое масло. Содержание жира в диете больных должно находиться в пределах, обеспечивающих 30–35% общей калорийности пищи.

Углеводный компонент диеты корректируют включением в рацион ребенка различных овощей, фруктов, соков, сахара, а также крахмалсодержащих продуктов. Общее количество углеводов в рационе больного должно обеспечивать 50–60% общей калорийности.

Основным источником минеральных веществ и витаминов являются специальные лечебные продукты.

Смеси аминокислот или гидролизаты белка вводят в рацион ребенка постепенно. Начальные дозы составляют  $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{5}$  от суточного количества препарата. В течение первой недели количество гидролизата белка повышают и доводят до полной дозы. Одновременно в рационе уменьшают долю белка естественных продуктов. Детям первого года жизни гидролизат белка более рационально добавлять в каждый прием пищи. Детям в возрасте старше 1 года его дают два раза в день — утром и в полдник с различными соками или сладким чаем.

Специфический вкус и запах указанных продуктов может приводить к снижению аппетита у детей, появлению тошноты, рвоты, а у отдельных детей — к отказу от пищи и диспепсии. В этих случаях, а также в остром периоде интеркуррентных заболеваний рекомендуют уменьшить дозу или полностью исключить смесь из диеты на 1–3 дня.

Рацион ребенка на первом году жизни расширяют, назначая с 3 мес фруктовые и ягодные соки, с 3,5 мес вводят фруктовое пюре. В 4–4,5 мес вводят первый прикорм в виде овощного пюре или плодовоовощных консервов без добавления молока. В 5 мес дети начинают получать кашу из протертого саго или безбелковой крупки и кисели. С 6–7 мес в питание ребенка вводят муссы, которые готовят с использованием амилопектинового набухающего крахмала и фруктового сока.

Набор продуктов, характер блюд для детей после 1 года значительно отличаются от диеты здоровых детей. В рационе преобладают овощи и фрукты. Используются специальные безбелковые продукты: безбелковые макаронные изделия, саго, крупка сагозаменителя, безбелковый хлеб и кондитерские изделия (кекс), специальные безбелковые крупы, крахмал кукурузный, крахмал набухающий амилопектиновый. Возможно использование растительного маргарина, сметаны. Из сладостей, кроме сахара, разрешают мед, варенье, джем.

Диетическое лечение больных ФКУ детей следует проводить под строгим контролем содержания фенилаланина в сыворотке крови. Этот показатель является главным критерием оценки эффективности лечения и должен находиться в средних пределах 3–6 мг%. В тех случаях, когда уровень фенилаланина в сыворотке крови падает ниже 2 мг% или превышает 8 мг%, необходимо проводить соответствующую коррекцию белка в рационе больного.

Контрольные исследования содержания фенилаланина в сыворотке крови проводят в начале лечения — один раз в неделю, по достижении рекомендуемых показателей — ежемесячно в течение всего первого года жизни. У детей старше одного года при стабильных показателях исследования по определению уровня фенилаланина можно проводить один раз в 2–3 мес.

Отмену диетического лечения следует начинать не ранее десятилетнего возраста. Расширение лечебного рациона проводят постепенно. Полную отмену гидролизата белка осуществляют обычно в течение 5–6 нед. Концентрация фенилаланина в сыворотке крови после отмены не должна превышать 16 мг%.

Все больные ФКУ дети должны находиться под постоянным наблюдением педиатра и психоневролога для осуществления строгого контроля за умственным и физическим развитием ребенка.

В комплекс лечебно-оздоровительных мероприятий, направленных на оптимальное развитие детей с ФКУ, входит медикаментозное лечение (препараты кальция, фосфора, железа; витаминотерапия, особенно группы В; препараты промедиаторного действия — наком, мадопар в сочетании с ноотропилом; ноотропные средства — церебролизин, аминалон, гаммалон, энцефабол; препараты, улучшающие тканевый обмен — АТФ, фосфаден, рибоксин, цитохром С; препараты, усиливающие сосудистую микроциркуляцию — трентал, теоникол); лечебная физкультура (общий массаж, лечебная гимнастика); специализированные педагогические мероприятия.

Для девочек, больных ФКУ, вопрос о продолжительности диетотерапии и ее расширении имеют особое значение, так как в дальнейшем, при желании иметь ребенка, им рекомендуют соблюдать элементную диету до наступления беременности и в течение всей беременности. Это значительно снижает риск рождения неполноценного ребенка у матери, больной ФКУ.

**Прогноз** в отношении умственного развития во многом зависит от сроков начала лечения и медико-педагогической реабилитации. При ФКУ II и III типа диетическое лечение оказывается неэффективным.

## Гистидинемия

Описана Х. Гадими и соавт. в 1961 г. В основе заболевания лежат нарушения метаболизма гистидина (для детей раннего возраста он является незаменимой аминокислотой) в результате дефицита фермента гистидидазы (дезаминаза L-гистидина). Энзим гистидидазы катализирует первую ступень катаболизма гистидина, переводя его в уроганиновую кислоту. Фермент в организме находится в основном в печени и в роговом слое кожи. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Частота этой патологии колеблется от 1 : 10 000 до 1 : 110 000.

## Патогенез

Вследствие недостаточности или отсутствия фермента происходит накопление гистидина и его производных (имидазолпировиноградная, имидазолуксусная, имидазолмолочная кислоты), что приводит к токсическому воздействию на ЦНС.

Выделяют следующие генетические варианты гистидинемии: с дефицитом фермента в печени и коже (типичная форма); с дефицитом фермента в печени, но нормальной его активностью в коже, при этом сохраненная активность гистидидазы может частично компенсировать дефект на уровне печени; промежуточная форма с неполным блоком, вызванным снижением активности гистидидазы в результате мутации гена-регулятора или изменения



строения энзима, что делает его менее активным; сочетание с гипераланинемией как следствие двойного дефекта гистидазы и фермента, участвующего в обмене аланина; гистидинемия, наследуемая по аутосомно-доминантному типу.

### **Клиническая картина**

Сроки манифестации заболевания различны: от первых дней жизни до 16-летнего возраста. Гистидинемия отличается большой вариабельностью клинических проявлений — от тяжелой умственной отсталости, выраженной неврологической симптоматики до полного отсутствия симптомов. Среди первых признаков заболевания отмечают нарушения раннего развития, появление судорог, потерю навыков и интереса к окружающему. Интеллектуальное развитие детей с гистидинемией варьирует от нормального (примерно у половины) до тяжелой умственной отсталости. Из особенностей психики отмечают эмоциональную лабильность, агрессивность, нарушения поведения и внимания. Нарушения речи — один из наиболее частых симптомов заболевания — встречается у половины больных, в том числе у детей с нормальным интеллектом. Обращают на себя внимание особенности пигментного обмена: русые волосы и голубые глаза у детей с гистидинемией встречаются в 2 раза чаще, чем темные. Последний признак клинически напоминает фенилкетонурию, с которой следует проводить дифференциальный диагноз.

### **Диагноз**

Базируют на повышенном уровне гистидина в сыворотке крови (концентрация его в норме у детей первого месяца жизни 0,98 мг/100 мл, в возрасте 2–6 мес — 1,49–2,12 мг/100 мл). Диагноз подтверждают путем проведения пероральной нагрузки гистидином из расчета 100 мг хлорида L-гистидина на 1 кг массы тела ребенка. Гистидин дают утром натощак в смеси с фруктовым соком. Уровень гистидина в крови определяют до нагрузки, затем через 1, 2, 4, 6 и 24 ч после нее, в суточной моче — до и после нагрузки. Иногда исследуют активность гистидазы в роговом слое кожи или в пунктате печени. Для пренатальной диагностики болезни предложено определение активности гистидазы в культуре клеток амниотической жидкости.

### **Лечение**

Ограничение поступления с пищей гистидина и назначение диеты, наиболее адекватной особенностям патологического процесса. Минимальная потребность детей в этой аминокислоте составляет 16–34 мг/кг массы в сутки.

Наилучшим продуктом для вскармливания детей, больных гистидинемией, на первом году жизни является женское молоко. Могут быть также использованы адаптированные смеси, кобылье и соевое молоко. Дополнительно в рацион в те же сроки, что и у здоровых детей, вводят соки и фруктовое пюре. В качестве первого прикорма рекомендуют овощное пюре. Во втором полугодии животные продукты следует давать в ограниченных количествах, в пределах возможного содержания гистидина в диете, о чем судят на основании биохимического контроля за его уровнем в крови и моче.

Из суточного рациона следует исключить или использовать в небольшом количестве продукты, богатые гистидином (говядина, куриное мясо, яйца, молоко коровье, творог, сыр, горох, ячмень, рожь, мука пшеничная, рис).

Диетотерапия весьма эффективна в терапии судорожного синдрома, однако низка эффективность профилактики и лечения таким образом интеллектуальных и речевых расстройств.

Медикаментозное лечение носит симптоматический характер.

## **Нарушения обмена триптофана**

Среди заболеваний, обусловленных нарушениями обмена триптофана, выделяют синдромы, связанные с дефектами транспорта триптофана на уровне клетки, дефектами ряда энзимов, катализирующих процессы превращения триптофана в никотиновую кислоту и состояния, обусловленные повышенной потребностью в пиридоксине (ряд превращений триптофана катализируют ферменты, кофактором которых служит пиридоксаль-5-фосфат).

Общими для этой группы генетически детерминированных расстройств являются психоневрологические нарушения и кожные поражения. В отличие от других наследственных аминокацидопатий при этом не обнаруживаются грубых нарушений развития и тяжелой инвалидизации.

## **Болезнь Хартнапа**

Это состояние было описано Д. Бароном и соавт. в 1956 г. Возникает вследствие нарушения активного транспорта триптофана в клетках слизистой оболочки кишечника и проксимальных отделов канальцев почек. Тип наследования — аутомно-рецессивный. Частота заболевания, по данным массового скрининга, составляет 1 : 14 200, однако не у всех пробандов развиваются клинические проявления.

**Патогенез.** В патогенезе заболевания существенную роль играют нарушения всасывания таких аминокислот, как триптофан, лизин, метионин,

глицин. Поражения кожи развиваются по типу пеллагроподобного дерматита, фотодерматоза. Неврологические нарушения: спонтанный нистагм, интенционный тремор, пирамидная симптоматика, мозжечковая атаксия.

Лабораторные данные: повышена экскреция индоловых соединений, генерализованная гипераминоацидурия, отсутствие триптофана в моче.

**Лечение** состоит в ограничении белка, обогащении диеты фруктами, введении никотинамида, пиридоксина и других витаминов группы В, предохранении кожи от воздействия солнечных лучей.

## Синдром Кнаппа—Комровера

Развивается в результате повышенной ферментативной активности триптофанпирролазы. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Характеризуется экземой, уртикариями, бронхиальной астмой, психоневрологическими нарушениями в виде повышенной возбудимости, судорожного синдрома, особенностей поведения.

Лабораторно: обнаруживают положительный триптофановый тест (повышенная экскреция с мочой кинуренина, кинуреновой, ксантуреновой кислот).

Для **лечения** наследственной пиридоксинзависимой ксантуренурии (синдром Кнаппа—Комровера) с успехом используют высокие дозы витамина В<sub>6</sub> — не менее 60 мг/сут (до 80–120 мг/сут). Применение пиридоксина для лечения наследственной пиридоксинрезистентной ксантуренурии безуспешно. В то же время прием высоких доз никотинамида (50 мг/сут) оказывает хорошее влияние на клинические проявления этого заболевания.

## Цистатионинурия

Заболевание описано в 1959 г. Г. Харрисом. Первичным биохимическим дефектом является недостаточность фермента —  $\alpha$ -цистационазы, который блокирует расщепление цистатионина на цистеин и гомосерин. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Мутантный ген локализован на хромосоме 16.

**Клиника.** По клинической картине цистатионинурия имеет большое сходство с фенилкетонурией. У больных выделяется большое количество цистатионина с мочой, его экскреция возрастает после нагрузки метионином. Метаболические нарушения характеризуются гиперцистатионинемией.

**Лечение.** При лечении цистатионинурии из диеты исключают продукты, богатые метионином. Вводят большие дозы пиридоксина (40–80 мг

в сутки), который может способствовать восстановлению активности цистатионазы.

## Гомоцистинурия

Заболевание обусловлено нарушением обмена серосодержащей аминокислоты — метионина. Первичный биохимический дефект — недостаточность фермента  $\beta$ -цистатинсинтетазы, в результате чего в организме накапливаются повышенные количества гомоцистина. Заболевание было описано в 1962 г. Н. Карсоном. Патология встречается с частотой 1:50 000–1:250 000. Ген гомоцистинурии локализован на длинном плече 21-й хромосомы (21q21–q22.1). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Среди типичных симптомов гомоцистинурии отмечают задержку умственного развития, поражение органа зрения (подвывих хрусталика, катаракта, глаукома, миопия высоких степеней), нерезко выраженные изменения скелета. Все это заставляет проводить дифференциальный диагноз с синдромом Марфана. Диагноз устанавливают на основании идентификации в моче гомоцистина. Концентрация гомоцистина также может повышаться после нагрузки метионином, промежуточным продуктом обмена которого в норме является гомоцистин.

Выбор метода лечения зависит от формы гомоцистинурии. При пиридоксинзависимой гомоцистинурии фермент цистатинсинтазу удается активизировать большими дозами витамина  $B_6$  (от 50 до 500 мг в сутки), в результате чего метаболизм метионина нормализуется и дополнительной коррекции питания не требуется. Ребенок может получать диету соответственно его возрасту.

При пиридоксинрезистентной гомоцистинурии витамин  $B_6$  оказывается неэффективным. В таких случаях проводят диетотерапию, которая сводится к ограничению содержания метионина в пище путем назначения малобелкового питания, состоящего из продуктов, бедных этой аминокислотой. В суточном рационе разрешают такое количество метионина, которое соответствует измененному метаболизму при данной патологии (от 29 до 45 мг/кг массы тела).

## Цистинурия

Заболевание обусловлено нарушением функции проксимальных отделов почечных канальцев и характеризуется повышенной экскрецией с мочой цистина, а также аминокислот — лизина, аргинина и орнитина, имеющих общий с цистином путь реабсорбции в почечных канальцах. На-

следственная передача осуществляется по аутосомно-рецессивному типу, но, по всей вероятности, имеется, по крайней мере, 3 аллельных гена, способных обусловить развитие цистинурии с последующим образованием мочевых камней. Для диагностики цистинурии имеет значение положительная реакция мочи больных с цианиднитропруссидом.

**Лечение** предусматривает назначение диеты, не содержащей метионина, а также средств, ощелачивающих мочу (минеральные воды), во избежание выпадения кристаллов цистина и последующего развития мочевых камней. Для профилактики камнеобразования может быть использована смесь Олбрайта (цитрат калия, лимонная кислота, вода), применение D-пенициллина, который трансформирует цистин в хорошо растворимый дисульфид. Может быть апробирована «картофельная диета», содержащая мало метионина (картофель в разных видах, овощные вегетарианские супы, винегреты, фрукты, зефир, сливочное масло).

## Лейциноз

Лейциноз (болезнь мочи с запахом кленового сиропа). Первое описание этого состояния сделали Дж. Менкес и соавт. в 1954 г. Первичный биохимический дефект заключается в отсутствии или резком снижении активности комплексной энзимной системы, обеспечивающей декарбоксилирование трех аминокислот — валина, лейцина, изолейцина. Частота заболевания варьирует от 1:120 000 до 1:300 000. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Болезнь проявляется в первые дни после рождения. Известно четыре варианта заболевания: классический, интермиттирующий, промежуточный, тиаминзависимый.

Наиболее частыми **симптомами** заболевания являются отказ ребенка от груди, повышенная возбудимость, резкий крик, неритмичное дыхание, приступообразный цианоз, мышечная гипо- и гипертония, судороги. Развиваются признаки задержки развития, угнетения центральной нервной системы, возможны коматозные состояния. Заболевание протекает очень тяжело и нередко ведет к гибели детей.

Характерными диагностическими признаками служат запах мочи, напоминающий кленовый сироп, пивную закваску, мясной суп или карамелизированный сахар (он связан с  $\alpha$ -оксипроизводными лейцина и изолейцина) и обнаружение в моче аминокислот с разветвленной цепью, присутствие которых обнаруживают положительным тестом с хлорным железом.

**Диагноз** устанавливают при выявлении характерных изменений спектра аминокислот и органических кислот в биологических жидкостях и подтверждают обнаружением дефекта дегидрогеназы кетокислот в лейкоци-

тах. С целью пренатальной диагностики используют энзиматическое исследование амниоцитов и клеток хориона.

Для **лечения** пытаются применять смеси аминокислот и белковые гидролизаты, синтетические диеты с целью уменьшить поступление аминокислот с разветвленной цепью. Для купирования коматозного состояния используют заменное переливание крови, перитонеальный диализ.

Тиаминзависимая форма поддается лечению витамином В<sub>1</sub>, доза которого составляет 10 мг/сут и выше.

## Алкаптонурия

Алкаптонурия (гомогентизурия). Сущность блокады метаболизма при алкаптонурии состоит в недостатке оксидазы гомогентизуриновой кислоты, в нормальных условиях способствующей переходу этой кислоты в малеилацетоуксусную. Наследуется заболевание по аутосомно-рецессивному типу.

**Клинически** оно характеризуется тремя симптомами: потемнением мочи (особенно при стоянии ее на воздухе и прибавлении щелочи), пигментацией хрящей и соединительной ткани (ушные раковины, склеры, кожа носа, рук, шеи), артропатией. Суставные симптомы, определяющие тяжесть заболевания, развиваются после 30–40 лет.

**Диагноз** устанавливают при обнаружении гомогентизуриновой кислоты в моче.

**Лечение** симптоматическое. Употребление большого количества витамина С может частично предупредить появление гомогентизуриновой кислоты в моче.

## Цистиноз

Наследственное заболевание, связанное с нарушением обмена цистина и проявляющееся в виде тяжелого поражения внутренних органов, главным образом почек. Частота его составляет 1 : 600 000. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Патогенез цистиноза окончательно не выяснен. Возможно, существует блок на пути превращения цистина в цистин-дисульфоксид или цистин-сульфиновую кислоту. Отложение цистина в различных органах нарушает их функцию.

**Клинические проявления** заболевания обычно можно обнаружить к концу первого года жизни. У ребенка ухудшается аппетит, отмечаются рвота, запоры, полидипсия, частое мочеиспускание. Характерны подъемы температуры тела без видимой причины. Повторная рвота в сочетании с полиурией может привести к резкому обезвоживанию.

Одним из типичных проявлений заболевания является прогрессирующее отставание в росте вплоть до развития выраженной формы нанизма. Постепенно присоединяются сходные с рахитом изменения в костях: лобные и теменные бугры, деформация грудной клетки и конечностей, «четки» и «браслетки». Иногда увеличивается печень и селезенка. У многих больных отмечается резко выраженная мышечная слабость, гипотония. У некоторых детей наблюдается светобоязнь; при осмотре обнаруживают конъюнктивит.

**Диагноз** цистиноза основывают на клинических и лабораторных данных. Лабораторные исследования выявляют гипераминоацидурию, фосфатурию, глюкозурию, кальцийурию. Выделение цистина с мочой может находиться в пределах нормы, что не исключает цистиноза.

Прижизненное исследование цистиновых кристаллов возможно с помощью биопсии конъюнктивы (место частого скопления кристаллов), почек или пункции лимфоузла с последующей электронной микроскопией. Существует удобный метод для доказательства присутствия цистиновых кристаллов в роговице — исследование роговой оболочки с применением щелевой лампы.

**Лечение** цистиноза разработано недостаточно. Применяют большие дозы витамина D с учетом индивидуальной чувствительности к препарату (от 15 000 до 100 000 МЕ в сутки), что препятствует прогрессированию рахитических изменений в костях, уменьшает аминоацидурию и глюкозурию.

Показано назначение неробола по 0,1 мг на 1 кг массы тела в сутки или ретаболил по 1 мг на 1 кг массы тела внутримышечно 1 раз в 3–4 нед курсами по 2,5–3 мес с обязательным 2-месячным перерывом. Борьбу с ацидозом проводят щелочной диетой, введением цитратных смесей. В последние годы в лечении цистиноза используется пеницилламин (диметилцистеин), с которым цистин образует соединение, хорошо растворимое в воде. Учитывая высокую токсичность препарата, следует применять его с большой осторожностью.

Заболевание характеризуется неуклонным прогрессированием, и смерть наступает в первые годы жизни на фоне резко выраженной почечной недостаточности.

## НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

*Наследственные болезни соединительной ткани (дисплазии соединительной ткани, ДСТ)* — группа нозологических форм, которые объединяет вовлечение в патогенез ферментных систем и структурных белков соединительной ткани, прежде всего касающихся синтеза и обмена коллагена

на. Для этих заболеваний характерна высокая частота в педиатрической практике, полиорганность поражения, выраженный клинический полиморфизм, сложность диагностики и лечения.

Все наследственные или врожденные болезни соединительной ткани принято делить на *дифференцированные дисплазии соединительной ткани*, имеющие определенный тип наследования и очерченную манифестную клиническую симптоматику (синдромы Марфана, Элерса—Данлоса, Альпорта (см. 15 главу), несовершенный остеогенез, разновидности хондродисплазии) и *недифференцированные дисплазии соединительной ткани* (НДСТ), включающие множество вариантов без четко очерченной симптоматики. Термин «дисплазия» означает нарушение формирования органов и тканей в эмбриональном и постнатальном периодах. Так как соединительная ткань составляет около 50% массы тела, ДСТ чаще имеет распространенный характер, реже — локальный с преимущественным поражением каких-либо органов и систем.

При наследственных заболеваниях соединительной ткани, вызванных дефектом разных генов, отмечается сходная клиническая симптоматика, появляются структурные изменения, обусловленные потерями гликозаминогликанов и оксипролина, в результате содержание гиалуроновой кислоты в соединительной ткани снижается, она теряет прочность и эластичность. Фенотипические и органные проявления зависят от того, какая ткань поражена больше — плотная или рыхлая.

Поражение плотной оформленной соединительной ткани манифестирует особенностями строения скелета и включает астенические телосложение, долихостеномилию, арахнодактилию, деформацию грудной клетки и позвоночника, плоскостопие. Для вариантов с преимущественным поражением рыхлой ткани характерны изменения со стороны кожи (истончение, гиперэластичность), уменьшение мышечной массы, патология органов зрения, нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, почек, нарушение репарации тканей.

Этиологического лечения, как правило, не разработано. Принципы терапии сходны и направлены на улучшение обменных процессов в соединительной ткани.

## **Синдром Марфана**

*Синдром Марфана* (Marfan) (СМ) — наследственное заболевание, характеризующееся системным поражением соединительной ткани. Тип наследования — аутосомно-доминантный с высокой пенетрантностью и различной экспрессивностью. Частота диагностированных случаев 1 : 10–15 тыс,



тяжелых форм 1:25–50 тысяч родившихся. Мальчики и девочки поражаются с одинаковой частотой.

### Этиология и патогенез

В 95% случаев СМ вызывается мутациями в гене белка фибриллина (15q21.1) — гликопротеида, участвующего в микрофибриллярной системе, обеспечивающей основу эластическим волокнам соединительной ткани. В 5% встречаются мутации в генах, кодирующих синтез  $\alpha_2$ -цепей коллагена (7q22.1), вызывающие развитие заболевания с относительно легкой клинической картиной. У всех больных в биоптате кожи и культуре фибробластов выявляется снижение числа микрофибрилл.

### Клиническая картина

СМ подразделяют на два вида: астенический (преимущественно детский) и неастенический. Больных отличает высокий рост, долихоцефалия, удлинненное лицо, длинные тонкие конечности (долихостеномелия), арахнодактилия, дефицит массы тела, гипоплазия мышц и подкожной клетчатки, неловкость движений. Кожа гиперэластична, суставы гипермобильны, часто встречаются высокое аркообразное небо, деформации грудной клетки (воронкообразная, килевидная) и аномалии позвоночника (сколиоз в 60%, кифоз, ювенильный остеохондроз, гипермобильность в шейном отделе), плоскостопие, систолический шум. Длина 3-го пальца кисти 10 см и более (скрининг-тест на СМ у старших детей); соотношение размаха рук к длине тела  $> 1,03$ . Характерны раннее начало и постепенное формирование клинической картины.

У новорожденных отмечают только арахнодактилия и долихостеномелия. Патология органа зрения (миопия высокой степени, подвывих хрусталика — у  $3/4$  больных, сферичность или уменьшение размеров хрусталика, отслойка сетчатки) и астеническое телосложение становятся заметными в 1–3 года, деформации грудной клетки формируются в 4–7 лет, сердечно-сосудистая патология в 2–7 лет и позже. Изменения скелета максимальны к 14–16 годам.

Характерны поражения крупных сосудов и сердца (до 90% больных), чаще всего обнаруживают пролапс митрального клапана (ПМК), расширение аорты вплоть до ее аневризмы.

Нередко имеются бедренные или паховые грыжи, варикозное расширение вен, привычные вывихи, кровоточивость, нефроптоз, эмфизема легких, спонтанный пневмоторакс. Интеллект снижен у 20–25%, в 50% случаев имеются нарушения эмоционально-волевой сферы. Вместе с тем среди больных — А. Линкольн, Н. Паганини, Х. К. Андерсен, Ш. де Голль,

К. И. Чуковский — люди, отличавшиеся высоким интеллектом и нестандартным мышлением.

### **Диагноз**

Базируется на анамнестических сведениях, характере наследования, результатах офтальмологического обследования; характер и тяжесть поражения сердца оценивают по результатам ЭхоКГ. При подозрении на СМ обязательно офтальмологическое обследование.

*Основные клинические критерии диагностики:*

1. Скелетные аномалии (марфаноидный фенотип: долихостеномелия, арахнодактилия, деформации позвоночника, грудной клетки, плоскостопие).
2. Поражение сердечно-сосудистой системы (аневризма аорты, пролапсы клапанов).
3. Патология зрения (вывих хрусталика, миопия или гиперметропия);
4. Семейный характер заболевания с аутосомно-доминантным наследованием.

В 15% случаи СМ спорадические, родители могут иметь стертые признаки, частота заболевания увеличивается при возрасте отца более 50 лет. В семьях больных часты заболевания ЖКТ, вегетативные и вертеброгенные нарушения, болезни глаз.

В моче больных определяется повышенное содержание оксипролина, гликозаминогликанов, данные показатели неспецифичны для СМ и встречаются при всех наследственных нарушениях обмена соединительной ткани, при этом секреция оксипролина отражает тяжесть болезни. Нарушена агрегационная функция тромбоцитов. ПМК встречается у большинства больных. При СМ чаще, чем при первичном ПМК встречаются прогиб, увеличение размеров створок и нарушения хорд.

Дифференциальный диагноз с заболеваниями имеющими марфаноидный фенотип: гомоцистинурией, синдромами Клайнфельтера, Билса (врожденная контрактурная арахнодактилия), Стиклера (наследственная прогрессирующая артроофтальмопатия), другими формами ДСТ — синдромами марфаноидной гипермобильности, Элерса—Данлоса VI типа.

### **Лечение**

Противопоказаны тяжелые физические нагрузки. С раннего возраста показаны курсы массажа и ЛФК. Хирургическое лечение патологии глаз, сердечных клапанов и аневризм. Медикаментозная терапия — см. лечение синдрома Элерса—Данлоса.

**Прогноз** зависит от тяжести поражения сердца и легких. Инвалидизация за счет патологии зрения. Наиболее частая причина смерти — поражение сердца и сосудов.

## **Синдром Элерса—Данлоса**

*Синдром Элерса—Данлоса* (Ehlers—Danlos) (СЭД) — генетически гетерогенное заболевание, обусловленное разнообразными мутациями в генах коллагена, либо в генах, отвечающих за синтез ферментов, принимающих участие в созревании молекул коллагена.

Характеризуется гиперэластичностью кожи, подкожными сферами, переразгибанием суставов, легкой ранимостью тканей и геморрагическим синдромом. Истинная распространенность неизвестна вследствие сложности верификации и большого числа легких форм, частота диагностированных случаев 1:5000 родившихся, тяжелые формы встречаются редко (1:100 000).

### **Этиология и патогенез**

СЭД — группа заболеваний соединительной ткани, различающихся по типу наследования, клиническим особенностям и биохимическому дефекту. В большинстве случаев наследуется по аутосомно-доминантному типу, сопровождается уменьшением количества или изменением структуры коллагена. Описано 11 типов заболевания с разными типами наследования, клиническими особенностями и биохимическими дефектами (табл. 246), самыми распространенными из них являются I, II и III.

### **Клиническая картина**

Гиперэластичность, бархатистость кожи («резиновая» кожа), характерные рубцы по типу «папиросной бумаги», подкожные узелки, гипермобильность суставов, мышечная гипотония, слабость связочного аппарата, грыжи, аномалии развития сердца и сосудов, кровоточивость, наличие патологии глаз (миопия, астигматизм, отслойка сетчатки), склонность к выпадению зубов (табл. 246). В большинстве случаев СЭД проявляется с рождения, выраженность расстройств нарастает в пре- и пубертатный период.

### **Диагноз**

*Основные клинические критерии диагностики СЭД:*

1. Гиперэластичность и хрупкость кожи.
2. Подкожные узелки (сферы).

### Диагностические признаки различных типов синдрома Элерса–Данлоса

Признак	Тип синдрома Элерса–Данлоса										
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
	Тяжелый	Мягкий	Гипермобильный	Артериальный (эксиматозный)	X-сцепленный	Глазо-кифосколиотический	Форма с нанизмом	Зубной (прогероидный)	X-сцепленный (Cutis laxa)	Дисфибронектинемический	Семейная гипермобильность
Гиперэластичность кожи									–		–
Гипермобильность суставов					Только пальцы				–		
Ранимость кожи			–					–			–
Кожные кровоизлияния			–				–		–		–
Отслойка сетчатки	–	–	–	–	–		–	–	–	–	–
Генерализованный периодонтит	–	–	–	–	–	–	–		–	–	–
Варикозное расширение вен		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Аневризмы, разрывы сосудов		–	–		–	–	–	–	–		–



3. Геморрагический синдром.
4. Гипермобильность суставов разной степени выраженности.
5. Хрупкость тканей глаз, генерализованный пародонтоз, разнообразные поражения сердечно-сосудистой и других систем.

В связи с системной неполноценностью соединительной ткани при обследовании часто выявляют гастродуоденит, дискинезии желчевыводящих путей, аномалии желчного пузыря, нейроциркуляторную дисфункцию, пролапсы клапанов сердца, ювенильный остеохондроз позвоночника, нарушения агрегационной функции тромбоцитов с АДФ и коллагеном (вследствие аномалии коллагена и тромбоцитопатии).

Объем обследования определяют с учетом наличия ведущих клинических признаков заболевания. С целью уточнения диагноза и прогнозирования течения выявляют повышенную экскрецию с мочой оксипролина и гликозаминогликанов.

Существенное значение имеет генеалогическое обследование и молекулярно-генетические методы диагностики.

Дифференциальный диагноз с другими формами ДСТ.

### **Лечение**

Богатая белком диета, содержащая костные бульоны, студни, заливные блюда. Курсы массажа, физиотерапии, лечебная физкультура. Посиндромная терапия, зависящая от выраженности органических изменений. Медикаментозное лечение с использованием аминокислотных (карнитин, нутраминос), витаминных (витамины D, C, E, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>), минеральных комплексов (магне B<sub>6</sub>, кальций-D<sub>3</sub>-Никомед), хондроитина сульфата перорально (структурм) и местно (хондроксид), глюкозаминсульфата (ДОИА, глюкозамин), оссеин-гидроапатитных комплексов (остеокеа, остеогенон, кальцимакс), трофических препаратов (АТФ, акти-5, рибоксин, лецитин, кофермент Q<sub>10</sub>). Указанные препараты принимаются сочетанными курсами 2–3 раза в год продолжительностью 1–1,5 мес [Кадурина Т.И., 2000].

**Прогноз** благоприятный, серьезнее — при I (вследствие артропатий) и IV (вследствие кровотечений и разрывов сосудов) типах СЭД. Детей следует ориентировать на выбор профессии, не связанной с физическими нагрузками, работой стоя.

## **Несовершенный остеогенез**

*Несовершенный остеогенез* (несовершенное костеобразование, osteogenesis imperfecta, болезнь Лобштейна—Вролика) — наследственное заболевание, проявляющееся повышенной ломкостью костей, вызванное

мутациями в генах коллагена I типа, обусловленное нарушением функции остеобластов, что приводит к нарушению эндостального и периостального окостенения. Частота у новорожденных 7,2:10 000, наиболее распространен 4 тип.

### Этиология и патогенез

Одно из наиболее частых моногенных заболеваний соединительной ткани, вызванное мутациями в генах, кодирующих синтез  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -цепей коллагена I типа. Гены картированы соответственно на 17q21.31–q22.05 и 7q22.1. Клинический полиморфизм обусловлен характером мутаций: инсерции, делеции, сплайсинговые и нонсенс-мутации. Всего описано свыше 160 мутаций.

Наиболее тяжелые формы наблюдаются в случаях замены глицина на другую аминокислоту, мутации гена коллагена  $\alpha_2$  протекают благоприятнее, чем  $\alpha_1$ . Нередки спорадические случаи. Снижена дифференцировка остеобластов, нарушено отложение солей кальция и фосфора, недостаточная продукция и заторможена резорбция костного вещества.

### Клиническая картина

Типичный признак — склонность к переломам длинных трубчатых костей, ребер и ключиц при минимальной травме; чем раньше возникают проявления, тем тяжелее протекает заболевание.

Другие аномалии: укорочение и искривление конечностей вследствие переломов, мышечные атрофии, разболтанность или контрактуры суставов, голубые склеры, желто-коричневый цвет зубов, деформации позвоночника и грудной клетки, длительное незаращение родничков и швов черепа, преобладание за счет этого мозгового черепа над лицевым, ото-склероз.

Переломы хорошо срастаются с образованием костной мозоли. Нехарактерны переломы костей черепа. Дети часто обездвижены, отстают в соматическом развитии.

По срокам начала заболевания выделяют:

1. Раннюю форму (Вролика) — переломы возникают внутриутробно или сразу после рождения ребенка.
2. Позднюю форму (Лобштейна) — переломы возникают после начала ходьбы.

По клинической картине выделяют четыре типа (табл. 247).

**Характеристика типов несовершенного остеогенеза**

Тип	Наследование	Клинические проявления
I	Аутосомно-доминантное	Хрупкость костей, голубые склеры, отсутствие тугоухости, переломы чаще всего в дошкольном возрасте с развитием прогрессирующих деформаций длинных трубчатых костей. Тип А – без незавершенного дентиногенеза; тип В – с завершённым дентиногенезом
II	Аутосомно-рецессивное	Перинатально-летальный тип: множественные переломы костей, возникающие внутриутробно либо в родах, деформации бедренных костей, нарушение костеобразования черепа по типу «мембранозного», голубые склеры, развитие синдрома дыхательных расстройств, приводящего к перинатальной гибели
III	Аутосомно-рецессивное	Рецидивирующие переломы длинных трубчатых костей, часто во время родов, прогрессирующая деформация скелета, гиперподвижность суставов, нормальные склеры, неизменный слух
IV	Аутосомно-доминантное	Хрупкость костей с редко возникающими переломами, приводящими к деформации костей, нормальный цвет склер, неизменный слух. Тип А – без незавершенного дентиногенеза; тип В – с завершённым дентиногенезом

**Диагноз***Диагностические критерии:*

1. Повышенная ломкость костей.
2. Голубые склеры.
3. Желтые, «янтарные» зубы.
4. Отосклероз.

Рентгенологические изменения в диафизах трубчатых костей: диффузный остеопороз вплоть до прозрачности кости, резкое истончение кортикального слоя, уменьшение поперечника диафизов с расширением метафизов, сетчатый рисунок губчатого вещества, множественные костные мозоли, искривление под влиянием тяги мышц. При определении клиренса фосфатов и кальция по креатинину снижена их почечная реабсорбция.

Дифференциальный диагноз с различными формами рахита, гипофосфатазией, ювенильным идиопатическим остеопорозом, метафизарными хондродисплазиями.

**Лечение**

Щадящий образ жизни. Диета, богатая белком, кальцием, фосфором и магнием; витамины С, Е, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>; биодобавки, содержащие аминокислоты (глицин, метионин, лизин, пролин, глутамин). Массаж, физиотерапия (индуктотермия, электрофорез с солями кальция на трубчатые кости).



В настоящее время применяют две группы препаратов, влияющих на костное ремоделирование: костеобразующие, действие которых направлено на восстановление утраченной костной массы (фториды, кальцитонин), и антирезорбенты, способные замедлять потерю костной массы (соли кальция, витамин D, бифосфонаты). Как правило, на длительное время назначают витамин D — холекальциферол в лечебных дозах (до 8–10 тысяч МЕ) или оксидевит 1–1,5 мкг/сут и средства, содержащие кальций, карбонаты (кальций Сандоз, витакальцин, кальций-D<sub>3</sub>-Никомед, витрум остеомаг) или оссеин-гидроксиапатитные комплексы (остеогенон, остеокеа). С ними можно сочетать следующие группы препаратов:

1. Препараты кальцитонина (миакальцик в виде назального спрея 100–200 МЕ/сут), лечение сопровождается торможением процесса потери костной ткани, повышением ее минеральной плотности и снижением частоты переломов.

2. Бифосфонаты (этидронат, памидронат, алендронат, золедроновая кислота) обладают существенной антирезорбтивной активностью. Длительно назначают этидронат (10 мг/кг в сутки внутривенно 3–7 дней в мес или внутрь 20 мг/кг курсами до 30 дней). При лечении памидронатом (0,5–1 мг/кг) уменьшается частота переломов, увеличивается степень минерализации костной ткани, уменьшаются боли в костях.

При наличии деформаций проводят курсы консервативной терапии, готовя пациентов к оперативным ортопедическим методам лечения. Прогноз плохой при ранних формах. Частая причина гибели — инфекционные заболевания, связанные с обездвиженностью.

## **Недифференцированная дисплазия соединительной ткани**

*Недифференцированная дисплазия соединительной ткани* (MASS-синдром, (MASS — *M*itral valve, *A*orta, *S*keleton, *S*kin), синдром марфаноидной гипермобильности, мезенхимальная недостаточность, геморрагическая мезенхимальная дисплазия).

### **Этиология и патогенез**

Наследование мультифакториальное, чаще связанное с наследственной аномалией коллагена. В синтезе 27 его типов принимают участие 42 гена, описано более 1300 мутаций в 23 из них. Разнообразие мутаций и их фенотипических проявлений усложняет диагностику. НДСТ — не единая нозологическая единица, а генетически гетерогенная группа. Популяционная частота не изучена, но встречаются они значительно чаще дифференцированных форм. Учитывая широкую представленность соединительной ткани в организме, данная группа нарушений нередко осложняет течение за-

болеваний органов и систем. Частота выявления дисплазий внутренних органов повышается в зависимости от количества и выраженности внешних фенотипических признаков ДСТ. Дошкольный и младший школьный возраст выделяются как критические периоды по формированию соединительнотканной недостаточности. Основными органами-мишенями являются: кожа, опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистая, нервная система. Степень изменений внутренних органов находится в тесной зависимости от количества внешних проявлений НДСТ.

НДСТ играет большую этиологическую роль в формировании нейроциркуляторной дисфункции. По нашим данным, около трети обследованных по поводу НЦД детей имеют комплекс признаков ДСТ. Частота НЦД увеличивается в связи с пубертатным скачком роста. Исходным фоном для формирования НЦД является слабость субэндотелиального слоя сосудов, аномалии развития и ослабление связочного аппарата позвонков, в родах из-за этого часты кровоизлияния и травмы шейного отдела позвоночника. Ювенильный остеохондроз и высокая скорость роста в пубертатный период усиливают нарушения кровоснабжения в вертебро-базилярном бассейне. Высока частота аллергических заболеваний, среди которых превалирует бронхиальная астма.

### **Клиническая картина**

Одним из важных признаков НДСТ является астеническое телосложение, характерно сочетание его с костными деформациями. Частота признаков: арахнодактилия (30%); переразгибание большого пальца (30%) и запястья (35%); гипермобильность суставов (46%); высокое аркообразное небо (41%); грудной лордоз; сколиоз (34%); деформация грудной клетки (45%); плоскостопие (30%); атрофические стрии (34%); длина тела выше 95 центиля (49%); миопия (43%); пролапс митрального клапана (74%) [Мартынов А. И. и соавт., 1996].

Отмечается истончение, гиперэластичность, ранимость кожи, стрии, очаги депигментации и субатрофии. Гипермобильность суставов отмечается приблизительно у 10% людей, лишь у небольшой части из них она носит патологический характер. В 75% случаев начало клинических проявлений приходится на школьный возраст, наиболее частый вариант при этом — артралгии коленных суставов. Повышенная амплитуда движений уменьшает стабильность сустава и увеличивает частоту вывихов. При механической перегрузке на фоне сниженной резистентности хряща и других соединительнотканых структур могут возникать участки микронекрозов и воспаления (артрит с синовитом или бурситом), нагрузочная артропатия при дисплазии костно-хрящевого аппарата. Большинство пациентов страдают невоспалительными заболеваниями суставов (артрозы, хронические заболевания по-

звоночника). Характерные признаки нагрузочной артропатии: 1) семейные формы ранних остеоартритов или остеохондроза; 2) наличие в анамнезе повреждений и разрывов связок, суставов, подвывихов, суставных и костных болей; 3) связь болевого синдрома с физической нагрузкой; 4) невысокая активность воспаления, стихание ее по мере снижения нагрузок, быстрое купирование болей и восстановление движений; 5) поражение одного или двух суставов по оси; 6) ограниченность выпота; 7) наличие локальной болезненности сустава; 8) наличие остепороза, гипермобильности суставов и других признаков дисплазии соединительной ткани.

При обследовании сердечно-сосудистой системы часто выявляют систолический шум. У половины больных диагностируют нарушения сердечного ритма, чаще — блокаду правой ножки пучка Гиса и смешанные экстрасистолы. При ЭхоКГ выявляют пролапсы клапанов, аневризмы межпредсердной перегородки и синусов Вальсальвы, дополнительные хорды в полости левого желудочка, дистонии папиллярных мышц, расширение корня аорты. Поражение сердца обычно протекает относительно благоприятно [Земцовский Э. В., 1998]. Отмечено частое сочетание неполноценности соединительнотканых структур сердца с отклонениями в функционировании вегетативной нервной системы. Частыми симптомами являются психовегетативные расстройства: астения, повышенный уровень тревожности, эмоциональная неустойчивость. Неврологическую патологию выявляют у большинства больных детей (вертебро-базилярная недостаточность на фоне нестабильности или дисплазии шейного отдела позвоночника, ювенильный остеохондроз, Spina bifida, внутричерепная гипертензия, мигрени, нарушения терморегуляции). У детей пубертатного возраста происходит трансформация симптомов, основными органами-мишенями становятся позвоночник и орган зрения.

Трахеобронхиальная дискинезия встречается в  $\frac{3}{4}$  случаев за счет нарушения упругости трахеи и бронхов. У детей с ДСТ обструктивный синдром протекает тяжело и длительно. Нередко выявляют склонность к воспалительным заболеваниям слизистой оболочки желудка и кишечника. Частота заболеваний желудочно-кишечного тракта 70% (дискинезии желчевыводящих путей, перегибы и деформации желчного пузыря, дуоденогастральный рефлюкс, гастродуоденит, реактивные изменения поджелудочной железы, чрезмерно длинный гипопластичный кишечник, висцероптоз).

Со стороны мочевыделительной системы диагностическое значение имеют нефроптоз, пиелоктазия, удвоение почек и мочевыводящих путей, ортостатическая протеинурия, повышенная экскреция оксипролина и гликозаминогликанов.

В клинической картине отмечается наличие геморрагического синдрома за счет тромбоцитарных нарушений, снижения синтеза фактора Виллебранда. Развитие геморрагического синдрома связано не только с непол-



**Рис. 145.** Дисплазия соединительной ткани с марфаноидным фенотипом (гипермобильность суставов, арахнодактилия, астеническое телосложение).

ноценностью соединительной ткани сосудов, но и с несостоятельностью сократительного аппарата тромбоцитов и ассоциировано с вегетативными нарушениями.

Иногда набор фенотипических признаков сходен с той или иной формой дифференцированной ДСТ, в этих случаях принято говорить о НДСТ с марфаноподобным, элерсоподобным, MASS-подобным фенотипом. Для НДСТ с марфаноидным фенотипом (синдром марфаноидной гипермобильности по международной генетической классификации) характерно сочетание признаков генерализованной ДСТ с астеническим телосложением, долихостеномелией, арахнодактилией, поражением клапанного аппарата сердца и аорты, нарушением зрения.

НДСТ с MASS-подобным фенотипом присущи признаки генерализованного поражения соединительной ткани, ряд нарушений со стороны сердца, скелетные аномалии, кожные изменения в виде истончения или субатрофии. При НДСТ с элерсоподобным фенотипом отмечается сочетание признаков ДСТ с гиперрастяжимостью кожи и гипермобильности суставов. Все же чаще встречаются пациенты с «размытыми» признаками НДСТ. Выявление фенотипических признаков НДСТ в сочетании с вышеперечисленными проявлениями должно навести врача на мысль о возможности клинически значимого системного дефекта соединительной ткани.

## Диагноз

Пик диагностики приходится на старший школьный возраст. Прогностические факторы генеалогического анамнеза для формирования ДСТ — наличие признаков ДСТ у родственников I и II степени (деформации грудной клетки, пролапсы клапанов сердца, гипермобильность суставов, гиперрастяжимость и истончение кожи, патология позвоночника, миопия). Данные родословных свидетельствуют о накоплении в семьях патологии, относящейся к ДСТ: остеохондроз, полиартрит, варикозная болезнь, грыжи, геморрагические заболевания. Наличие гипермобильности суставов нередко удается установить у кровных родственников.

Специфичность ЭхоКГ для выявления пролапса митрального клапана 100%, чувствительность 97%. Тяжесть пролапса коррелирует с количеством фенотипических признаков.

По нашему опыту, в клинической практике для диагностики целесообразна количественная оценка суммы признаков ДСТ (табл. 248).

Таблица 248

### Диагностические признаки дисплазии соединительной ткани, выявляемые при осмотре

Анамнез	<ul style="list-style-type: none"> <li>– медленное заживление ран и рубцов;</li> <li>– боли в суставах;</li> <li>– боли в позвоночнике;</li> <li>– кардиалгии;</li> <li>– чувство недостатка воздуха;</li> <li>– повышенная утомляемость;</li> <li>– синячковость, носовые кровотечения, кровоточивость по сосудисто-тромбоцитарному типу</li> </ul>
Общий осмотр	<ul style="list-style-type: none"> <li>– длина тела выше 95 центиля;</li> <li>– соотношение размаха рук к длине тела выше 1,03;</li> <li>– соотношение высших сегментов конечностей к нижним менее 5 центиля;</li> <li>– грыжи, диастазы мышц;</li> <li>– астеническое телосложение;</li> <li>– гипоплазия мускулатуры и жировой ткани</li> </ul>
Кожа	<ul style="list-style-type: none"> <li>– атрофические стрии, видимая сосудистая сеть;</li> <li>– повышенная растяжимость кожи;</li> <li>– очаги депигментации;</li> <li>– пигментные пятна;</li> <li>– гипертрихоз;</li> <li>– гемангиомы, ангиоэктазии;</li> <li>– экхимозы, положительная проба щипка;</li> <li>– сухая морщинистая кожа;</li> <li>– поперечные складки на животе</li> </ul>
Голова	<ul style="list-style-type: none"> <li>– долихоцефалия, асимметрия черепа;</li> <li>– длинная или короткая шея;</li> <li>– аномалии ушных раковин (низкое расположение и асимметрия; неправильное развитие завитков; малые или приросшие мочки ушей; большие, маленькие или оттопыренные уши);</li> <li>– высокое или готическое небо;</li> <li>– расщепление языка;</li> <li>– аномалии прикуса;</li> <li>– исчерченность языка;</li> <li>– нарушенный рост зубов и их аномалии;</li> <li>– искривление носовой перегородки</li> </ul>
Туловище	<ul style="list-style-type: none"> <li>– деформация грудной клетки (воронкообразная, килевидная, уменьшение переднезаднего размера);</li> <li>– сколиоз за счет дисплазии связочного аппарата;</li> <li>– грудной лордоз</li> </ul>

Лицо	<ul style="list-style-type: none"> <li>– широко или близко расположенные глаза;</li> <li>– короткие или узкие глазные щели;</li> <li>– патология глаз (вывихи хрусталика, кератоконус, анизокория, голубые склеры, колобомы);</li> <li>– скошенность подбородка;</li> <li>– малый или большой рот</li> </ul>
Руки	<ul style="list-style-type: none"> <li>– гипермобильность суставов (переразгибание, положительный симптом большого пальца);</li> <li>– длинные пальцы, положительные симптомы большого пальца;</li> <li>– утолщение ногтевых фаланг, син-, полидактилия, нарушение роста ногтей;</li> <li>– короткие или кривые мизинцы;</li> <li>– 4-й палец короче 2-го</li> </ul>
Ноги	<ul style="list-style-type: none"> <li>– увеличение длины стопы, плоскостопие;</li> <li>– гипермобильность суставов (переразгибание коленных суставов, сгибание стопы &gt; 45°);</li> <li>– расширение вен, недостаточность венозных клапанов;</li> <li>– привычные вывихи и подвывихи суставов;</li> <li>– сандалевидная щель;</li> <li>– X- и O-образное искривление ног</li> </ul>

Каждый признак оценивают от 0 до 3 баллов в зависимости от выраженности. Дети с суммой баллов более 30 имеют диагностически значимый комплекс признаков ДСТ.

Дифференциальная диагностика с другими видами ДСТ. Клинически дифференцированные и недифференцированные формы не всегда можно четко разграничить, зачастую диагноз формулируют лишь при количественном подсчете признаков. Как правило, сумма баллов более 50 позволяет думать о дифференцированной ДСТ.

В нашей клинике по результатам обследования группы детей с клинически значимой суммой признаков НДСТ в 50% случаев была выявлена гипоплазия  $C_1$ , в 43% – нестабильность шейного отдела позвоночника, в 36% – подвывих межпозвонкового сочленения  $C_1C_2$ . По результатам УЗИ-обследования в 47% выявлена деформация и(или) гиперэхогенность стенок желчного пузыря.

С высокой частотой регистрировались изменения при ЭхоКГ – в 76% выявлялись пролапсы одного или двух клапанов сердца (как правило, с вовлечением митрального), в 48% – дополнительные хорды в полости левого желудочка, в 10% – незаращение овального окна. Нейросонографические изменения в виде расширения тел одного или обоих боковых желудочков головного мозга зарегистрированы в 38% случаев.

## Лечение

Диета, богатая микроэлементами; лечебная физкультура, массаж, мануальная терапия; витаминно-минеральные (Юникап, Супрадин, Дуовит, Олиговит, Компливит), аминокислотные комплексы, препараты кальция (Кальций-D<sub>3</sub>-Никомед, Кальцимакс), хондроитинсульфат внутрь и местно, трофическая терапия (см. лечение синдрома Элерса—Данлоса). Рекомендуется курсовое назначение витаминов E, C, B<sub>6</sub> в лечебных дозах, препаратов полиненасыщенных жирных кислот (омега-3, супрема ойл, азеликапс), калия (панангин), АТФ, рибоксина. Терапия зависит от ведущих клинических проявлений со стороны систем органов.

**Прогноз** благоприятный, с возрастом проявления уменьшаются.

## НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ

Группа наследственных нарушений обмена углеводов включает в себя различные нозологические формы заболеваний, обусловленных патологией метаболизма моносахаридов (глюкоза, фруктоза), дисахаридов (лактоза, мальтоза, сахароза) и полисахаридов (гликоген, крахмал).

### Галактоземия

Это нарушение углеводного обмена было описано в 1908 г. А. Рейссом, характер метаболических нарушений установлен в 1956 г. Г. Калькаром. Заболевание связано с невозможностью использования организмом галактозы и проявляется в виде тяжелого поражения печени, нервной системы, глаз и других органов. Частота болезни 1:20 000, а частота гетерозиготного носительства составляет 1:268. Галактоземия наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

### Патогенез

Выделяют классическую галактоземию, вариант Дюарте и негритянский. Деление на типы основано на количественных и качественных характеристиках ключевых ферментов обмена галактозы.

В основе заболевания лежит отсутствие или резкое снижение активности фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза (гал-1-фут), необходимого на втором этапе превращения галактозы в глюкозу (галактоземия I, классическая). Ген галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы локализован в околоцентромерном участке 2-й хромосомы. Различные мутации этого локуса клинически проявляются вариантами галактоземии. В крови у больных накапливается предшествующий блоку продукт начального обмена галактозы — галактозо-1-фосфат (гал-1-ф), оказывающий токсическое

действие на организм. Для галактоземии характерна истинная гипогликемия при общей высокой концентрации редуцирующих веществ. Гипогликемией отчасти можно объяснить гипотрофию и задержку роста больных детей.

Помимо токсического действия на центральную нервную систему, галактоземия вызывает отек мозга вследствие повышения концентрации галактозы в спинномозговой жидкости и желудочках мозга. Поражение клеток печени приводит к гипопротромбинемии, гипопропротеинемии, повышению уровня неконъюгированного билирубина в крови. Аминоацидурия, наблюдаемая при галактоземии, связана с тем, что гал-1-ф инактивирует реабсорбцию аминокислот в почечных канальцах и повреждает капилляры клубочков. Эритроциты больного поглощают кислород на 25–30% меньше, чем в норме, что ведет к уменьшению продолжительности их жизни и гемолизу. В связи с этим часто развивается анемия.

С возрастом происходит компенсаторное увеличение активности фермента уридиндифосфатгалактозопирофосфорилазы (удфгп), способствующего метаболизму галактозы побочным путем. Одновременно несколько активизируется и гал-1-фут, причем у мальчиков в пубертатном периоде в большей степени, чем у девочек. Доказано влияние тестостерона на возрастание активности гал-1-фут и удфгп, на чем основан его терапевтический эффект при галактоземии.

В последние годы описаны случаи галактоземии с не совсем обычной клинической картиной — отсутствовало поражение печени. Активность гал-1-фут у этих больных оказалась нормальной, но была снижена активность галактокиназы (галактоземия II). Патологические изменения были связаны с высокой концентрацией галактозы в крови и тканях.

Существуют описания галактоземии с дефицитом галактоэпимеразы (галактоземия III).

### **Клиническая картина**

Может быть различной степени тяжести. Наиболее легкие случаи заболевания обнаруживают случайно в семьях, где имеются больные галактоземией. Такие дети плохо переносят молоко и рано отказываются от груди. При более тяжелой форме клинические признаки болезни выявляют в первые дни после рождения. Масса тела детей при рождении, как правило, большая (свыше 5 кг). Упорная, обильная рвота, реже понос возникают вскоре после кормления ребенка молоком. Дети отказываются от еды. Быстро развивается гипотрофия. Рано появляется желтуха с повышением преимущественно неконъюгированного билирубина, увеличивается печень, часто до больших размеров (цирроз печени). Селезенка увеличена незначительно. Расширяются поверхностные вены живота, может развиваться



асцит. В последующем присоединяется помутнение хрусталика — катаракта. При галактоземии часто наблюдают протеинурию, гипераминоацидурию, меллитурурию (выделение с мочой различных сахаров), связанные с поражением почек. Нередко обнаруживают признаки гемолитической анемии.

### Диагноз

При распознавании болезни и дифференциальной диагностике, главным образом с внутриутробными инфекциями и желтухами другого происхождения, уделяют особое внимание сбору анамнеза (непереносимость молока) у членов семьи и биохимическим исследованиям. Развитие гипогликемии после нагрузки галактозой является характерным, но далеко не безопасным тестом, и поэтому его не следует широко применять у детей.

Наиболее точным методом диагностики галактоземии является исследование гал-1-ф и гал-1-фут в эритроцитах. В норме в 1 мл эритроцитарной массы содержится 1–14 мкг гал-1-ф; при галактоземии его уровень повышается до 400 мг/мл. Активность гал-1-фут в эритроцитах у больных с галактоземией может быть снижена в 10 и более раз по сравнению с нормой: 4,3–5,8 ЕД на 1 г гемоглобина (по методу Калькара). Большое значение в диагностике имеет обнаружение в крови и моче повышенного количества галактозы. У здоровых детей уровень галактозы в крови обычно не превышает 0,2 г/л, а в моче 0,25 г/л, у больных уровень галактозы в крови до 1 г/л. С успехом применяют микробиологический тест с помощью мутанта кишечной палочки ДГ-73, имеющего недостаточность фермента — гал-1-фут.

Необходимо указать на то, что сходство некоторых клинических симптомов и наличие меллитурии и повышение общего сахара в крови (по методу Хагедорна—Иенсена) при галактоземии и сахарном диабете заставляет весьма тщательно подходить к дифференциальной диагностике между этими заболеваниями. Определение истинной глюкозы в крови по методу Самоджи—Нельсона или глюкозо-оксидазным методом (при галактоземии — снижение глюкозы, а при сахарном диабете — повышение) помогает уточнить диагноз.

### Лечение

С первых дней жизни ребенок должен быть переведен на безмолочное вскармливание. В качестве заменителей молока предложено несколько смесей, в состав которых обычно входит соевое или миндальное молоко, казеиновые гидролизаты с удаленной лактозой (которая при нормальном пищеварении превращается в галактозу и глюкозу), яйца, растительные масла и другие продукты. Принципы расчета ингредиентов питания и калоража должны быть такими же, как для детей, находящихся на искусст-

венном вскармливании. Прикорм вводят на 1 мес раньше, чем обычно, с постепенной заменой смеси. Каши готовят на овощных и мясных отварах. Исключить молочные продукты из рациона следует по крайней мере на 3 года.

В последнее время предложены некоторые медикаментозные препараты, улучшающие обмен галактозы. К ним относятся урацил-4-карбоновая (оротовая) кислота, повышающая активность гал-1-фут, производные тестостерона.

В комплекс лечения включают препараты, стимулирующие ЦНС, сосудистые средства, гепатопротекторы, антиоксиданты. По показаниям проводят оперативное лечение катаракты.

## Гликогенозы

Группа заболеваний, в основе которых лежит нарушение обмена гликогена, что приводит к накоплению его в различных органах. В зависимости от характера энзимного дефекта выделяют 12 типов гликогенозов. Гликогенозы — наследственные заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования. Болезнь распространена повсеместно с частотой примерно 1 : 68 000. Мальчики и девочки поражаются одинаково часто.

**I тип — гликогенная гепатонефромегалия (болезнь Гирке)** развивается в результате дефицита фермента глюкозо-6-фосфатазы, обеспечивающего нормальный распад гликогена через глюкозо-6-фосфат до глюкозы. Немобилизованный гликоген накапливается в значительном количестве *в печени* и несколько меньше *в почках*, что приводит к увеличению этих органов. В то же время в крови отмечают низкое содержание свободной глюкозы, часто выражена клиническая картина гипогликемии. Вторично нарушается жировой обмен: увеличивается липидемия и усиливается отложение жира в подкожной клетчатке и внутренних органах.

Первые **симптомы** заболевания появляются в грудном возрасте. Отмечают вялость, адинамию, рвоту, снижение массы тела, судороги, связанные с гипогликемией. Сравнительно рано можно обнаружить увеличение печени, главным образом ее правой доли. При пальпации печень плотная, гладкая, безболезненная, нижний край ее часто опускается до малого таза. Селезенка, как правило, не увеличивается. Выраженных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта не наблюдают. В редких случаях можно пальпаторно определить увеличенные в размерах почки. Постепенно формируется характерный внешний вид больного ребенка: круглое «кукольное» лицо, маленький рост, короткие конечности и шея, значительно увеличенный в размерах живот, умеренное отложение жира в области лица и туловища, мышечная сила понижена. Дети отличаются большим аппети-

том, что связано с склонностью к гипогликемии. Умственное развитие почти не нарушено. Половое созревание запаздывает.

В крови обнаруживают выраженную гипогликемию натощак, сменяющуюся повышением глюкозы после принятия пищи. Проба на толерантность к глюкозе нередко приобретает диабетический характер. Наиболее типичным для болезни Гирке является проба с адреналином или глюкагоном. После введения этих препаратов (0,3 мг на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела) уровень глюкозы у здоровых детей значительно повышается за счет распада гликогена; у больных гликогенозом этого не происходит. Наоборот, у части больных может наблюдаться гипогликемия в ответ на раздражение адреналином или глюкагоном инсулярного аппарата. Натощак часто определяют гиперкетонемию, что может сопровождаться клиническими проявлениями кетоза (рвота, интоксикация, запах ацетона изо рта, ацетонурия). Функциональные пробы печени у части больных нарушены, но могут быть и нормальными. При биопсии в печени определяют повышенное количество гликогена и снижение активности глюкозо-6-фосфатазы. Увеличенное содержание гликогена можно выявить и в клетках периферической крови.

Для **диагноза** гликогеноза I типа характерны, помимо гипогликемии, гиперлактатемия и гиперурикемия.

**Прогноз** при данной форме гликогеноза определяют с осторожностью. Часть больных умирает в раннем детстве от интеркуррентных заболеваний, сопротивляемость к которым у них резко снижена. У других больных возможно улучшение состояния после наступления полового созревания. Описаны случаи развития сахарного диабета на фоне гликогеноза.

**II тип — гликогенная кардиомегалия (недостаточность кислой мальтазы, болезнь Помпе)** характеризуется распространенным отложением гликогена *в печени, почках, сердечной мышце, нервной системе, скелетной мускулатуре*. Причину нарушенного обмена гликогена усматривают в отсутствии во всех органах кислой (лизосомальной) 1,4-глюкозидазы с локусом 17q23. Этот фермент расщепляет гликоген до глюкозы. В его отсутствии гликоген накапливается в лизосомах, а затем и в цитозоле клетки.

Вскоре после рождения ребенка появляются анорексия, рвота, мышечная слабость, нарастают одышка и цианоз. Определяют значительное увеличение границ сердца (характерна шаровидная его форма), систолический шум, прогрессирует сердечная недостаточность по правожелудочковому типу. Со стороны органов дыхания отмечают частые пневмонии на фоне ателектазов с развитием тяжелой дыхательной недостаточности из-за отложения гликогена в межреберных мышцах и диафрагме. Может быть нарушен акт глотания. Внешний вид детей (круглое, пастозное лицо, увеличенный язык, мышечная гипотония, задержка физического развития) напоминает

иногда больных с гипотиреозом и синдромом Дауна. Изменения со стороны сердца диктуют необходимость дифференцировать этот тип гликогеноза с идиопатическим миокардитом, субэндокардиальным фиброэластозом, врожденным пороком сердца. Разнообразные неврологические расстройства (бульбарные нарушения, интенционный тремор, спастические параличи, изменения ЭЭГ) в сочетании с нарастающей мышечной слабостью делают несколько сходной клинику генерализованного гликогеноза с наследственной амиотрофией Верднига—Гоффманна.

При исследовании крови и мочи у больных детей с болезнью Помпе каких-либо особенностей не обнаруживают, пробы с адреналином и глюкогоном нормальны. В биоптатах мышц и печени выявляют большое количество гликогена. Для подтверждения диагноза необходимо показать отсутствие кислой мальтазы в печени и мышцах, поскольку активность фермента в лейкоцитах вариабельна и не может служить диагностическим целям.

Генерализованный гликогеноз протекает очень тяжело и заканчивается смертью ребенка в конце первого года жизни.

**III тип — лимитдекстриноз (болезнь Форбса—Кори)** обусловлен дефицитом гликогенолитического фермента амило-1,6-глюкозидазы. Это приводит к неполному расщеплению гликогена и образованию полисахарида с укороченными концевыми ветвями молекулы, являющегося промежуточным между гликогеном и декстрином (отсюда название — лимитдекстрин, то есть промежуточный, пограничный декстрин).

**Клиническая картина** заболевания напоминает I тип гликогеноза. Гепатомегалия выявляется вскоре после рождения ребенка. Отмечаются мышечная слабость, признаки гипогликемии, ацетонурия.

**Диагноз** основывают на биохимических анализах крови и мочи, которые не отличаются от анализов при I типе. Отличительной особенностью лимитдекстриноза является повышение сахара крови в ответ на нагрузку галактозой, чего не бывает при болезни Гирке. Окончательный диагноз возможен при определении активности амило-1,6-глюкозидазы в биоптате печени.

**Прогноз** для жизни при данной форме гликогеноза зависит от вовлечения в патологический процесс сердца, но чаще бывает благоприятным.

Другие формы гликогенозов (IV — амилопектиноз, болезнь Андерсена; V — недостаточность миофосфорилазы, болезнь Мак-Ардла; VI — недостаточность печеночного фосфорилазного комплекса, болезнь Херса; VII — болезнь Томсона; VIII — болезнь Таруи; IX — болезнь Хага) встречаются очень редко. В основе развития этих форм лежат различные нарушения ферментативного синтеза и распада гликогена.

## Лечение

Лечение гликогенозов разработано недостаточно. Предпринимают попытки введения недостающих ферментов. Применение адреналина, гидрокортизона, способных в норме повысить сахар в крови за счет распада гликогена и гликонеогенеза, оказались неэффективными. Несколько лучше результаты были получены от использования глюкагона в дозе до 0,7 мг на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела и малых доз тиреоидина при длительном (6 мес) курсе лечения. Показаны липотропные средства (липокаин, цетамифен и др.).

При задержке физического развития назначают анаболические стероиды под контролем темпов костеобразования.

Большое значение уделяют диетотерапии. Частота приемов пищи должна быть увеличена для предупреждения выраженной гипогликемии. В этих же целях повышают количество углеводов в диете. Жир ограничивают, белки назначают в соответствии с возрастной нормой. Грудным детям дают наполовину обезжиренное молоко при 7–8-разовом кормлении. Кашу в виде прикорма вводят на месяц раньше срока, творог дают только обезжиренный. Ночью и в перерывах между кормлениями ребенка нужно поить сладким чаем.

## Фруктоземия

Частота клинически выраженных форм составляет 1 : 130 000. Тип наследования предполагается аутосомно-рецессивный.

### Патогенез

Причиной заболевания является дефицит ферментов фруктозо-1-монофосфат-альдолазы и фруктозо-1,6-дифосфат-альдолазы, в норме расщепляющих гексозу на две триозы. В результате блока в обмене фруктозы в организме происходит накопление большого количества фруктозо-1,6-дифосфата, оказывающего, возможно, токсическое действие на ткани и снижающего активность гликогенолитических энзимов, что приводит к клинической картине гипогликемии. Токсическое воздействие на печень и почки приводит нередко к нарушению функции этих органов, появлению желтухи и гипераминоацидурии.

### Клиническая картина

Становится отчетливой после введения в рацион грудного ребенка фруктовых соков или пищи, содержащих фруктозу (сладкий чай, подслащенные молочные смеси, фруктовые и овощные пюре). Появляется рвота, снижается аппетит, иногда бывает понос. Если характер питания не изме-

няется, развивается гипотрофия. Дети, как правило, сонливы, склонны к обморочным состояниям, сопровождающимся потливостью и судорогами (проявления гипогликемии). В более тяжелых случаях увеличена печень, развивается желтуха, нарушается функция почек и очень редко — центральной нервной системы. Часто родители сами регулируют питание детей, исключая плохо переносимые продукты, в связи с чем тяжелых исходов не наблюдается.

## Диагноз

Основывают на обнаружении в моче фруктозы с помощью качественной реакции Селиванова или хроматографическим методом. Необходимо помнить, что фруктозу определяют в моче и у больных так называемой доброкачественной фруктозурией, клинически не проявляющейся. У многих детей выявляют протеинурию, гипераминоацидурию, лейкоцитурию, что требует проведения дифференциального диагноза с заболеваниями почек и другими болезнями обмена веществ.

Следует с большой осторожностью подходить к пробе с нагрузкой фруктозой из-за возможного развития тяжелой гипогликемической реакции. Только в случаях, представляющих большие трудности для диагностики, можно рекомендовать проведение пробы, причем количество фруктозы не должно превышать  $10 \text{ г/м}^2$  поверхности тела (0,3–0,5 г на кг массы).

При положительной пробе с нагрузкой фруктозой ее концентрация в крови повышается до 1,3 г/л и выше (в норме не более 0,25 г/л), а количество глюкозы резко падает, нередко ниже 0,5 ммоль/л. Проба может оказаться положительной у гетерозиготных носителей гена фруктоземии. Определенное значение имеет также исследование уровня фруктозы и глюкозы в крови до и после завтрака, состоящего из значительного количества продуктов, содержащих фруктозу.

## Лечение

Назначают диету, не содержащую фруктозу, в течение первых лет жизни ребенка. В дальнейшем, по мере повышения толерантности к фруктозе, рацион можно расширить. К продуктам, содержащим большое количество фруктозы, относят тростниковый сахар, сахарную свеклу, мед, яблоки, груши, сливы, арбуз, апельсины, клубнику, вишню, фруктовые джемы и повидло, морковь, репу, какао.

## Прогноз

При своевременно назначенной диете развитие детей не нарушается.

## НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ЛИПИДОВ

Наследственные болезни обмена липидов — обширная группа различных по генезу состояний, патогенетически в той или иной степени связанных с нарушениями жирового обмена, в том числе — плазматические липидозы, для которых характерно накопление липидных субстанций внутри клеток (болезнь Ниманна—Пика и др.); нарушения обмена липопротеинов ( $\alpha$ - и  $\beta$ -липопротеидемии и др.).

### Гликолипидозы

Группа заболеваний, обусловленных нарушением процессов распада гликолипидов (цереброзиды, ганглиозиды). Гликолипиды — наиболее сложные липоиды, являющиеся соединениями церамида и галактозы и содержащие (ганглиозиды) нейраминную кислоту и гексозамины. Нарушение метаболизма этих соединений вызывает ряд наследственных болезней. Гликолипидозы в основном наследуются по аутосомно-рецессивному типу, за исключением синдрома Фабри, ферментный дефект при котором связан с X-хромосомой.

Гликолипидозы подразделяются на цереброзидозы (болезнь Гоше, болезнь Краббе), сульфатидозы (метахроматическая лейкодистрофия), церамидолигосидозы (церамидлактозидлипоидоз, синдром Фабри), ганглиозидозы ( $Gm_2$ -ганглиозидозы: болезнь Тея—Сакса, болезнь Зандгоффа—Яцкевича—Пильца, болезнь Бернгеймера—Зайтельберга, инфантильный ганглиозидоз IV типа,  $Gm_1$ -ганглиозидозы: болезнь Нормана—Ландинга, болезнь Дерри).

### Болезнь Гоше (глюкозилцерамидлипоидоз)

Болезнь получила свое название по имени французского врача Филиппа Гоше, который впервые описал ее в 1882 г. у пациента с увеличенной печенью и селезенкой. Сам Ф. Гоше назвал заболевание «эпителиомой селезенки». Это заболевание хотя и относится к так называемым орфановым болезням (болезням-сиротам), между тем является самым распространенным из всех генетических нарушений, связанных с накоплением липидов в лизосомах. На 40 000–60 000 населения приходится менее одного больного с болезнью Гоше, общее число подобных больных в мире — менее 10 000.

Болезнь Гоше — наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутацией гена, контролирующего синтез фермента 7-D-глюкоцереброзидазы. Этот фермент участвует в гидролизе глюкозилцерамида на глюкозу и церамид. Следствием мутации

гена является недостаточная активность 7-D-глюкоцеребозидазы, в результате чего глюкозилцерамид накапливается в лизосомах макрофагов — «клетках Гоше», являющихся отличительной особенностью данного заболевания. Этими клетками изобилует красная пульпа селезенки, синусоиды печени, лимфатические узлы, костный мозг, а также многие другие ткани. Клетки Гоше сравнительно больших размеров, как правило, от 20 до 200 мкм в диаметре и имеют эксцентрически расположенное ядро.

Процесс накопления липидов приводит к нарушению функций макрофагов и, как следствие этого, к полисистемному заболеванию, клинические проявления которого сводятся к прогрессирующей гепатоспленомегалии и постепенному замещению костного мозга макрофагами, нагруженными гликолипидами, что содействует развитию симптомов угнетения нормального кроветворения.

### **Клиническая картина**

Различают три типа болезни Гоше. *Тип 1 — ненейропатический* — самый распространенный, характеризуется прогрессирующим течением и не затрагивает нервной системы. На первый план выступает увеличение паренхиматозных органов с преимущественным поражением селезенки. Возраст начала проявления заболевания и тяжесть симптомов широко варьируют. Данный фенотип в 100 раз чаще встречается среди евреев-ашкенази.

*Тип 2* представляет собой *нейропатическую инфантильную форму*. Средний возраст начала заболевания 3–5 мес, неврологические осложнения (тяжелые судорожные приступы, гипертонус, апноэ, выраженная задержка умственного развития) проявляются к 6 мес. Этот тип заболевания, не имеющий этнической предрасположенности, в среднем, к 9 мес приводит к летальному исходу, как правило, вследствие прогрессирующего повреждения ствола головного мозга. Однако известны случаи, когда больные дети доживали до 3 лет.

*Тип 3 — подострая нейропатическая (ювенильная) форма*. Она панэтнична, но найден генетический изолят в популяции одного из регионов Северной Швеции. Большинство больных этим типом — дети с медленно прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием. Отмечается своеобразная неврологическая симптоматика. Первым неврологическим признаком является, как правило, окуломоторная апраксия, расстройство глазодвигательных функций. По мере прогрессирования заболевания у пациентов развивается атаксия, мышечная спастичность и слабоумие. Наряду с гепатоспленомегалией в патологический процесс вовлекаются и другие органы и системы. Безболезненная, как правило, случайно обнаруживаемая спленомегалия — обычно самый ранний симптом всех трех типов болезни Гоше. Степень увеличения селезенки лучше всего определяет



са с помощью магнитно-резонансного исследования и свидетельствует о темпе прогрессирования заболевания. Увеличение селезенки сопровождается синдромом гиперспленизма (повышенным разрушением элементов крови в селезенке), что у большинства больных приводит к панцитопении и развитию геморрагического синдрома. Инфильтрация и инфаркт красной пульпы селезенки приводят к фиброзу и образованию рубцовой ткани. Такой инфаркт может вызвать острую боль в животе.

Хотя увеличение печени и ее дисфункция при болезни Гоше являются обычными для всех типов болезни, случаи тяжелой печеночной недостаточности встречаются редко. Часто встречается относительно выраженная портальная гипертензия как следствие фиброза.

Поражение скелета — одно из главных проявлений заболевания для типов 1 и 3 и основная причина дискомфорта и стойкой инвалидизации больных. Поражение костной ткани является следствием накопления липидов в остеокластах, замещением нормальных элементов костного мозга инфилтрататами клеток Гоше, что сопровождается нарушением нормальных физиологических процессов в костной ткани. Костная патология наблюдается у 75% пациентов с болезнью Гоше. В первую очередь обычно поражается бедренная кость, затем следуют другие длинные кости и позвоночник. Накопление клеток Гоше в костном веществе вызывает появление остеолитических очагов, что приводит к отеку, увеличению внутрикостного давления и, вследствие инфаркта костного мозга, к болевым симптомам, которые известны как «костные кризы» и протекают с острыми болями. К числу костных осложнений относятся остеопения, остеонекроз, остеосклероз, истончение кортикального слоя, деминерализация, переломы, дегенерация суставов и вторичные патологические переломы.

Могут наблюдаться и другие симптомы болезни Гоше: желто-коричневая пигментация кожи, задержка роста и полового развития.

## **Диагноз**

О диагнозе болезни Гоше следует думать в случае необъяснимой спленомегалии (с геморрагическим диатезом или без него) или при других патологических проявлениях со стороны печени и скелета. Наличие клеток Гоше в костном мозге и других тканях с высокой степенью вероятности подтверждает диагноз болезни, но не может быть основополагающим, так как подобные клетки обнаруживают при других лизосомных болезнях. Для подтверждения диагноза в настоящее время лучше проводить не гистологическое исследование костного мозга, а использовать безболезненный для больного и быстрый в исполнении метод энзимодиагностики (определение активности мутантного фермента в клетках периферической крови). Программа диагностики наследственных лизосомных болезней накопления разработана и функционирует в лаборатории наследственных

болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра РАМН (Москва). Для верификации диагноза болезни Гоше необходимым является следующий биологический материал: по 10 мл гепаринизированной крови от больного и одного из родителей; биоптат кожи больного для выращивания культуры кожных фибробластов; по 10 мл крови, взятой с 1 мл 0,5 М раствора ЭДТА от больного и родителей для анализа ДНК. Следует отметить, что активность фермента в лейкоцитах почти в 10 раз ниже, чем в фибробластах, поэтому последние являются предпочтительным материалом для диагностики. С помощью энзимодиагностики болезнь Гоше может быть диагностирована пренатально, путем исследования ворсин хориона или культивируемых амниоцитов.

### **Дифференциальный диагноз**

Дифференциально-диагностический круг при болезни Гоше включает: другие лизосомные болезни накопления — болезнь Ниманна—Пика, тип А, В и С; болезнь Вольмана; GM1-ганглиозидоз; галатосиалидоз; другие наследственные болезни обмена — гликогеноз, талассемии, гемофилии, хроническая гранулематозная болезнь; другие заболевания — врожденная окуломоторная апраксия, онкологические заболевания крови, остеомиелит, костный туберкулез, вирусный гепатит.

### **Лечение**

До недавнего времени медицина не располагала эффективными средствами лечения больных с болезнью Гоше. Терапия носила прежде всего паллиативный характер (спленэктомия с целью ликвидации проявлений гиперспленизма), анальгетики, хирургические вмешательства и протезирование при скелетных поражениях.

С выделением и очисткой глюкоцереброзидазы стало возможным замещение в организме пациента мутантного фермента. Начиная с 90-х годов прошлого века во всем мире начата клиническая коррекция болезни с помощью практически безопасной и эффективной фермент-заместительной терапии. Из пула плацентарной ткани человека был получен препарат нормальной  $\beta$ -D-глюкоцереброзидазы, который при введении в кровь больного стал эффективно выполнять функцию нормального фермента. Этот препарат получил название цередаза (фирма Genzyme, США) Чуть позже, благодаря достижениям генных технологий, был получен препарат церезим — первый рекомбинантный продукт, используемый для лечения болезни Гоше. Согласно данным клинических наблюдений режим дозирования может быть различен и подбирается индивидуально. Применение начальных доз в 30 ЕД на 1 кг массы тела однократно с интервалом в 2 нед приводит к улучшению гематологических и висцеральных параметров в течение 6 мес после начала терапии, а продолжение лечения этим препаратом останав-

ливают процесс развития заболевания и снижает выраженность костных нарушений. Во всем мире более 2000 больных с болезнью Гоше тип 1 получают внутривенно модифицированную человеческую глюкоцереброзидазу. С 1997 г. в России появился первый положительный опыт применения фермент-заместительной терапии при болезни Гоше. К недостаткам данного вида терапии относится то, что инфузии фермента требуются на протяжении всей жизни и стоят дорого. Однако наличие неактивного лечебного средства и перспектива использования генной терапии значительно улучшили качество жизни пациентов и их семей.

### **Инфантильный Gm<sub>2</sub>-ганглиозидоз (болезнь Тея—Сакса)**

В основе заболевания лежит генетически обусловленное нарушение обмена ганглиозидов, сопровождающееся их повышенным отложением в сером веществе мозга (превышающем норму в 100–300 раз). Накопление ганглиозидов отмечается также в печени, селезенке. При болезни Тея—Сакса определяют дефицит гексозаминидазы А — одной из форм лизосомального фермента. Частота инфантильного ганглиозидоза 1:250 000 (среди евреев-ашкенази — 1:4000). Тип наследования аутосомно-рецессивный. Локализация гена установлена на 15-й хромосоме (15q22–q25.1).

#### **Клиническая картина**

При рождении и в первые 3–4 мес жизни дети не отличаются от здоровых сверстников. Заболевание развивается медленно, ребенок становится менее активным, теряет приобретенные навыки, утрачивает интерес к игрушкам, не узнает мать, плач ребенка становится слабым и протяжным. Рано появляются расстройства зрения (нарушения фиксации, слежения за предметом). Довольно быстро развивается слепота, нередко одновременно возникает глухота. Психические расстройства прогрессируют и вскоре можно отметить деградацию интеллекта до степени идиотии. Развивается гипотония, ребенок не может держать голову, возникает паралич конечностей. Часто возникают типичные судороги с опистотонусом, которые могут провоцироваться минимальными внешними раздражителями. Нередко возникают псевдобульбарные параличи: расстройство глотания, насильственный смех и плач. Дети быстро худеют и через 1–1,5 года наступает смерть.

#### **Диагноз**

Диагноз болезни Тея—Сакса основывается на генеалогических данных, совокупности клинических признаков, на результатах биохимического исследования (определение активности гексозаминидазы А в лейкоцитах крови пробанда, тканевых гомогенатах и культуре фибробластов), типич-

ных изменениях на глазном дне (атрофия сосков зрительных нервов и вишнево-красное пятно в макулярной области).

### **Дифференциальный диагноз**

Дифференциальный диагноз Gm<sub>2</sub>-ганглиозидоза I типа следует, в первую очередь, проводить с болезнью Зандгоффа (инфантильный Gm<sub>2</sub>-ганглиозидоз II типа, вариант 0), характер передачи и клинические проявления которого идентичны болезни Тея—Сакса. Этому типу ганглиозидоза не свойственна определенная этническая принадлежность. Ген локализован на длинном плече 5-й хромосомы. В основе болезни лежит недостаточность двух форм гексозаминидазы — А и В. В дифференциальной диагностике большое значение придают идентификации продуктов накопления в органах и тканях пробанда.

### **Лечение**

Патогенетических методов терапии инфантильного ганглиозидоза нет. Назначают противосудорожные препараты, гепатопротекторы, широкий комплекс витаминотерапии. Большое значение придают пренатальной диагностике болезни Тея—Сакса.

### **Сфинголипидоз (болезнь Ниманна—Пика)**

Внутриклеточный липоидоз, характеризующийся накоплением в клетках ретикулоэндотелия фосфолипида — сфингомиелина. Сущность нарушения обмена сфингомиелинов состоит в утрате ферментативной активности сфингомиелиназы. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Частота распространения — 1:10 000. Заболевание генетически гетерогенно. Выделяют 4 варианта — А, В, С и D. При варианте А и В отмечают дефицит сфингомиелиназы, при варианте С и D активность энзима нормальная.

### **Клиническая картина**

Сфинголипидоз встречается только в раннем детском возрасте и характеризуется злокачественным течением. Начало болезни сопровождается отказом от еды, появляется рвота, срыгивания. Затем обращают внимание на задержку психомоторного развития и прогрессирующую гепатоспленомегалию. В дальнейшем формируются спастический тетрапарез, глухота и слепота. Кожа приобретает коричневый оттенок. На деснах и языке нередко можно видеть характерные чернильно-синие пятна. Наблюдается умеренное и генерализованное увеличение лимфатических узлов. Судороги не характерны. На глазном дне часто обнаруживают вишнево-красное пятно.

**Вариант А** — классическая форма болезни: тяжелые поражения нервной системы сочетаются с выраженной гепатоспленомегалией; **вариант В**

отличают более поздние сроки манифестации (2–6 лет), отсутствие неврологической симптоматики и хроническое течение болезни. **Вариант С** характеризуется чрезвычайной вариабельностью начала заболевания, у 40 % больных отмечается пролонгированная желтуха, исчезающая к 2–4 мес жизни, типична гепатоспленомегалия; **вариант D** по своим клиническим проявлениям сходен с вариантом С, у больных часто наблюдаются миоклонические судороги.

### Диагноз

Диагноз синголипидоза основан на обнаружении в пунктатах костного мозга и селезенки клеток Ниманна—Пика. Они имеют значительные размеры (до 90 мкм), при фиксации спиртом выглядят «пенистыми», так как спирт растворяет жироподобные субстанции, содержащиеся в цитоплазме. Обнаружение подобных клеток возможно и при других лизосомных заболеваниях, при гиперлипидемии. Энзимная диагностика метаболического блока возможна в экстрактах культуры кожных фибробластов или в лейкоцитах периферической крови после обработки их ультразвуком.

### Лечение

Лечение болезни Ниманна—Пика малоэффективно. Возможно назначение липокаина, метионина, комплекса витаминов. В настоящее время появляются новые перспективы в лечении липоидозов, например, заместительная терапия, состоящая во введении очищенных энзимных препаратов в липосомах. Основное затруднение состоит в непродолжительности биологической жизни введенного ферментного белка, а также в непроницаемости гематоэнцефалического барьера. Рассматривают также варианты возможной генетической трансдукции с использованием вирусов, с помощью которых можно заменить дефектный ген или ввести отсутствующий цистрон (локус, единицу, определяющую специфическую последовательность аминокислот в одном полипептиде).

## НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ПИГМЕНТНЫЕ ГЕПАТОЗЫ

### Синдром Криглера—Найяра

Наследственная ферментно-дефицитная желтуха с высоким уровнем неконъюгированного билирубина и частым поражением ЦНС. В основе гипербилирубинемии лежит полное отсутствие или значительная недостаточность глюкуронилтрансферазы, то есть неспособность гепатоцитов конъюгировать свободный билирубин с глюкуроновыми кислотами. Выделяют два варианта синдрома Криглера—Найяра. Первый наследуется по

аутосомно-рецессивному типу. Активность глюкуронилтрансферазы в гомогенате печени не определяется, фенобарбитал неэффективен. Второй вариант наследуется по аутосомно-доминантному типу (тип Ариаса), активность глюкуронилтрансферазы ниже 15–20% от нормы. Введение фенобарбитала вызывает существенное уменьшение билирубинемии.

### **Клиническая картина**

У детей с синдромом Криглера—Найяра доминируют желтуха и тяжелые неврологические нарушения, проявляющиеся симптомами так называемой ядерной желтухи (тонические и клонические судороги, опистотонус, глазодвигательные расстройства). Желтуху обнаруживают в первые часы или дни после рождения, и она сохраняется на протяжении всей жизни, быстро нарастая в интенсивности, моча вначале светлая, кал несколько обесцвечен. Печень и селезенка не увеличены. Признаки анемии и повышенного гемолиза отсутствуют. Билирубинемия колеблется в пределах 371–513 мкмоль/л и представлена исключительно неконъюгированной фракцией.

### **Дифференциальный диагноз**

Проводят с транзиторной негемолитической гипербилирубинемией Люоця—Ариаса (снижение уровня билирубина в последнем случае происходит после прекращения на 3 дня вскармливания грудью), синдромом Жильбера и гемолитическими желтухами.

### **Лечение**

Назначают в зависимости от типа болезни в период новорожденности заменное переливание крови, сеансы гемосорбции, фенобарбитал, фототерапию. На фоне лечения фенобарбиталом уточняют вариант синдрома. При первом — лечение является бесперспективным, при втором — фенобарбитал назначают в суточной дозе 8–10 мг/кг (в ряде случаев до 20 мг/кг) 7–10-дневными курсами с перерывами на 1–2 нед. Более четкий эффект отмечают при внутримышечном введении фенобарбитала. Заменные переливания крови в возрасте старше 1–2 мес не проводят, поскольку в этот период билирубин не оказывает энцефалотоксического действия.

### **Синдром Жильбера—Мейленграхта**

Наследственная гипербилирубинемия, происхождение которой связывают с дефектом синусоидальной мембраны гепатоцита, то есть с недостаточностью адсорбции билирубина из плазмы и, возможно, нарушением его внутриклеточного транспорта. Не исключается значение частичного

дефицита активности глюкуронилтрансферазы (до 10–30% по сравнению с нормой). Тип наследования аутосомно-доминантный с достаточно высокой пенетрантностью. Мальчики болеют в 2 раза чаще, чем девочки.

### **Клиническая картина**

Наиболее часто синдром Жильбера выявляют в препубертатном и пубертатном периодах. Основные проявления — иктеричность склер и постоянная светло-желтая окраска кожи. У 20–40% больных наблюдаются астеновегетативные нарушения в виде повышенной утомляемости, психоэмоциональной лабильности, потливости. Реже встречаются диспептические явления.

Печень выступает из подреберья на 1,5–3 см у 10–20% больных, селезенка не пальпируется. Анемия не определяется. У всех больных обнаруживают невысокую гипербилирубинемия (18–68 мкмоль/л), представленную главным образом неконъюгированной фракцией.

### **Лечение**

Проводят в период обострения синдрома и возрастания гипербилирубинемии фенобарбиталом в суточной дозе 3–5 мг/кг в течение 7–10 дней. Подобным больным не рекомендуют назначение лекарственных препаратов, конкурирующих за связь с альбумином (продолжительные сульфаниламиды, оксациллин и др.). Следует проявлять осторожность при назначении левомицетина, тетрациклинов, салицилатов, стероидных гормонов.

**Прогноз** благоприятный.

## **НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ**

В 1965 г. бельгийский исследователь Херс сформулировал концепцию наследственных лизосомных болезней, которые также получили название болезней накопления (тезауризмозы). Лизосомные болезни характеризуются следующими признаками:

- 1) заболевание сопровождается накоплением тех или иных соединений;
- 2) накапливаемые соединения локализуются всегда в лизосомах;
- 3) накапливаемые соединения могут быть гомогенными или гетерогенными в зависимости от специфичности отсутствующего фермента;
- 4) при лизосомных болезнях наблюдается дефект только по одному ферменту.

Тип наследования лизосомных болезней главным образом аутосомно-рецессивный, реже — рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Эти заболевания — следствие дефекта одного из ферментов, участвующих

в расщеплении природных полимерных соединений (углеводсодержащих), которые, накапливаясь в клетке в избыточных количествах, резко нарушают ее функции. Клинические симптомы лизосомных болезней возникают как следствие гибели клеток и ограничены теми органами, в которых происходит накопление неметаболизируемых соединений. Поэтому для лизосомных болезней характерно прогрессирующее течение.

Лизосомные болезни проявляются у детей обычно через 1–6 мес после рождения. Возникает и постепенно нарастает умственная и физическая неполноценность, часто приводящая к смерти. Характерными симптомами болезней накопления являются: задержка психического развития, неврологические нарушения, повышение сухожильных рефлексов, судороги, атаксии, а также дефекты зрения (помутнение роговицы, катаракта и др.), слуха, костные деформации, пороки сердца, гепатоспленомегалия. Одинаковая клиническая картина этих заболеваний может наблюдаться при различных ферментных дефектах, и наоборот: различные проявления заболевания могут быть вызваны отсутствием одного и того же фермента.

Постановка диагноза на основании клинических симптомов часто довольно трудна. Только ферментная диагностика, сочетающаяся с выделением накапливающегося продукта и установлением его строения, может дать ответ о природе наследственного заболевания. Для исследования используют обычно лейкоциты и культуру фибробластов кожи больного. Для пренатальной диагностики (в случае новой беременности у матери, которая уже имеет ребенка с лизосомной болезнью) используют культуру клеток амниотической жидкости, полученной с помощью амниоцентеза. При поражении плода решают вопрос о прерывании беременности.

## **Мукополисахаридозы**

К болезням накопления относят мукополисахаридозы, муколипидозы, сиалидоз, маннидоз и другие группы.

Среди всех болезней накопления в педиатрической практике с наибольшей частотой встречаются мукополисахаридозы (МПС). При этой патологии в результате недостаточности лизосомальных ферментов изменяется катаболизм гликозаминогликанов, происходит накопление их в лизосомах, что приводит к грубой клеточной патологии и возникновению характерной клинической картины.

МПС наследуют по аутосомно-рецессивному типу, за исключением синдрома Хантера (рецессивный, сцепленный с X-хромосомой). Согласно ферментативным дефектам и тяжести клинической симптоматики различают 14 типов и подтипов МПС (табл. 249).



Таблица 249

**Ферментативные дефекты при МПС**

Тип МПС	Ферментативный дефект, локализация гена	Продукт накопления
I (IH) Гурлера	$\alpha$ -L-идуронидаза, 22q11	Дерматансульфат, гепарансульфат
II Хантера	Сульфидуронатсульфатаза, Xq26-q28	Дерматансульфат, гепарансульфат
III Санфилиппо	A) гепарансульфатсульфамидаза B) N-ацетил-L-D-глюкозаминидаза C) ацетилтрансфераза	Гепарансульфат
IV Моркио	A) N-ацетилгалактозамин-6-сульфатсульфатаза B) $\beta$ -галактозидаза	Кератансульфат Хондроитин-6-сульфат
V (I) Шейе	$\alpha$ -L-идуронидаза	Дерматансульфат
VI Марото-Лами	Арилсульфатаза, 5q11-q13	Дерматансульфат
VII Слая	$\beta$ -глюкуронидаза, 7q21.3-q22.1	Хондроитинсульфат

МПС I типа (болезнь Гурлера) обозначается как МПС типа IH для отличия его от МПС V типа, который раньше также обозначали как МПС I типа (Шейе). Оба эти типа развиваются при недостаточности  $\alpha$ -L-идуронидазы, но клинически имеют различную картину. При МПС III типа (Санфилиппо C) дефектен фермент, участвующий не в распаде, а в биосинтезе гепарансульфата.

**Клиническая картина**

Довольно разнообразна и включает поражение соединительной ткани, которое в одних случаях выражено значительно в скелете или его отдельных частях, а в других — в поражении сердца или роговой оболочки глаза. В целом клинически все формы образуют непрерывный ряд (табл. 250).

**Диагноз**

Биохимическим маркером болезней накопления гликозаминогликанов является гиперэкскреция и/или внутриклеточное накопление гликозаминогликанов. Программа биохимической диагностики МПС и других лизосомных болезней включает:

- этапность биохимической диагностики болезней накопления ГАГ;
- просеивающий нефелометрический тест на гиперэкскрецию гликозаминогликанов.

## Клинические проявления МПС

Тип МПС	Клинические признаки
I Гурлера	Умственная отсталость, раннее помутнение роговой оболочки, тяжелые изменения скелета
II Хантера	Дизостоз с карликовостью, умственная отсталость, гепатоспленомегалия, кардиопатия
III Санфилиппо А, В, С	Для всех трех форм одинаковые: умственная отсталость, средней тяжести поражения скелета, висцеромегалия, помутнение роговицы
IV Моркио	Выраженные изменения скелета, помутнение роговицы, аортальная регургитация, интеллект нормальный
V Шейе	Тугоподвижность суставов, помутнение роговицы, аортальная регургитация, интеллект нормальный
VI Марото–Лами	Тяжелые, как при типе I Гурлера, но интеллект нормальный
VII Слая	Множественный дизостоз, гепатоспленомегалия, умственная отсталость
VIII	Карликовость, множественный дизостоз, гепатоспленомегалия

**Программа диагностики МПС** состоит из 3 этапов:

*Исследование метаболитов*

1. Количественная оценка экскретируемых гликозаминогликанов по содержанию уроновых кислот и гексоз.
2. Электрофоретическое фракционирование гликозаминогликанов с денситометрией.
3. Кинетика внутриклеточного накопления  $^{35}\text{S}$ -гликозаминогликанов.

*Локусная дифференциация*

1. Определение активности 6 ферментов, участвующих в деградации гликозаминогликанов.
2. Метаболическое кооперирование.

*Полуколичественное и количественное определение экскретируемых гликозаминогликанов*, а также их электрофоретическое фракционирование позволяют:

- 1) исключить генокопии МПС с Гурлер- и Моркио-подобными фенотипами (маннозидоз, фукозидоз, ганглиозидоз, муколипидоз I, гипотиреоз, множественный артрогриппоз, спондилоэпифизарные дисплазии);
- 2) подразделить больных с МПС на 4 фенотипических класса, характеризующихся изолированной гиперэкскрецией гепарансульфата, дер-

матансульфата, кератансульфата и сочетанной гиперэкскрецией дерматансульфата и гепарансульфата.

### **Лечение**

С целью улучшения показателей физического развития больных применяют карнитин хлорид, соматотропный гормон, высокобелковые энпиты. Назначением рибоксина, панангина, пангамата кальция, эссенциале-форте стремятся улучшить состояние сердечно-сосудистой системы и паренхиматозных органов. В комплекс терапевтических воздействий включают электрофорез с лидазой на область пораженных суставов, магнитотерапию, парафиновые аппликации, массаж и ЛФК. По показаниям используют хирургические методы лечения органов зрения, грыжесечение.

Перспективным направлением в лечении МПС следует считать операции плазмафереза.

Большое внимание следует обращать на социальную адаптацию детей.

### **Прогноз**

Остается серьезным. Болезнь характеризуется прогрессирующим течением. Летальный исход наступает в результате присоединения респираторных заболеваний, сердечно-сосудистой недостаточности.

## **МУКОВИСЦИДОЗ**

Термин происходит от латинских слов «mucus» — относящийся к слизи, слизистый и «viscidus» — липкий.

Муковисцидоз — это самое частое моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена CFTR (трансмембранного регуляторного белка), в основе патогенеза которого лежит системное поражение экзокринных желез, жизненно важных органов и систем, имеющее тяжелое течение и прогноз (Российский Консенсус по муковисцидозу, Москва, 1995). Муковисцидоз — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание с высокой частотой в популяции. Прогрессирующий характер течения болезни с последующим летальным исходом или инвалидизацией значительной части больных придает этой патологии социальное значение. Ежегодно в России рождается около 650 больных муковисцидозом, в 2000 г. число больных в нашей стране превысило 15 000. По данным Л. А. Желениной (2004), частота муковисцидоза составляет 1 на 6000 новорожденных. Ежегодно в России рождаются от 300 [Капранов Н. И., 2001] до 500 [Желенина Л. А., 2004] детей, больных муковисцидозом. Частота гетерозиготных носителей гена муковисцидоза равняется 5%.

## Патогенез

В 1989 г. был обнаружен ген муковисцидоза (Kommens I. et al.), а затем расшифрована его структура: он содержит 27 экзонов, охватывает 250 тыс. пар нуклеотидов и расположен в середине длинного плеча 7-й хромосомы. Следствием мутации гена является нарушение структуры и функции белка (условно названного трансмембранным регулятором муковисцидоза), он локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки поджелудочной железы, кишечника, бронхолегочной системы, урогенитального тракта, и регулирует электролитный (преимущественно хлоридный) транспорт между этими клетками и межклеточной жидкостью. Недавно было показано, что при муковисцидозе снижена не только проводимость, но и секреция ионов хлора в клетках.

В настоящее время насчитывается более 600 мутаций в гене муковисцидоза, однако лишь 6 из них (delF508, G542X, G551D, R553X, W1282X и N1303K) в странах Западной Европы встречаются с частотой более 1%. Одной из самых распространенных мутаций является delF508. Это делеция трех нуклеотидов, кодирующих молекулу фенилаланина. В России частота delF508 мутации у больных муковисцидозом составляет 56%, в Москве — 41%, в Санкт-Петербурге — 47,3%.

Белок-регулятор состоит из регуляторного R-домена с большим числом сериновых остатков, являющихся мишенью для протеинкиназы А. Последняя осуществляет фосфорилирование этого белка. Кроме того, белок имеет 2 АТФ-связывающих участка (NBF1 и NBF2), а также 2 гидрофобных трансмембранных домена, каждый из которых представляет собой 6 витков спирали, пронизывающих клеточную мембрану. Специальные исследования доказали, что данный белок является собственно хлорным каналом, а не его регулятором, как предполагалось ранее. Для активации этого канала необходимы цАМФ (стимулирует протеинкиназу А) и АТФ (связывается с NBF1 и NBF2). В связи с неспособностью патологического белка активно выполнять роль хлорного канала в апикальной части мембраны клетки, ионы хлора накапливаются внутри нее. В результате изменяется электрический потенциал в просвете выводных протоков, что способствует повышенному выходу из просвета внутрь клетки ионов натрия, выполняющих роль своеобразного насоса. Это ведет к повышенному «всасыванию» перичеселлюлярного водного компонента [Dean T. et al., 1993]. Следствием является сгущение секретов вышеуказанных желез внешней секреции, затруднение их эвакуации и вторичные изменения в этих органах, наиболее серьезные со стороны бронхолегочной системы.

Бронхолегочные изменения доминируют в клинической картине, определяя ее течение и прогноз у 95% больных. Обычно уже в первые недели у большей части больных наблюдаются кашель, приступы удушья, иногда

рвота. Кашель обычно усиливается ночью. Эти симптомы связаны с нарушением мукоцилиарного транспорта. Сочетание гиперсекреции чрезмерно вязкой мокроты с нарушением клиренса бронхов ведет к мукоцилиарной недостаточности, застою мокроты в мелких дыхательных путях. Обычно воспалительному процессу в бронхах предшествует вирусное поражение носоглотки, гортани, трахеи, неизбежно ведущее к гибели клеток мерцательного эпителия, что открывает путь бактериальной флоре. Развивается порочный круг: обструкция — воспаление — чрезмерная секреция мокроты. Мукостаз и хроническая бронхиальная инфекция становятся фоном для повторных респираторных эпизодов: бронхиолитов, бронхитов, пневмоний.

По данным Н. И. Капранова и С. В. Рачинского, у больных муковисцидозом нарушена гуморальная система местного иммунитета (снижен уровень sIgA), снижен противовирусный иммунитет, интерферонообразование, количество макрофагов и их функция («спящие макрофаги»), фагоцитарная функция лейкоцитов и особенно их микробиоцидное действие.

В мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа обнаруживают в большом количестве интерлейкин-8 (главный источник — альвеолярные макрофаги), комплементарный компонент C5a и лейкотриен B<sub>4</sub>, другие цитокины — ИЛ-1, ИЛ-6, ТНФ-α, играющие важную роль при воспалении у больных муковисцидозом. Наряду с этим выявлен дефицит ИЛ-10. В просвете бронхов накапливается большое количество нейтрофилов и разрушаемая нейтрофильная ДНК способствует увеличению вязкости мокроты. Известна важная повреждающая роль экзогенной (бактериальная флора, особенно синегнойная палочка) и эндогенной эластазы. Нейтрофилы являются одним из источников последней.

Огромное количество нейтрофильной эластазы у больных муковисцидозом подавляет действие антипротеаз, позволяет им непосредственно и постоянно разрушать как эпителий, так и структурные элементы каркаса бронхиального дерева, что в свою очередь усугубляет нарушенную мукоцилиарную функцию и способствует формированию бронхоэктазий. Предполагают, что дефектный белок (кодируемый геном муковисцидоза) изменяет условия формирования и количественный состав «сахаров» на поверхности эпителиальной клетки в дыхательных путях, что создает благоприятные условия для адгезии ряда микробов, особенно синегнойной палочки. Патоморфологические изменения при муковисцидозе наиболее выражены также в поджелудочной железе, кишечнике, печени, репродуктивной системе.

Поражение поджелудочной железы обнаруживается уже в антенатальном периоде и выражается в задержке развития ацинусов. У новорожденных междольковые протоки расширены и заполнены слизью, к концу 1-го года жизни экзокринные элементы ткани поджелудочной железы прогрессивно

замещаются соединительной тканью и жировыми отложениями. Эндокринные элементы долгое время остаются сохранными, однако у более старших больных вся ткань железы постепенно замещается фибroadипозной субстанцией, что нередко приводит к сахарному диабету (2–8% больных старше 10 лет). Панкреатическая недостаточность в виде нарушения ассимиляции жира и стеатореи той или иной степени наблюдается у 85–90% больных.

Помимо изменений поджелудочной железы наблюдаются нарушения деятельности других пищеварительных органов, которые также поражаются уже внутриутробно. Низкая скорость продвижения кишечного содержимого в результате высокой концентрации белка в меконии приводит у части новорожденных к мекониальному илеусу и к эпизодам кишечной обструкции в старшем возрасте (эквиваленты мекониального илеуса). При гистологическом исследовании обнаруживают расширенные и заполненные слизью кишечные крипты, однако следует отметить, что структура кишечных ворсинок и эпителия не нарушена.

При муковисцидозе наблюдаются изменения со стороны гепатобилиарной системы в виде фокального или мультилобулярного билиарного цирроза, а при этом обнаруживают точечную обструкцию мелких желчных протоков эозинофильным содержимым. Поражение печени и желчных путей клинически может быть выявлено у новорожденных и проявляться тяжелой холестатической желтухой, гепатоспленомегалией, у ряда больных — декомпенсированным циррозом печени, портальной гипертензией, желчно-каменной болезнью (3% больных детей, по данным Н. И. Капранова, 1997). В слюнных железах определяют кистозно-фиброзные изменения, сходные с таковыми в поджелудочной железе.

Изменения в уrogenитальном тракте у больных могут возникать во внутриутробном периоде и характеризуются обструкцией выводящих протоков плотным секретом. Особенно это выражено у мальчиков, у которых отмечаются атрофия, фиброз или полное отсутствие семявыносящего канала, тела и хвоста придатка яичка, семенных пузырьков. Клинически эти изменения проявляются стерильностью у мужчин. Наблюдается также снижение фертильности у большинства женщин, больных муковисцидозом.

### **Клиническая картина**

Клиническая картина муковисцидоза разнообразна, зависит от возраста ребенка, тяжести поражения отдельных органов и систем, продолжительности заболевания и наличия осложнений, а также адекватности терапии.

Выделяют следующие основные формы этого заболевания:

1. Смешанная, с поражением желудочно-кишечного тракта и бронхолегочной системы (75–80%).

2. Преимущественно легочная (15–20%).
3. Преимущественно кишечная (5%).

Некоторые авторы выделяют также печеночную с явлениями цирроза, портальной гипертензии и асцитом, изолированную электролитную (псевдосиндром Баррета); мекониевую непроходимость, атипичные и стертые формы муковисцидоза.

Наиболее типичным является постепенное начало с развитием хронического, нередко обструктивного бронхита. Реже, обычно у детей раннего возраста, может наблюдаться острое начало с развитием пневмонии, принимающей тяжелое течение и рецидивирующий характер.

К первым симптомам бронхолегочной формы муковисцидоза относят вялость, бледность, недостаточное увеличение массы тела при удовлетворительном аппетите. Иногда с первых дней жизни отмечают покашливание, постепенно усиливающееся и принимающее коклюшеобразный характер. Кашель сопровождается цианозом, одышкой, апноэ обычно не бывает. Выделяется светлая мокрота, сначала не очень вязкая, затем она становится более вязкой, слизисто-гнойной. При прогрессировании процесса довольно быстро развиваются необратимые изменения в легких.

Обострения бронхолегочного процесса при муковисцидозе могут протекать по бронхолитическому или (реже) пневмоническому типу. Обострения возникают на фоне острой респираторно-вирусной или микоплазменной инфекции. В последнее время преобладающим инфекционным агентом у больных муковисцидозом является синегнойная палочка.

Пневмонические очаги, участки эмфиземы, ателектазы, пневмосклероз создают типичную для муковисцидоза пеструю клиническую и рентгенологическую картину. Процесс в легких всегда двусторонний. Характерным для муковисцидоза является затяжное течение пневмонии, нередко с абсцедированием и ранним развитием бронхоэктазов. Синуситы наблюдаются практически у всех больных независимо от формы муковисцидоза. Часто и у подростков, и у взрослых находят полипы в носу, обычно рецидивирующие после оперативного лечения.

Постепенно нарастают симптомы гипоксии: одышка в покое, цианоз, тахикардия. Развиваются симптомы легочного сердца, легочной и сердечной недостаточности. Появляется деформация пальцев рук и ног в виде «бараньих палочек», ногтей в виде «часовых стекол». Дети этой группы значительно отстают в физическом развитии, у них выражены дистрофические изменения: сухость и шелушение кожи, сухость и ломкость волос, поперечная исчерченность и ломкость ногтей.

При упорном (особенно коклюшеподобном) кашле у ребенка первых недель жизни необходимо обращать внимание на характер испражнений:

они при этом обильные, зловонные, вязкие, блестящие, суточное количество их в 2–8 раз превышает норму. Бронхолегочная форма заболевания начинается прогрессировать после отнятия ребенка от груди (прекращается действие липазы женского молока).

У детей старше 1 года муковисцидоз проявляется в виде синдрома целиакии, имеющего прогрессирующее течение и, как правило, приводит к тяжелой дистрофии и гиповитаминозам. Изменения печени, обычно долго не имеющие клинических симптомов, зависят от тяжести и длительности заболевания.

Рентгенологическая картина легких весьма полиморфна. Исследование функции внешнего дыхания у большинства больных муковисцидозом обнаруживает комбинацию обструктивных и рестриктивных нарушений. КОС, как правило, резко нарушено с преобладанием респираторного ацидоза, что, по-видимому, объясняется выраженной альвеолярной гиповентиляцией.

### **Диагноз и дифференциальный диагноз**

Диагноз муковисцидоза в манифестных случаях не вызывает затруднений. Необходима именно ранняя диагностика, что позволит избежать ненужных, обременительных для ребенка и медицинского персонала, дорогостоящих диагностических и терапевтических мероприятий; обеспечивают своевременное включение родителей в лечебно-реабилитационный процесс; своевременно решают проблему пренатальной диагностики.

Диагноз базируется на наличии хронического бронхолегочного процесса, типичного кишечного синдрома, случаев муковисцидоза у сибсов и положительном потовом тесте: содержание хлоридов 60 ммоль/л и выше, при этом разница между показателями хлора и натрия не должна превышать 10 ммоль/л. Потовый тест проводят не менее 3 раз методом пилокарпинового электрофореза, разработанного Гибсоном и Куком в 1959 г. Навеска пота должна быть не менее 100 мг. В настоящее время имеются аппараты («Макродакт», США; СМТ 10, Радиометр, Дания и др.), позволяющие при навеске пота 10–15 мг получить точное содержание электролитов в поте в течение 30 мин.

При получении пограничных значений хлоридов пота (40–60 ммоль/л) необходимо проводить ДНК-анализ. Пограничные показатели могут встречаться при надпочечниковой недостаточности, псевдоальдостеронизме, наследственной эктодермальной дисплазии, гипопаратиреозе, гипотиреозе, гликогенозе I типа, мукополисахаридозах, почечном диабете, синдроме Мориака, фукозидозах, наследственном холестатическом синдроме, а также при выраженной гипотрофии и панкреатите. Известно, что у 1–2%



больных муковисцидоз может протекать с нормальными показателями электролитов пота.

Диагноз у подростков и взрослых базируется на повторных определениях высоких концентраций электролитов пота при наличии отдельных клинических признаков или их сочетаний: полипы носа, упорно текущий хронический гайморит, рецидивирующий панкреатит, хронический бронхит, отставание в физическом развитии, «неясные» диспепсические нарушения, азооспермия, сниженная фертильность у женщин, цирроз печени и др.

Подозрение на муковисцидоз должно возникать при мекониевой непроходимости, длительном расстройстве стула (особенно при сохраненном аппетите), выпадении прямой кишки, хроническом панкреатите, затяжной пневмонии, протекающей с приступообразным кашлем и ателектазами, при хронических бронхолегочных заболеваниях, циррозе печени, юношеском сахарном диабете.

### Лечение

Представляет трудную задачу и требует моральных и физических сил, а также времени и материальных затрат. Больные должны иметь возможность госпитализироваться в специализированный центр. Республиканский Центр располагается в Москве, региональные Центры представлены в Санкт-Петербурге, Архангельске, Воронеже, Екатеринбурге, Казани, Новосибирске, Омске, Самаре, Саратове. На медикаментозное обеспечение 1 больного требуется в год около 40 млн рублей. Во время госпитализации в Центр специалисты производят коррекцию лечебно-реабилитационного режима конкретного больного после очередного (1 раз в 3 мес) детального обследования. Оно включает антропометрию, определение функции внешнего дыхания, общий анализ крови и мочи, копрограмму, анализ мокроты на флору и ее чувствительность к антибиотикам, по показаниям — рентгенографию грудной клетки, биохимическое исследование крови, определение иммунного статуса, эхографию печени и сердца. В последние годы в стране развивают такие формы активного диспансерного наблюдения за больными муковисцидозом, как дневной стационар и помощь на дому.

Практически очень трудно разделить медикаментозное и немедикаментозное лечение больных муковисцидозом. В значительной мере терапия носит симптоматический характер и включает в себя четыре основные задачи:

- 1) очищение бронхиального дерева от вязкой гнойной мокроты;
- 2) борьба с бактериальной инфекцией дыхательных путей;
- 3) поддержание хорошего нутритивного статуса;
- 4) психоэмоциональная адаптация.

*Общие принципы лечения муковисцидоза (по данным Международных симпозиумов в 1994 г. и соглашению 1995 г.):*

1. Ингаляционная терапия и физиотерапия. Способы и условия: оптимальная ингаляционная техника; регулярность упражнений; современные ингаляторы для обеспечения очищения всех отделов дыхательных путей.

Ингалируемые вещества: 0,9% раствор натрия хлорида;  $\beta$ -агонисты; 5% раствор ацетилцистеина; холинолитики; хромогликат натрия (при гиперреактивности и аллергии); кортикостероиды при аллергии и хронической обструкции; амилорид; ДНК-аза.

2. Превентивные меры. Вакцинация против коклюша и других респираторных инфекций. Гипоаллергизация быта, исключение пассивного курения.
3. Антибиотики. Внутрь (периодически или постоянно). Внутривенно (амбулаторно или в стационаре). Соответственно ступенчатому подходу к лечению.
4. Кортикостероиды. Преднизолон внутрь при: острых инфекциях с выраженным бронхообструктивным синдромом при невозможности купировать его другими способами; легочном аспергиллезе с отчетливыми аллергическими проявлениями; прогрессирующем течении заболевания у больных с хронической синегнойной инфекцией и неэффективностью обычной терапии; активности процесса в паренхиме печени у больных с циррозом печени; прогрессирующей гипотрофией (не корригируемой ферментами при достаточном калораже), некупируемом бронхолегочном процессе при сохраняющемся бронхообструктивном синдроме у детей первых месяцев жизни.
5. Длительная кислородотерапия. В течение сна, если Sat (сатурация) ниже 90% в течение 10 мин наблюдения (пульсоксиметрия). В течение физических упражнений (можно вместе с ингаляциями), если Sat ниже 90% или если  $p_aO_2$  ниже 75 мм рт. ст. — в течение субмаксимальной нагрузки (ЧСС — 160–180 уд/мин). Постоянная (более 15 ч в день), если Sat в покое ниже 92%.

Условия длительной кислородотерапии: удовлетворительная переносимость ее пациентом; отсутствие повышения  $p_aCO_2$  в течение кислородотерапии более чем на 10 мм рт. ст.

6. Коррекция нарушений желудочно-кишечного тракта. Диета с калоражем на 130–150% выше возрастной нормы и содержанием жира до 40% от общего калоража. Заместительные ферменты — микросферические с кислотоустойчивой оболочкой — панцитрат, креон, панкреаза,

пролипаза и др. Диетические добавки — мороженое, сливки, сметана, мед, кумыс и др. Витамины (поли-, А, Е, К) с минеральными добавками. Дополнительное количество поваренной соли (1–5 г).

При отсутствии положительной динамики нутритивного статуса (при гипотрофии): антагонисты  $H_2$ -рецепторов (фамотидин, ранитидин), аналоги простагландина (мизопростол), назначение специальных пищевых добавок.

За рубежом разработан и широко применяется большой ассортимент продуктов для больных муковисцидозом, включающих как заменители женского молока для детей 1-го года жизни, так и продукты для дополнительного питания более старших детей и взрослых («Dietta Extra», «Dietta Plus», Финляндия; «Portagen», США; «Humana Heilnahrung mit МСТ», Германия); маргарины со среднецепочечными триглицеридами и др. Белковый компонент продуктов наиболее часто представлен молочными белками с высокой биологической ценностью. Особое внимание уделено формированию жирового компонента продуктов; его формируют в основном среднецепочечными триглицеридами (60–70%) и растительными жирами. При формировании углеводного компонента предпочтение отдают полимерам глюкозы, глюкозе, фруктозе и сахарозе.

7. Теофиллин назначают по обычным показаниям (афонил-ретард и др.).
8. Диуретики. Необходимы у больных с циррозом печени (спиролактон, так как имеется гиперальдостеронизм) — длительный или постоянный прием.
9. Санация носоглотки — полипэктомия и частичная этмоидэктомия при нарушениях носового дыхания.
10. Хроническая гепатопатия — гептрал (адеметионин) внутривенно или внутрь; урсодеооксиголевая кислота.
11. Сахарный диабет: диета, инсулин, другие лекарственные средства.

Безусловный интерес вызывают современные направления в лечении легочной патологии больных муковисцидозом. К ним относятся: генная терапия; применение лекарств, способных сопровождать белок до мембраны эпителиальных клеток; применение лекарств, повышающих активность других хлоридных каналов в эпителиальных клетках; кинезитерапия всех видов, назначение ДНК-азы и других препаратов для разжижения мокроты; применение антибиотиков для разрушения бактерий и антител для удаления бактерий; назначение препаратов, уменьшающих вредный эффект иммунных реакций (проходит испытания ибупрофен); пересадка здорового легкого.

## Прогноз

Благодаря ранней диагностике и постоянному совершенствованию лечебно-реабилитационных режимов средняя продолжительность жизни этих больных в странах Запада увеличилась с 15 лет в 1970 г. до 31 года в 1992 г., тогда как в России (по данным Республиканского Центра муковисцидоза) она составляет около 16 лет.

Важную роль в медико-социальной реабилитации больного играют члены семьи. Оба родителя должны быть полностью информированы о сути заболевания, его причине, характере и особенностях течения и лечения их ребенка, они должны быть обучены ряду лечебных и реабилитационных методов. Генетическое консультирование показано родителям и всем желающим членам семьи. ДНК-обследование необходимо не только для больного муковисцидозом, но также для его родителей, планирующих в будущем иметь ребенка (для пренатальной диагностики).

Несмотря на очевидные успехи в диагностике, лечении, реабилитации, медико-социальной адаптации больных муковисцидозом остается еще много вопросов, которые ждут своего решения.

## Профилактика

В интересах повышения качества диагностики муковисцидоза необходимо проводить тщательное обследование семей пробандов, особенно родных и двоюродных сибсов, так как среди этого контингента встречается наибольшее число нераспознанных случаев болезни. Каждую последующую беременность матери больного муковисцидозом необходимо проводить под контролем центра пренатальной диагностики с целью ранней идентификации муковисцидоза плода. По данным О. П. Романенко, в Санкт-Петербурге (1996) из числа беременных, направленных на ДНК-диагностику, в 30% случаев мутация delF508 у плода не была выявлена и беременность благополучно завершилась рождением здорового ребенка. В 39% случаев потребовалось повторное исследование генотипа плода в более поздние сроки. У 37% беременных, обследованных повторно, у плода не было выявлено мутаций гена муковисцидоза, и беременность была доношена. В 63% случаев беременность была прервана, так как диагноз муковисцидоза у плода был подтвержден. Согласно данным литературы, частота ложноотрицательных результатов (рождение больного ребенка, несмотря на проведение пренатальной диагностики) составляет 1,3% [Баранов В. С., 1991].

Пренатальную диагностику муковисцидоза осуществляют прямой детекцией гена при помощи полимеразной цепной реакции синтеза ДНК или методом анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов. Необходимо отметить два момента. Во-первых, пренатальная диагностика,

к сожалению, возможна только при повторных беременностях в семьях, где отмечены случаи рождения детей, больных муковисцидозом. Во-вторых, эти молекулярные методы выполняют лишь в отдельных Центрах: Российском Центре медицинской генетики РАМН (Москва), Всероссийском Центре по диагностике муковисцидоза и Федеральном Центре пренатальной диагностики — Институт акушерства и гинекологии РАМН (Санкт-Петербург), Институте экспериментальной медицины РАМН (Санкт-Петербург), Томском институте медицинской генетики (Томск).

Для ранней постнатальной диагностики муковисцидоза среди новорожденных и детей раннего возраста может быть рекомендован следующий алгоритм (рис.146).



Рис. 146. Алгоритм ранней диагностики МВ новорожденных и детей раннего возраста.

Введение массового скрининга на муковисцидоз следует считать все же обоснованным. Однако существует целый ряд технических затруднений для его использования при массовых обследованиях новорожденных и детей раннего возраста.

## МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

В структуре специализированной помощи детям, а также семьям с наследственной патологией медико-генетическая служба начинает занимать все возрастающее значение.

Значение медико-генетической службы определяется уже тем, что около 5% населения, по данным ВОЗ, имеет наследственную патологию.

В регионах, где показатель детской смертности не превышает 15 на 1000, структура смертности детей до 5 лет выглядит следующим образом: моногенные болезни — 8–10%, хромосомные — 2–3%, мультифакториальные с выраженным генетическим компонентом — 35–40%, негенетические причины — 50%.

У индивидов с наследственными заболеваниями нередко снижена социальная адаптация («качество жизни»), поскольку часто нарушено как физическое, так и интеллектуальное развитие. Так, по некоторым оценкам в 25% случаев моногенной патологии отмечается мягкая инвалидизация, в 67% — значительная и в 7% — неисправимая. Эти пациенты являются тяжелым экономическим бременем как для семьи, так и для общества.

За рубежом принято считать, что термин «генетическая консультация» и систему этой помощи впервые предложил С. Рид в 1947 г., определив ее как социальную (не медицинскую!) службу, предназначенную исключительно для оказания помощи наследственно отягощенным семьям без прямого влияния на общество и здравоохранение. На самом деле первый кабинет по медико-генетическому консультированию был организован в 1941 г. J. Neel в Мичиганском Университете (США). Более того, еще в конце 20-х годов крупнейший генетик и невропатолог страны С. Н. Давиденков организовал медико-генетическую консультацию при Институте нервно-психиатрической профилактики в Москве. Он четко сформулировал задачи и методы медико-генетической консультации [Давиденков С. Н., 1929].

Следует различать медико-генетическую консультацию как врачебное заключение и как специализированное медицинское учреждение.

Формирование медико-генетической службы в России предусматривает ее многоуровневый характер. Первый уровень включает общепольничную сеть, второй — областные больницы и медико-генетические консультации, третий — межобластные медико-генетические центры и четвертый — федеральные центры наследственной патологии. Вся практическая деятельность медико-генетической службы РФ в настоящее время базируется на положениях основного приказа МЗ РФ № 316 от 30.12.93 г. «О дальнейшем развитии медико-генетической службы Министерства здравоохранения РФ».

На 1.01.94 г. в РФ функционировало 85 медико-генетических консультаций и 7 федеральных центров. С 1988 г. впервые в номенклатуру врачебных специальностей включены специальности: «врач-генетик» и «врач лаборант-генетик».

Принципиально выделяют 4 уровня профилактики врожденных и наследственных заболеваний:

- прегаметический (мероприятия, направленные на охрану окружающей среды и здоровья населения, в том числе репродуктивного возраста);

- презиготический (медико-генетическое консультирование, преконцепционная профилактика, методы вспомогательной репродукции);
- пренатальный (все виды пренатальной диагностики);
- постнатальный, то есть профилактика вторичных осложнений (раннее выявление с последующей диспансеризацией).

В настоящее время обоснованы и относительно удовлетворительно внедрены в медицинскую практику следующие *подходы*:

- медико-генетическое консультирование;
- вспомогательная репродукция; пренатальная диагностика (с предшествующим медико-генетическим консультированием);
- скринирующие (просеивающие) программы некоторых наследственных болезней обмена (с последующим медико-генетическим консультированием);
- диспансеризация.

Эти подходы в большей или меньшей степени специфичны для профилактики наследственной патологии, так как базируются на твердо установленных генетических закономерностях.

Главная цель генетического консультирования — предупреждение рождения больного ребенка. В соответствии с этой целью медико-генетическая консультация должна выполнять следующие задачи:

- определение прогноза здоровья для будущего потомства в семьях, где был, есть или предполагается больной с наследственной патологией;
- объяснение родителям в доступной форме смысла генетического риска и помощь им в принятии решения по поводу деторождения;
- помощь врачам в постановке диагноза наследственной болезни, если для этого требуются специальные генетические методы исследования;
- диспансерное наблюдение и выявление группы повышенного риска среди родственников индивида с наследственной болезнью;
- пропаганда медико-генетических знаний среди врачей и населения.

В соответствии с этими задачами поводом для направления на консультацию являются следующие ситуации:

- диагноз наследственной болезни поставлен, и пробанд или его родственники хотят знать прогноз будущего или уже имеющегося потомства;
- наследственный дефект подозревают, и для его уточнения требуются генетические методы исследования;

- рождение больного ребенка в семье предполагают по тем или иным причинам (кровно-родственный брак, прием лекарственных препаратов и др.).

Кроме того, врач должен заподозрить наследственную патологию и направить семью в медико-генетическую консультацию при следующих показаниях:

- наличие аналогичных заболеваний или симптомов у нескольких членов семьи;
- отставание ребенка в умственном и физическом развитии;
- наличие диспластических черт развития в сочетании с другими патологическими признаками (низкий рост, судорожный синдром и др.);
- врожденные пороки развития;
- первичное бесплодие супругов;
- первичная аменорея, особенно в сочетании с недоразвитием вторичных половых признаков (после обследования у эндокринолога);
- привычное невынашивание беременности;
- непереносимость лекарственных препаратов и пищевых продуктов;
- кровное родство родителей больного ребенка;
- беременные женщины старше 35 лет (без ограничения срока беременности);
- изменение уровня  $\alpha$ -фетопротеина и хорионического гонадотропина крови у беременных при сроке 15–19 нед.

Сущность генетического прогноза состоит в оценке вероятности появления наследственной патологии у будущих или уже родившихся детей. Консультации по прогнозу здоровья потомства можно разделить на две группы:

1. Проспективное консультирование.
2. Ретроспективное консультирование.

Проспективное консультирование — это наиболее эффективный вид профилактики наследственных болезней, когда риск рождения ребенка определяют еще до наступления беременности или на ранних ее сроках. Ретроспективное консультирование — это консультирование после рождения больного ребенка в семье относительно здоровья будущих детей.

Главным условием при расчете генетического риска является точный диагноз. Существуют два основных принципа оценки генетического риска:

1. Эмпирические данные.



## 2. Теоретические расчеты, основанные на генетических закономерностях.

В некоторых случаях оба принципа комбинируются.

Консультирование должно состоять из нескольких этапов для того, чтобы врач-генетик мог дать обоснованную рекомендацию и подготовить супругов к правильному восприятию совета.

Первый этап консультирования начинается с уточнения диагноза болезни. Исходным моментом диагностики служит клинический диагноз. На втором этапе консультирования задача врача-генетика заключается в определении риска рождения больного ребенка. Исходным моментом служит родословная обследуемой семьи (моногенно наследуемая патология, полигенно наследуемая патология, хромосомные болезни, спорадические случаи патологии). На третьем этапе консультирования врач-генетик должен прийти к заключению о риске возникновения болезни у детей консультирующихся супругов и дать им соответствующие рекомендации. В настоящее время считают, что низкий риск рождения больного ребенка находится в интервале 0–10%, средний — 11–20%, высокий — 21% и более. Пренебрежимо малым риском, при котором врач должен посоветовать иметь детей, считают риск в 2% (Стивенсон А., Девисон В.).

Заключительный этап консультирования — совет врача-генетика — требует самого внимательного отношения. Как отмечают некоторые авторы, многие консультируемые не подготовлены к восприятию генетической информации [Козлова С.И., 1984]. Консультант при заключительной беседе информирует не о «генетическом риске», а скорее дает «ситуационное» заключение (генетический риск с учетом тяжести течения болезни, продолжительности жизни, возможности лечения и внутриутробной диагностики).

Последующие ступени медико-генетического консультирования могут быть представлены в следующем виде: консультирующиеся понимают генетический риск; консультирующиеся принимают решение; они предпринимают шаги, чтобы воплотить решение в жизнь; они успешно выполняют решение [Мерфи Э., Чейз Г., 1979].

Исключительно важное значение при медико-генетическом консультировании имеет **пренатальная диагностика**, поскольку она позволяет перейти от вероятностного к однозначному прогнозированию здоровья ребенка в семьях с «отягощенной» наследственностью.

В настоящее время пренатальную диагностику осуществляют с помощью различных методов исследования в I и II триместрах беременности, то есть в периоды, когда в случае обнаружения патологии еще можно прервать беременность. На сегодняшний день возможна диагностика практи-

чески всех хромосомных синдромов и около 100 наследственных болезней, биохимический дефект при которых установлен достоверно.

Концепция пренатальной диагностики наследственных болезней была сформулирована в конце 60-х годов XX века и очень быстро реализована на практике. Проведение пренатальной диагностики показано в следующих случаях:

- 1) возраст женщины старше 35 лет;
- 2) наличие структурных перестроек хромосом у одного из родителей;
- 3) гетерозиготное состояние обоих родителей при аутосомно-рецессивных заболеваниях или только у матери по сцепленным с X-хромосомой генам;
- 4) наличие у родителей доминантного заболевания;
- 5) определенные случаи воздействия ионизирующей радиации, приема лекарств и влияния других патогенных факторов;
- 6) наличие в семье ребенка с хромосомной патологией и множественными врожденными пороками развития;
- 7) привычное невынашивание;
- 8) наличие биохимических и ультразвукографических маркеров хромосомных болезней.

Пренатальную диагностику осуществляют с помощью разных методов: ультразвукового сканирования, амнио- и фетоскопии, хорионбиопсии, амниоцентеза, кордоцентеза.

*Ультразвуковое исследование* (эхография) проводят при сроке беременности 15–16 нед в соответствии со скрининговой программой на  $\alpha$ -фетопротеин и хорионический гонадотропин для уточнения срока беременности и выявления пороков развития у плода. Важным методом, позволяющим в ряде случаев практически безошибочно определять дефекты невральнoй трубки, с начала 70-х годов прошлого века стал анализ белка  $\alpha$ -фетопротеина в околоплодных водах. По своим физическим свойствам  $\alpha$ -фетопротеин очень схож с альбумином, он оказывает нецитотоксическое иммуносупрессивное действие, угнетая некоторые функции Т-клеток. Ряд авторов считает вероятной роль  $\alpha$ -фетопротеина в защите развивающегося мозга плода от материнских эстрогенов.

*$\alpha$ -фетопротеин* можно обнаружить в амниотической жидкости уже на 6-й неделе беременности. При анэнцефалии и различных дефектах закрытия невральнoй трубки количество  $\alpha$ -фетопротеина в околоплодных водах значительно возрастает. Допустимыми пределами значений для  $\alpha$ -фетопротеина при сроке беременности 14 нед являются 11,5–46 нг/мл; для хорионического гонадотропина — 46–184 МЕ/мл.

Повторное ультразвуковое исследование выполняют при сроке беременности 22–24 нед. Наиболее надежные результаты получены при использовании этого метода в диагностике пороков развития ЦНС, грубых аномалий скелета, некоторых пороков развития сердца, желудочно-кишечного тракта, почек.

**Фетоскопия** (амниоскопия) — метод визуального наблюдения плода в полости матки через эластичный зонд, оснащенный оптической системой. Этот метод применяют для диагностики видимых врожденных пороков развития, для получения биопсии кожи плода и крови из пуповинных сосудов, что позволяет диагностировать иммунодефицитные состояния, гемоглобинопатии, энзимопатии. Следует, однако, заметить, что разрешающие возможности фетоскопии не слишком велики.

Методика получения жидкости из полости матки в целях установления фенотипа плода называется *амниоцентезом*. Известны два способа. Первый, когда иглу вводят интравагинально. Другой метод применяют при беременности 12–14 нед, когда матка становится абдоминальным органом, и тогда иглу вводят через брюшину с помощью абсолютно стерильной хирургической техники. Состав амниотической жидкости главным образом соответствует моче, выделенной плодом. Однако она содержит также и клеточный материал, в основном слущенный кожный эпителий. Поэтому основными диагностическими методами, которые могут быть использованы при генетическом консультировании, являются следующие:

1. Кариотипирование клеток из жидкости после их культивирования в культуре тканей.
2. Химический анализ жидкости и клеток после культивирования.

Значительным достижением пренатальной диагностики явилось создание метода исследования биологических образцов ранее 16-й недели беременности (метод биопсии хориона). На основании изучения ворсинок хориона стала возможной диагностика ряда наследственных болезней уже в I триместре беременности. Для взятия ворсинок необходим визуальный контроль (УЗ-исследование). Ворсинки берут биопсийными щипцами с помощью пластического катетера. Ворсинки имеют полиплоидный вид и на этой стадии беременности (8–10 нед) растут быстро. В дальнейшем их можно исследовать с помощью цитогенетических и биохимических методов. Однако следует помнить, что биопсия хориона в 3–6% случаев приводит к угрозе прерывания беременности.

В целях диагностики наследственных заболеваний в последнее время все более широко используют методы генной инженерии. Основное достоинство при этом состоит в определении конкретного нарушения структу-

ры ДНК, то есть «обнаружении первичного гена, являющегося причиной заболевания».

Принципы ДНК-диагностики относительно просты для понимания. Первая из процедур (блоттинг) заключается в возможности с помощью специфических ферментов — рестрикционных эндонуклеаз — разделить исследуемую молекулу ДНК на многочисленные фрагменты, каждый из которых может содержать искомый патологический ген. На втором этапе этот ген выявляют с помощью специальных «зондов» ДНК — синтезированных последовательностей нуклеотидов, меченых радиоактивным изотопом. Этот зондаж может быть осуществлен различными путями.

Реально ДНК-диагностику моногенных болезней проводят только в 2 федеральных центрах: в Санкт-Петербурге на базе лаборатории пренатальной диагностики НИИ АГ им. Д. О. Отта РАМН и в Москве — в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ РАМН. Учитывая высокую стоимость молекулярных исследований, кажется вполне оправданным наличие определенной комплементарности в распределении диагностируемых нозологий по центрам. Так, в Санкт-Петербурге проводится молекулярная диагностика муковисцидоза, миодистрофии Дюшенна, гемофилии А и В, синдрома ломкой X-хромосомы, фенилкетонурии, миотонической дистрофии. В лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ РАМН (Москва) успешно диагностируют спинальную амиотрофию Верднига—Гофмана, адренегенитальный синдром, болезнь Вильсона—Коновалова, атаксию Фридрейха, синдром Альпорта, некоторые формы агаммаглобулинемии, болезнь Шарко—Мари—Тус.

В Российской Федерации по генетическим показаниям ежегодно проводится почти 1100 биопсий хориона, более 850 амниоцентезов, 1500–1800 кордоцентезов или плацентоцентезов. С помощью методов пренатальной диагностики в России ежегодно выявляют более чем 5500 плодов с врожденными пороками развития и более чем 230 случаев хромосомных аномалий [Вельтищев Ю. Е., 1991]. В случае диагностики врожденных пороков развития, хромосомной или другой наследственной патологии у плода тактику ведения беременности определяют коллегиально в соответствии с приказом МЗ РФ. Консилиум должен включать врача-генетика, врача-УЗ-диагностики, акушера-гинеколога, по показаниям — неонатолога и других специалистов.

Для предупреждения формирования врожденных пороков развития важное значение имеет создание и внедрение Федерального регистра врожденных пороков развития в Российской Федерации. Приказами МЗ РФ № 162 от 23.05.97 г. и № 268 от 10.09.98 г. «О мониторинге врожденных пороков развития у детей» определен 21 врожденный порок, подлежащий мониторингованию. Научно-методическое руководство, координация и кон-

троль за организацией и функционированием региональных программных комплексов Федерального генетического регистра возложены на Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ.

## **МЕТОДЫ МАССОВОЙ (ПРОСЕИВАЮЩЕЙ) ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Широкое применение просеивающих программ в практике здравоохранения является одним из принципиальных отличительных признаков медицины XXI века. Просеивание (скрининг, от англ. screen — просеивать, сортировать, отбирать) означает предположительное выявление недиагностированной ранее болезни или дефекта с помощью тестов, обследований или процедур, дающих быстрый ответ. Просеивание есть приобретение информации, просеивающая программа — это не только приобретение информации, но и обязательное использование ее в нуждах здравоохранения.

Для просеивания с использованием экспресс-методов как специфического направления в диагностике наследственных болезней характерно следующее:

1. «Слепой» (безотборный) подход к обследованию. Основанием для применения диагностических тестов служат не жалобы больного и не его клиническое состояние, а запланированное обследование всей группы.
2. Профилактический характер обследования. С помощью скрининга выявляют ранее не диагностированные заболевания, при этом скрининг-программы обеспечивают вторичную профилактику.
3. Массовый характер обследования. Просеивание осуществляют для всей популяции или ее части (новорожденные дети).
4. Двухэтапный характер обследования. Само просеивание не дает окончательного диагноза, а лишь предположительно выявляет больных, которые обязательно должны пройти повторное обследование для подтверждения диагноза.

Просеивающий метод широко применяется современной медициной для диагностики и профилактики двух классов генетических нарушений: наследственных дефектов обмена и хромосомных нарушений.

Основными условиями введения массового скрининга на наследственные болезни обмена являются:

- высокая частота заболевания в популяции;
- наличие лабораторного метода, адекватного для массового просеивания;

- высокая степень инвалидизации при отсутствии раннего выявления заболевания;
- наличие метода лечения заболевания.

В практике мирового здравоохранения используют следующие просеивающие программы: среди новорожденных — на аминокацидопатии, галактоземии, гипотиреоз, муковисцидоз, недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина; среди определенных расовых и национальных групп — на гетерозиготное носительство болезни Тея—Сакса, серповидно-клеточной анемии, талассемических генов. Кроме того, разработаны, апробированы и в ряде случаев внедрены программы массового просеивания на семейную гиперлиппротеинемию, недостаточность аденозиндезаминазы, адреналовую гипоплазию и некоторые другие наследственные болезни.

## ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ И МЕДИЦИНА XXI ВЕКА

Генная терапия в широком смысле слова означает лечение путем введения в ткани или в клетки пациента смысловых последовательностей ДНК. Первоначально генная терапия рассматривалась как возможность исправления дефекта в гене. Дальнейшие исследования внесли коррективы в эти представления. Оказалось, что значительно проще исправлять не сам дефект в гене, а вести коррекцию путем введения в организм пациента полноценно работающего гена. Оказалось, что генная терапия должна осуществляться исключительно на соматических тканях, генная терапия на уровне половых и зародышевых клеток весьма проблематична и мало реальна. Причина этого — реальная опасность засорения генофонда нежелательными искусственными генными конструкциями или внесение мутаций с непредсказуемыми последствиями для будущего человечества (Фр. Андерсон, Т. Каски, Фр. Коллинс и др.). Наконец, практическая методология генной терапии оказалась пригодной для лечения не только моногенных наследственных заболеваний, но и широко распространенных болезней, какими являются злокачественные опухоли, тяжелые формы вирусных инфекций, СПИД, сердечно-сосудистые и другие заболевания.

Первые клинические испытания методов генной терапии были предприняты 22 мая 1989 г. с целью генетического маркирования опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в случае прогрессирующей меланомы. Первым моногенным наследственным заболеванием, в отношении которого были применены методы генной терапии, оказался наследственный иммунодефицит, обусловленный мутацией в гене аденозиндезаминазы. При этом заболевании в крови пациентов накапливается в высокой концентрации 2-дезоксиаденозин, оказывающий токсическое действие на Т- и В-лимфоциты,

в результате чего развивается серьезный комбинированный иммунодефицит. 14 сентября 1990 года в Бетезде (США) 4-летней девочке, страдающей этим достаточно редким заболеванием (1:100 000), были пересажены ее собственные лимфоциты, предварительно трансформированные *ex vivo* геном АДА (ген АДА + маркерный ген *neo* + ретровирусный вектор). Лечебный эффект наблюдался в течение нескольких месяцев, после чего процедура была повторена с интервалом 3–5 мес. В течение 3 лет терапии в общей сложности было проведено 23 внутривенные трансфузии АДА-трансформированных лимфоцитов. В результате лечения состояние пациентки значительно улучшилось.

Другие моногенные наследственные заболевания, в отношении которых уже имеются официально разрешенные протоколы и начаты клинические испытания, касаются семейной гиперхолестеринемии (1992), гемофилии В (1992), муковисцидоза (1993), болезни Гоше (1993). К 1993 г. только в США к клиническим испытаниям генно-инженерных конструкций было допущено 53 проекта. К 1995 г. в мире число таких проектов возросло до 100, и более 400 пациентов было непосредственно вовлечено в эти исследования [Hodgson С. Р., 1995]. Вместе с тем, и в сегодняшних исследованиях по генной терапии учитывают, что последствия манипулирования генами или рекомбинантными ДНК *in vivo* изучены недостаточно. Поэтому при разработке программ генной терапии принципиальное значение имеют вопросы безопасности применения схем лечения как для самого пациента, так и для популяции в целом.

Программа генной терапии для клинических испытаний включает следующие разделы: обоснование выбора нозологии для проведения курса генной терапии; определение типа клеток, подлежащих генетической модификации; схему конструирования экзогенной ДНК; обоснование биологической безопасности вводимой генной конструкции, включающее опыты на культурах клеток и на модельных животных; разработку процедуры переноса ее в клетки пациента; методы анализа экспрессии введенных генов; оценку клинического (терапевтического) эффекта; возможные побочные последствия и способы их предупреждения.

В Европе такие протоколы составляют и утверждают в соответствии с рекомендациями Европейской рабочей группы по переносу генов и генной терапии. Важнейшим элементом в программе генной терапии является анализ последствий проводимых процедур. Решающим условием успешной генотерапии является обеспечение эффективной доставки, то есть трансфекции или трансдукции (при использовании вирусных векторов) чужеродного гена в клетки-мишени, обеспечение длительной персистенции его в этих клетках и создание условий для полноценной работы, то есть экспрессии. Залогом длительной персистенции чужеродной ДНК в клет-

ках-реципиентах является ее встраивание в геном, то есть в ДНК-клетки хозяина. Основные методы доставки чужеродных генов в клетки подразделяются на химические, физические и биологические. Конструирование векторов на базе вирусов представляет собой наиболее интересный и перспективный раздел генотерапии.

Появление принципиально новых технологий, позволяющих активно манипулировать с генами и их фрагментами, обеспечивающих адресную доставку новых блоков генетической информации в заданные участки генома, совершило революцию в биологии и медицине. В этом случае сам ген все чаще начинает выступать в качестве лекарства, применяемого для лечения различных заболеваний. Не за горами применение генотерапии и для борьбы с мультифакториальными заболеваниями. Уже сейчас на современном уровне наших знаний о геноме человека вполне возможны такие его модификации путем генной трансфекции, которые могут быть приняты с целью улучшения ряда физических (например, рост), психических и интеллектуальных параметров. Таким образом, современная наука о человеке на своем новом витке развития вернулась к идее «улучшения человеческой породы», постулированной выдающимся английским генетиком Фр. Гальтоном и его учениками.

Генотерапия в XXI веке не только предлагает реальные пути лечения тяжелых наследственных и ненаследственных недугов, но и в своем стремительном развитии ставит перед обществом новые проблемы, решать которые необходимо уже в ближайшем будущем.



## НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

---

*Нейроциркуляторная дисфункция (НЦД)* — комплекс генерализованных нарушений, в основе которых лежит нейродистрофический процесс, обусловленный генетическими и приобретенными факторами, проявляющийся расстройством оптимального взаимодействия нервной системы и процессов циркуляции в организме и приводящий на определенных этапах индивидуального развития ребенка к изменению функции различных органов и систем с формированием обратимых или необратимых патологических изменений.

Понятие «циркуляция» следует рассматривать не только с точки зрения функционального состояния сердечно-сосудистой системы, но и как совокупность всех процессов в организме, обеспечивающих его гомеостаз, то есть — адекватную циркуляцию продуктов обмена веществ, прежде всего в центральной нервной системе.

### Терминология

В настоящее время для описания приблизительно одних и тех же нейроциркуляторных расстройств в отечественной медицинской литературе используют разнообразные термины. Чаще употребляют такие термины: вегетососудистая дистония, нейроциркуляторная дистония, синдром вегетативной дисфункции (дистонии), гипоталамический (диэнцефальный) синдром, астеновегетативный синдром, вегетоз, вегетоневроз, ангионевроз, ангиодистония и др. Зарубежные авторы также применяют различные термины: нейроциркуляторная астения, генерализованные автономные нарушения, идиопатическая периферическая автономная невропатия, семейная дизавтономия, неврогенная ортостатическая гипотензия, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (МКБ-10) и др.

Этот неполный, но внушительный перечень терминов, по сути дела, является перечнем «диагнозов-синонимов», отражающих один и тот же патологический процесс, протекающий с различными клиническими вариациями. Формулировка диагноза больного в настоящее время во многом зависит от специальности лечащего врача. Терапевты предпочитают нозологический подход к проблеме нейроциркуляторных расстройств («нейроциркуляторная дистония»), невропатологи — синдромальный подход («синдром вегетативной дисфункции»), психоневрологи — «психосоматический» подход («психосоматические расстройства», либо «болезни адаптации»).

С педиатрических позиций, из всего многообразия терминов, верифицирующих указанные состояния, наиболее предпочтительным можно считать понятие «нейроциркуляторная дисфункция», содержащее в себе упоминание о сущности патологического процесса (нейроциркуляторные расстройства, как следствие нейродистрофического процесса) и его функциональном характере (дисфункция). Неопределенный термин «дистония» приемлем для описания состояния вегетативной нервной системы (ВНС) и сосудистой системы, но — совершенно не подходит для характеристики расстройств циркуляции продуктов обмена веществ.

### **Распространенность**

По данным А. М. Вейна, частота расстройств ВНС у взрослых составляет 25–80%. Признаки НЦД диагностируют у 25–30% студентов и приблизительно у 20–30% школьников в популяции, а у детей младшего возраста — значительно реже.

По нашим данным, контингент больных соматических отделений детских стационаров включает приблизительно 30–60% детей с признаками НЦД. Среди больных с НЦД чаще встречают детей в возрасте 7–11 лет (49,5%) и старше 11 лет (45,5%) с количественным преобладанием девочек. У детей в возрасте до 7 лет НЦД отмечают редко (5%) и преимущественно у мальчиков.

### **Этиология**

Многочисленные этиологические факторы НЦД (эндогенные и экзогенные) можно объединить в несколько основных групп.

- *Семейно-генетическая отягощенность по НЦД* — наиболее часто встречающийся предрасполагающий фактор. Практически у всех детей с НЦД при тщательном сборе генетического анамнеза можно выявить родственников, страдающих различными заболеваниями, генез которых так или иначе связан с НЦД. В настоящее время следует говорить о мультифакториальном типе наследования НЦД.

Некоторые исследователи придают первостепенное значение генетически обусловленным (с приоритетом материнской линии) фенотипическим особенностям реактивности ВНС, которые, по их мнению, представляют наследственно-конституциональную предрасположенность к вегетативной дисфункции.

Наличие генетической детерминированности НЦД подтверждают и данные, полученные в ходе анализа частотного распределения антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA). Выявлена зависимость между заболеванием НЦД и частотой встречаемости антигенов HLA — A2, B7, B35, Cw2, DR1, DR5. Кроме того, у больных

с НЦД выявлена особенность обмена веществ — преимущественно «медленный» тип ацетилирования (низкая активность фермента N-ацетилтрансферазы), что является рецессивным генетически детерминированным признаком и может свидетельствовать о склонности этих больных к развитию хронических патологических процессов.

- *Хронический стресс*, под которым понимают длительное воздействие на организм различных неблагоприятных влияний, приводящее к избыточному напряжению адаптационных систем, является весьма важной группой патогенных факторов НЦД. Из числа наиболее частых причин хронического стресса у детей можно отметить наличие очагов хронической инфекции, а также — рецидивирующие и хронические соматические и инфекционные заболевания. Определенную роль в этом процессе играют и дизадаптирующие факторы внешней среды, включающие неблагоприятные социально-экологические, климатические и семейно-бытовые условия. Образ жизни семьи, особенности питания оказывают существенное влияние на состояние здоровья ребенка.

В эту группу факторов целесообразно включить и характер воспитания ребенка в семье, что в значительной степени формирует личностные особенности человека. Негативное влияние на формирование личности оказывают патологические типы воспитания. При этом могут возникать различные крайности. С одной стороны, чрезмерное увлечение каким-либо видом деятельности (учеба, спорт, компьютер, музыка и т. д.) в ущерб другим часто приводит к невротизации ребенка и развитию нейроциркуляторных расстройств. С другой стороны, полное отсутствие родительского контроля толкает ребенка в среду «неустроенных подростков» с еще большим количеством факторов риска (токсикомания, инфекция, травма и т. д.).

- *«Дефицитное питание»* — неадекватное или несбалансированное содержание в рационе ребенка белков, жиров, углеводов, витаминов, микронутриентов может способствовать формированию нарушений обмена веществ и провоцировать НЦД. В этом процессе могут участвовать и эндогенные факторы — генетически детерминированные нарушения обмена веществ, синдром «нестабильности клеточных мембран» и другие состояния.
- *Резидуально-органические поражения центральной нервной системы (ЦНС)* представляют у детей большую группу этиологических факторов НЦД. Эти поражения могут иметь врожденный или приобретенный характер, возникать вследствие перенесенных травм, инфекций, токсикозов. У определенной части детей с НЦД в анамнезе

можно выявить указания на наличие в раннем возрасте *перинатального поражения ЦНС* (следствие осложненного течения беременности, родовой травмы, асфиксии, гипербилирубинемии и т. д.). Данная группа факторов, как правило, обуславливает более манифестное течение НЦД.

- *Проблема «медленных» персистирующих инфекций* (прежде всего, вирусов из семейства *герпесвирусов*) в последние годы приобретает актуальность. Высказывают предположения о возможности первичного инфекционного поражения структур лимбико-ретикулярного комплекса с развитием клинической картины НЦД.
- *Патологические изменения шейного и других отделов позвоночника* рассматривают как один из этиологических факторов НЦД. Получены данные, свидетельствующие о патогенной роли вертебрально-базиллярной недостаточности и нестабильности кровообращения в шейном отделе позвоночника вследствие родовой травмы или иного характера (часто на фоне *дисплазии соединительной ткани*).
- *Особенности личности и темперамента ребенка и его родителей* в небольшой степени формируют отношение больного к заболеванию и нередко являются причиной прогрессирующего течения НЦД.
- *Психоневротические изменения личности* ребенка часто приводят к формированию НЦД. Анализ этой группы факторов является сферой деятельности детского психоневролога.
- *Диспропорции развития* (как правило, в периоды активного роста) с опережающими весо-ростовыми прибавками по отношению к формированию внутренних органов, особенно в пубертатном периоде, также способствуют формированию нейроциркуляторных расстройств. Транзиторные нейроэндокринные сдвиги часто приводят к состоянию дизадаптации, и их расценивают у подростков, как НЦД.

Перечисленные группы факторов можно считать основными, но, вероятно, они не исчерпывают весь перечень причин НЦД у детей. Разнообразие провоцирующих факторов и их комбинаций в значительной степени затрудняет понимание этиологии и патогенеза нейроциркуляторных расстройств в каждом конкретном случае.

## Патогенез

С точки зрения «соматического» подхода к проблеме НЦД у детей (в отличие от «неврологического» и «психосоматического» подходов) целесообразно выделять три основных уровня возможных нарушений: «надсегментарный», «сегментарный» (термины А. М. Вейна) и «подсегментарный».

«*Надсегментарный*» уровень включает в себя анатомо-функциональные образования, осуществляющие интеграцию психических, соматических, вегетативных реакций и формирование целенаправленных поведенческих реакций человека. К этим образованиям относят анатомические структуры ЦНС и, в первую очередь, лимбико-ретикулярный комплекс.

Роль «надсегментарных» образований в поддержании гомеостаза индивида сводится к эрготропным (греч. *ergon* — работа) и трофотропным (греч. *trophe* — питание) нейроэндокринным влияниям, обеспечивающим адекватную адаптацию организма к изменяющимся условиям внешней среды. Поведенческие реакции (активность, адаптация, нападение, бегство и т. д.) стимулируют эрготропную функцию лимбико-ретикулярного комплекса. Состояние покоя (поддержание гомеостаза, принятие среды, отказ от борьбы и т. д.) активизирует трофотропную функцию. Взаимосвязь коры головного мозга и лимбико-ретикулярного комплекса построена по принципу обратной связи.

«*Сегментарный*» уровень представлен ядрами, эфферентными и афферентными волокнами, рецепторами вегетативной (автономной) и соматической (анимальной) нервных систем. Основная роль «сегментарных» образований заключается в обеспечении прямой и обратной связи между «надсегментарным» и «подсегментарным» уровнями.

ВНС состоит из симпатического (эрготропное действие) и парасимпатического (трофотропное действие) отделов. В настоящее время выделяют еще и «метасимпатический» отдел ВНС, микроганглии которого расположены в стенках внутренних органов, обладающих моторной активностью (сердце, бронхи, пищеварительный тракт, мочеточники и т. д.). Предполагают, что функция метасимпатической системы заключается в передаче вегетативных влияний тканям и в формировании местных (автономных) рефлекторных дуг. ВНС функционально связана со структурами «надсегментарного» уровня. Однако вегетативные сегментарные аппараты обладают известной автономией и автоматизмом, что позволяет некоторым исследователям рассматривать их в качестве основного патогенетического фактора нейроциркуляторных расстройств, часто в отрыве от остальных систем организма (с чем вряд ли можно согласиться). ВНС может осуществлять взаимодействие различных органов и систем (висцеро-висцеральные рефлексы) и способствовать периодическому возникновению процесса возбуждения в интрамуральных ганглиях на фоне текущих обменных процессов (например, спонтанная диастолическая деполяризация Р-клеток в синоатриальном узле сердца). Только следует отметить, что структуры ВНС тесно взаимодействуют и с соматической нервной системой (висцеросоматические и соматовисцеральные рефлексы), и со структурами «подсегментарного» уровня.

Синергизм симпатического и парасимпатического отделов ВНС заключается в том, что усиление функционирования одного отдела в нормальных физиологических условиях приводит к компенсаторному напряжению и в аппаратах другого отдела, возвращающих функциональную систему к гомеостатическим показателям. Так, характерная для детского возраста ваготония часто сопровождается гиперсимпатической вегетативной реактивностью, что не всегда следует рассматривать, как проявление дисфункции ВНС на фоне НЦД. В основе вегетативных нарушений лежит дисбаланс симпатических (норадреналин и адреналин) и парасимпатических (ацетилхолин) влияний на основные функции организма. Ведущую роль в этом процессе играет гиперсимпатикотония. Действие парасимпатической системы осуществляется опосредовано, через снижение повышенной активности адренергических аппаратов. Иногда преобладание ваготонии может быть следствием гиперсимпатикотонии при быстром истощении адренергических механизмов.

Адекватное функционирование ВНС в определенной степени обеспечивает поддержание гомеостаза на тканевом уровне, однако не учитывать при этом функциональное состояние других систем организма не следует. По мнению И. М. Воронцова (1997), самая распространенная патология детского возраста — макро- и микроальтерации в пластических процессах и тонких дифференцировках, приводящая к снижению вероятности достижения оптимального уровня развития и функциональных возможностей организма. ВНС не столько провоцирует формирование нейроциркуляторных расстройств, сколько реагирует на имеющиеся в организме нарушения. Сам же характер реактивности ВНС зависит от многочисленных факторов, в том числе и от конституциональных особенностей ребенка. Таким образом, нарушения автономной регуляции у детей во многих случаях можно рассматривать и как компенсаторное явление, и как маркер нейроциркуляторных расстройств.

*«Подсегментарный» уровень* — широкое понятие, включающее весь комплекс функциональных систем, ответственных за поддержание на должном уровне циркуляции продуктов обмена веществ в организме. В этот комплекс можно включить системы крово- и лимфообращения, характер циркуляции тканевой жидкости и внутриклеточных ингредиентов, функциональное состояние систем всасывания, транспортировки, регуляции уровня и выведения продуктов обмена веществ. Очевидно, что на процессы циркуляции определенное влияние оказывают такие факторы, как состояние клеточных мембран, реологические свойства крови, уровень трансапиллярного обмена, структурность межклеточной среды, адекватное функционирование ферментативных систем, внутриклеточных мессенджеров и биологически активных веществ, анатомо-функциональное

состояние различных органов и систем, а также — многие другие. Некоторые исследователи придают большое значение биоритмам организма, влияющим на механические, биохимические и биофизические звенья биологического процесса. Необходимо подчеркнуть, что все эти уровни, составляя единую физиологическую систему поддержания гомеостаза организма, в нормальных условиях функционируют как единое целое. Воздействие патологических факторов на любом уровне приводит к нарушению целостности этой системы (дизадаптации) и формированию нейроциркуляторных расстройств. Патологические влияния «надсегментарного» и «сегментарного» уровней — *влияния нервной системы* — могут приводить к нарушению циркуляции продуктов обмена веществ. В свою очередь, нарушения циркуляции — *дистрофический процесс* — оказывают отрицательное воздействие и на структуры самой нервной системы. Под действием различных патологических факторов могут возникать многочисленные «порочные круги» (на молекулярном, субклеточном, тканевом, органном уровнях), которые зачастую утяжеляют течение НЦД и обуславливают необратимые изменения в организме ребенка (рис. 147).



**Рис. 147.** Взаимодействие уровней функциональной системы адаптации организма (патогенетическая основа НЦД).

*Анатомо-физиологические особенности детей* накладывают определенный отпечаток на функционирование систем адаптации. Неравномерность роста и развития ребенка с периодами «округления» и «вытяжения» способствует периодической смене направлений деятельности адаптационных механизмов. В целом, для детского возраста характерно преобладание трофотропных влияний, обеспечивающих нормальное построение и развитие организма. Однако, в связи с недостатком резервных функциональных возможностей многих органов и систем ребенка, равновесие систем адаптации часто нарушается. Следует отметить, что дизадаптация у детей (в сравнении со взрослыми), как правило, протекает более благоприятно и обратимо, поскольку у них имеются значительные возможности регенерации в процессе дальнейшего развития. Кроме этого, дизадаптационные нарушения у детей носят генерализованный характер. Весь комплекс нейроциркуляторных расстройств обычно встречаются лишь у детей школьного возраста, когда близится к завершению процесс формирования высшей нервной деятельности и возникают устойчивые связи систем адаптации с корой головного мозга и психической сферой.

Основные элементы патогенеза НЦД можно сформулировать следующим образом:

- в основе патогенеза НЦД лежит *нейродистрофический процесс* (как первичный, так и вторичный), обусловленный рядом факторов;
- нейродистрофический процесс и связанные с ним нейроэндокринные расстройства, в свою очередь, способствуют *вторичному* нарушению *циркуляции* продуктов обмена веществ и *расстройству функции* наименее устойчивых органов и систем;
- преимущественное поражение той или иной системы (включая и нервную систему) обусловлено генетической предрасположенностью и функциональными особенностями этой системы;
- ВНС, осуществляя регулирующую и посредническую функции, играет в этом процессе важную, но не доминирующую роль.

### **Классификация**

В настоящее время в педиатрии общепринятой классификации НЦД нет. Предлагаемая рабочая классификация НЦД (табл. 251) не является общепринятой, но — удобна в повседневной клинической практике.

Педиатру следует помнить, что правильная и развернутая формулировка диагноза должна способствовать выработке четкого представления о больном ребенке. Диагноз должен отражать причинно-следственные взаимоотношения симптомов и синдромов и быть удобным для проведения преемственного и адекватного лечения.



Таблица 251

## Рабочая классификация НЦД у детей

Форма	Вегетативный статус	Артериальное давление	Клинические проявления
I. Первичная НЦД: НЦД на фоне генетической предрасположенности; НЦД на фоне резидуально-органического поражения ЦНС: – перинатального генеза, – травматического генеза, – инфекционного генеза, – токсического генеза; НЦД на фоне вертебральных нарушений; НЦД на фоне дисплазии соединительной ткани; НЦД на фоне транзиторной диспропорции развития; НЦД на фоне невротического изменения личности; НЦД смешанного генеза. II. Вторичная НЦД (синдром в рамках основного заболевания)	С преобладанием ваготонии. С преобладанием симпатикотонии. Со смешанным типом вегетативной дистонии	С артериальной гипотензией. С артериальной гипертензией. Без стойких изменений артериального давления	Клинические диагнозы нозологических форм и синдромов, обусловленных НЦД (вторичных по отношению к НЦД)
<b>Варианты течения:</b> эпизодическое, перманентное (без вегетативных кризов и синкопальных состояний), пароксизмальное (с вегетативными кризами ваго-инсулярного, симпатико-адреналового, смешанного типов или синкопальными состояниями). <b>Период:</b> обострение, ремиссия			

В настоящее время необходимо выделять две клинические формы НЦД:

- «первичную» (эссенциальную) НЦД, диагноз которой является основным;
- «вторичную» (симптоматическую) НЦД, обусловленную конкретным заболеванием.

Причины первичной НЦД часто бывает трудно выявить, что во многом связано с недостаточными возможностями современных методов диагностики. Во многих случаях выявленные в организме ребенка морфологические изменения нельзя достоверно связать с имеющимся у него комплексом нейроциркуляторных расстройств, а можно лишь предположить их участие в патогенезе — обозначить *фон*, на котором протекает заболевание.

Напротив, причины вторичной НЦД вполне реально определить при тщательном и целенаправленном обследовании больного ребенка. Этими

причинами могут быть хронические соматические заболевания (включая аномалии развития органов и систем), рецидивирующие и хронические инфекционные заболевания, паразитозы, неврозы, психопатии и др. При выявлении нозологической формы, явившейся причиной НЦД, ее диагноз должен стоять на первом месте относительно диагноза НЦД. Сам же диагноз НЦД в этом случае устанавливают лишь тогда, когда клиническая картина, обусловленная нейроциркуляторными расстройствами, явно выделяется из симптоматики основного заболевания и вызывает необходимость дополнительных лечебных мероприятий.

В клиническом диагнозе целесообразно указывать характер реагирования ВНС и уровень артериального давления больного, поскольку данные показатели важны для проведения последующего лечения и наблюдения ребенка. Кроме этого, желательны отметить и весь спектр функциональных расстройств в организме больного, обусловленных НЦД.

Следует также указать вариант течения и период НЦД в момент обследования больного. Критерии степени тяжести НЦД у детей в настоящее время не разработаны, но представление о тяжести нейроциркуляторных расстройств можно получить, анализируя показатели выраженности и генерализованности спектра функциональных нарушений.

Представляем примеры возможных клинических диагнозов НЦД у детей.

*Первичная НЦД.* Нейроциркуляторная дисфункция на фоне резидуально-органического поражения ЦНС перинатального генеза, с преобладанием ваготонии и артериальной гипотензией, пароксизмальное течение, период ремиссии. Вазовагальные синкопе. Функциональное расстройство желудка с повышенной кислотообразующей функцией и моторными нарушениями: дуоденогастральный рефлюкс II степени, ремиссия. Астеноневротический синдром.

*Вторичная НЦД.* Хронический декомпенсированный тонзиллит, ремиссия. Нейроциркуляторная дисфункция со смешанным типом вегетативной дистонии, без стойких изменений артериального давления, перманентное течение, обострение. Функциональная предсердная экстрасистолия напряжения. Дискинезия желчевыводящих путей по гипертонически-гиперкинетическому типу. Доброкачественная внутричерепная гипертензия. Нарушение терморегуляции.

Некоторая громоздкость диагноза не должна смущать педиатра. Родителям больного ребенка необходимо объяснить характер и взаимообусловленность выявленных нарушений. В то же время, подобные формулировки диагноза позволяют врачу разобраться в сложном комплексе расстройств у больного и назначить адекватную терапию.

## Клиника

Клиническая картина НЦД у детей полиморфна и зависит от комбинации множества эндогенных и экзогенных этиологических факторов, а также — от степени функциональных нарушений в тех или иных органах и системах организма.

Количество жалоб, предъявляемых больными с НЦД, велико. Жалобы часто имеют «общий» (не конкретный) характер и свидетельствуют о нарушении общего состояния ребенка (*ухудшении «качества жизни»*). К таким жалобам можно отнести повышенную утомляемость, слабость, вялость, пониженную толерантность к нагрузкам, разнообразные болевые ощущения, общий дискомфорт и т. д.

Другие жалобы и клинические симптомы более конкретны и могут указывать на преимущественное поражение тех или иных систем.

*Признаки неврологических расстройств* при НЦД у детей отмечают достаточно часто. Детей беспокоят головные боли, головокружения, предобморочные (липотимии, парасинкопальные состояния) и обморочные (синкопальные) состояния, расстройства сна, раздражительность, психоэмоциональная лабильность и др.

Изменения нервной системы у детей с НЦД чаще всего включают симптомокомплекс астеноневротических расстройств. Относительно часто при НЦД выявляют признаки: умеренно выраженного повышения внутричерепного давления; дистонии сосудов головного мозга; гипоталамического синдрома; резидуально-органических поражений ЦНС (чаще — умеренную дилатацию желудочков головного мозга); умеренных нарушений кровотока в сосудах вертебрально-базилярного бассейна; дисфункции срединных структур головного мозга; дисфункции вегетативной нервной системы.

Удельный вес *резидуально-органических поражений ЦНС* у детей с проявлениями НЦД достаточно высок. При неврологическом осмотре у данной группы больных можно выявить мелкоочаговую неврологическую симптоматику.

*Синдром дисфункции ВНС* различной степени выраженности выявляют практически у всех детей с НЦД. Следует отметить, что «классические» клинические варианты ваготонии и симпатикотонии (табл. 252) у детей с НЦД встречаются крайне редко. Обычно отмечают всевозможные смешанные варианты, однако определить *преобладание* функции того или иного отдела ВНС весьма важно для последующего лечения больного.

Для детей с *преобладанием ваготонии* характерны: ипохондричность, склонность к депрессии, плохая переносимость душных помещений, жалобы на чувство нехватки воздуха, сонливость, пониженная физическая активность, избыток массы тела, «мраморность» кожи, цианоз конечностей,

## Исходный вегетативный тонус у детей

Критерии	Симпатикотония	Эйтония (норма)	Ваготония
1	2	3	4
Клинические симптомы			
Кожа (цвет)	Бледная	Нормального цвета	Склонность к покраснению
Сосудистый рисунок	Не выражен	Не выражен	Мраморность, цианоз конечностей
Сальность	Понижена	Нормальная	Повышена, угревая сыпь
Потоотделение	Понижено или вязкий пот	Нормальное	Повышено, локальный гипергидроз, жидкий пот
Дермографизм	Розовый, белый	Красный, нестойкий	Красный, стойкий
Склонность к отекам	Не характерна	Не характерна	Характерна
Обычная температура тела	Склонность к повышению	Нормальная	Склонность к понижению
Температура тела при инфекциях	Высокая	Высокая, субфебрильная	Субфебрильная, длительный субфебрилитет
Зябкость	Не характерна	Не характерна	Характерна
Переносимость душных помещений	Удовлетворительная	Удовлетворительная	Плохая
Масса тела	Склонность к понижению	Нормальная	Склонность к повышению
Аппетит	Повышен	Нормальный	Понижен
Жажда	Повышена	Нормальная	Понижена
Частота сердечных сокращений	Увеличена	Нормальная	Уменьшена, дыхательная аритмия
Артериальное давление	Тенденция к повышению	Нормальное	Тенденция к понижению
Ощущение сердцебиения	Характерно	Не характерно	Не характерно
Кардиалгии	Не характерны	»	Характерны
Обмороки	»	»	»
III тон на верхушке сердца в положении лежа	»	»	»
Частота дыхания	Тенденция к повышению	Нормальная	Тенденция к понижению
Жалобы на одышку, «вздохи», затруднения дыхания	Не характерны	Не характерны	Характерны

Окончание табл. 252

1	2	3	4
Моторика кишечника	Слабая, возможны атонические запоры	Нормальная	Спастические запоры, метеоризм, дискинезии
Мочеиспускания	Редкие, обильные	Нормальное	Частые, необильные
Энурез	Не характерен	Не характерен	Характерен
Аллергические реакции	Не характерны	Не характерны	Характерны
Увеличение лимфоидных образований	Не характерно	Не характерно	Характерно
Боли в ногах по вечерам и ночью	Не характерны	Не характерны	Характерны
Диаметр зрачка	Увеличен	Нормальный	Уменьшен
Головные боли	Характерны	Не характерны	Характерны, мигреноподобные
Головокружения	Не характерны	»	Характерны
Темперамент	Увлекающийся, вспыльчивый, настроение изменчивое	Уравновешенный	Апатичный, склонный к депрессии, ипохондрии
Физическая активность	Повышена по утрам	Достаточная	Понижена
Психическая активность	Рассеянность, отвлекаемость, активность выше вечером	Нормальная	Способность к сосредоточению хорошая, внимание удовлетворительное, наибольшая активность до обеда
Сон	Беспокойный, короткий	Хороший, спокойный	Глубокий, продолжительный

зябкость, потливость, повышенная сальность кожи, пониженный аппетит, вестибулопатии, склонность к коллаптоидным и аллергическим реакциям. При объективном исследовании у таких детей обычно выявляют тенденцию к брадикардии, дыхательную аритмию, тахикардию при минимальных нагрузочных пробах, тенденцию к снижению артериального давления.

*Преобладание симпатикотонии* у детей проявляется повышенной возбудимостью, вспыльчивостью, раздражительностью, рассеянностью, повышенной физической активностью, расстройствами сна, склонностью к похуданию, бледностью и сухостью кожи, склонностью к повышению температуры тела, повышенным аппетитом. Объективно можно определить наличие тахикардии и тенденции к повышению артериального давления.

Нередко родителей больных детей сильно беспокоит длительно сохраняющийся у ребенка *субфебрилитет*. При исключении инфекционного генеза подъемов температуры тела до субфебрильных цифр (отсутствие признаков интоксикации, отрицательная проба с аспирином, отсутствие ак-

тивности воспалительного процесса и т. д.) данное состояние обычно объясняют нарушениями терморегуляции «центрального» характера, связанными с гипоталамическими расстройствами на фоне НЦД.

Изменения в ЦНС могут усугубляться у больных с НЦД при *нестабильности в шейном отделе позвоночника*, осложняющей процесс кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне. Признаки функциональной нестабильности шейного отдела позвоночника выявляют при рентгенологическом исследовании (с пробами на сгибание и разгибание головы) у многих детей с НЦД. Формирование феномена нестабильности может иметь различные механизмы. А. Ю. Ратнер считал, что основным механизмом формирования данного состояния является родовая травма, в дальнейшем приводящая к раннему развитию шейного остеохондроза. С позиций широкого понимания НЦД можно предположить, что в генезе нестабильности шейного отдела позвоночника важную роль играют врожденные и приобретенные на более поздних этапах развития изменения соединительной ткани (см. главу 18).

*Признаки дисфункции пищеварительной системы* у детей с НЦД отмечают часто. У значительной части детей возникают жалобы на рецидивирующие боли в животе, тошноту, рвоту, изжогу и отрыжку, склонность к запорам, нарушения аппетита и др. Изменения пищеварительной системы у детей с НЦД обычно представлены комплексом функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта: дискинезией желчевыводящих путей; функциональным расстройством желудка, нередко протекающим с гастроэзофагеальным и дуоденогастральным рефлюксами и некоторыми другими нарушениями. Довольно часто при НЦД патологических изменений в органах пищеварительной системы не выявляют, а «гастроэнтерологические» жалобы рассматривают как проявления вегетативной дисфункции (чаще ваготонии).

*Признаки дисфункции сердечно-сосудистой системы* — боли в области сердца, шумы в сердце, ощущения «перебоев» сердца, изменения артериального давления и др. у детей с НЦД отмечают часто, но далеко не всегда их можно назвать основными проявлениями заболевания. Среди выявляемых при НЦД нарушений следует отметить: функциональные нарушения ритма и проводимости сердца, нарушения кардиотрофической и кардиотонической функции (гипо- или гиперкинезия миокарда, функциональный шум в сердце), приобретенный пролапс митрального клапана или других клапанов. Весьма характерны для детей с НЦД изменения уровня артериального давления (артериальная гипо- или гипертензия), которые нельзя отождествлять с гипертонической или гипотонической болезнью у взрослых больных, поскольку обычно эти изменения у детей являются транзиторными и могут бесследно исчезнуть на фоне адекватного лечения.

*Признаки дисфункции дыхательной системы* у детей с НЦД возникают реже. Обычно отмечают затруднения дыхания, одышку при нагрузке, эпизоды бронхообструктивного синдрома и др. Изменения дыхательной системы при НЦД иногда трудно дифференцировать от умеренно выраженных проявлений неатопической бронхиальной астмы. Эпизоды бронхиальной обструкции могут возникать при физической или психоэмоциональной нагрузке, быть метеозависимыми. Показатели пикфлоуметрии при этих состояниях отличаются лабильностью. При исследовании функции внешнего дыхания (пробы с бронхолитиками) обычно выявляют признаки гиперреактивности бронхов. Нередко у детей с НЦД развивается синдром гипервентиляции. Такие дети жалуются на нехватку воздуха, неудовлетворенность вдохом, часто делают шумные глубокие вздохи.

*Признаки дисфункции мочевыделительной системы* у детей традиционно в меньшей степени ассоциируют с НЦД. Однако изменения мочевыделительной системы отмечают у многих детей с НЦД (чаще — дисметаболическую нефропатию, доброкачественную микрогематурию, невротическую форму энуреза, стабильную никтурию).

*Изменения в системе гемостаза*, выявляемые в клинической картине НЦД в виде признаков умеренно выраженного геморрагического синдрома (носовые кровотечения, экхимозы и др.), обычно обусловлены наличием функциональной тромбоцитопатии.

*Изменения функции эндокринной системы* у больных с НЦД настолько разнообразны, что сегодня говорить о характерных для этого состояния расстройствах еще преждевременно. Выявляемые при НЦД нарушения индивидуальны и зависят от конституциональных особенностей реактивности рассматриваемых систем. У некоторых больных с НЦД отмечают изменения показателей нейрогуморальной регуляции (увеличение содержания адренокортикотропного гормона, вазопрессина, ренина, альдостерона), ухудшение стресс-защитной системы организма (снижение уровня  $\beta$ -эндорфина при астеническом синдроме); у других больных — нарушения функции тиреоидной системы (снижение уровня тироксина у больных с гипоталамо-гипофизарной дисфункцией) и т. д. Гормоны реализуют свои эффекты на «подсегментарном» уровне и во взаимодействии с медиаторными системами существенно влияют на состояние микроциркуляции. Перечисленные нозологические формы, синдромы и симптомы не охватывают всего многообразия изменений, характерных для детей с НЦД. Особенностью детей с НЦД является наличие выраженной *полисиндромности* клинической симптоматики, свидетельствующей об одномоментном вовлечении в патологический процесс многих органов и систем. Чем многообраз-

нее клинические проявления НЦД, тем в большей степени они обусловлены «системностью» поражения и влиянием неврологических расстройств.

По нашим данным, в целом, у детей с НЦД преобладают жалобы, указывающие на поражение пищеварительной системы (41,8%). Затем, по частоте встречаемости, следуют жалобы, свидетельствующие о возможном поражении нервной (35,8%), сердечно-сосудистой (10,9%), дыхательной (6,6%) и мочевыделительной систем (4,9%). При комплексном обследовании в данной группе детей устанавливают большое количество диагнозов, отражающих заболевания различного генеза (функционального, инфекционного, органического). При этом сохраняется тенденция количественного преобладания изменений пищеварительной системы (56,8%) над частотой поражений остальных систем: нервной (24,2%), сердечно-сосудистой (6,2%), дыхательной (6,2%) и мочевыделительной (6,7%). У 54,5% детей выявляют различные очаги хронической инфекции. Лишь у 38,6% детей диагноз НЦД расценивают как основной, когда не удается выявить «морфологический субстрат», который позволил бы достоверно связать клиническую симптоматику с конкретными морфологическими изменениями в организме.

*Течение НЦД* может быть:

- *эпизодическим* — с периодически возникающей клинической симптоматикой, без вегетативных кризов и синкопальных состояний;
- *перманентным* — с постоянной клинической симптоматикой различной степени выраженности, без вегетативных кризов и синкопальных состояний;
- *пароксизмальным* — с периодически возникающими вегетативными кризами (ваго-инсулярными, симпатико-адреналовыми или смешанного типа), либо с эпизодами синкопальных состояний.

*Ваго-инсулярные кризы* чаще возникают у детей младшего возраста. Предвестниками криза являются ухудшение самочувствия, настроения ребенка, появление дурноты. Дети жалуются на сильные схваткообразные боли в животе, головные боли, нехватку воздуха. Отмечают вздутие живота, повторные позывы на дефекацию, рвоту, брадикардию, экстрасистолию, снижение артериального давления и температуры тела. Приступ может длиться несколько часов.

*Симпатико-адреналовые кризы* чаще возникают у детей старшего возраста и характеризуются сильной головной болью, сердцебиением, бледностью кожных покровов, повышением артериального давления, появлением страха смерти. Приступ обычно длится недолго, заканчивается обильным мочеиспусканием и сном.



Вагоинсулярные и симпатико-адреналовые кризы у детей могут возникать поочередно или носить *смешанный* характер.

Часто у детей с НЦД отмечают *обмороки (синкопе, синкопальные состояния)*. В настоящее время описаны семь патогенетических вариантов синкопальных состояний:

- *рефлекторные* (обусловленные неврогенными влияниями — вазовагальные, синдром гиперчувствительности каротидного синуса, болевые, ситуационные);
- *кардиогенные* (структурные изменения сердца, расстройства сердечного ритма, ишемическая болезнь сердца);
- *при ортостатической гипотензии*;
- обусловленные *недостаточностью мозгового кровообращения* в вертебрально-базилярном бассейне (ишемия ствола мозга, вертебрально-базилярная недостаточность, подключичный синдром обкрадывания, базилярная мигрень);
- *дисметаболические* (гипогликемия, гипоксия, анемия, гипокапния при гипервентиляционном синдроме);
- *психогенные* (истерия, панические атаки, эмоционально-стрессовые реакции);
- обусловленные *воздействием экстремальных факторов* (гипоксические, статокинетические, гиповолемические, гипербарические, интоксикационные, гравитационные, гипертермические, гиперкапнические, после физических нагрузок).

Обмороки при НЦД могут быть обусловлены любым из перечисленных патогенетических вариантов. Однако у детей они чаще рефлекторные и связаны с острой ишемией в области ствола головного мозга на фоне повышения холинергической активности. При этом состоянии внезапно нарушается сознание ребенка, появляются холодный пот, мышечная гипотония, бледность кожных покровов. Обмороки могут развиваться на фоне нормального артериального давления при резком замедлении частоты сердечных сокращений (*вагальный тип*) и на фоне снижения артериального давления при нормальной или даже увеличенной частоте сердечных сокращений (*вазовагальный тип*). Иногда на фоне обморока у детей развивается судорожный синдром.

## Диагноз

Наличие у ребенка признаков вегетативной дисфункции не может являться основным критерием НЦД. Преобладание «тонуса» того или иного отдела ВНС нельзя рассматривать в отрыве от конституционально-возрас-

тных особенностей реактивности ребенка. Кроме того, дисфункция ВНС может носить и транзиторный характер после перенесенного острого заболевания (*астеновегетативный синдром*). Важную роль в постановке правильного диагноза играют длительное наблюдение за больным в динамике и оценка эффективности назначенных лечебных мероприятий.

*Основной диагностический критерий НЦД* — наличие жалоб и признаков, свидетельствующих о длительно сохраняющемся нарушении общего состояния ребенка (дизадаптации) в определенных условиях окружающей среды и о вовлечении в патологический процесс нервной и других систем.

У детей с НЦД резко снижено «качество жизни». Эти дети бесконечно посещают врачей, формируя психологическую зависимость от системы здравоохранения и от своей «болезни», характеризующейся полисимптомностью и полиморфизмом.

*Уточняющими диагностическими критериями* являются:

- наличие семейно-генетической предрасположенности к НЦД;
- наличие длительно протекающего патологического процесса (функционального характера), затрагивающего, как правило, несколько систем органов и характеризующегося относительно благоприятным течением с периодами обострений и ремиссий;
- наличие признаков вегетативной дисфункции;
- наличие лабильности артериального давления с тенденцией к формированию артериальной гипо- или гипертензии;
- наличие полиморфности клинической симптоматики;
- наличие функциональных расстройств различных органов и систем, выявляемых лабораторно-инструментальными методами исследования в покое и (или) при нагрузочных пробах;
- отсутствие органической патологии, протекающей со сходной клинической симптоматикой (для первичной НЦД).

Исходя из представленных критериев, понятно, что процесс постановки диагноза НЦД требует комплекса клинико-лабораторного обследования. При этом самые разнообразные симптомы и синдромы пытаются увязать в единую цепь патологических процессов и проявлений.

При постановке диагноза НЦД следует применять четкий алгоритм действий.

I. Всех детей с НЦД необходимо проконсультировать с *детским психоневрологом*. Целесообразно использовать метод семейного подхода к диагностике психоневротических расстройств, заключающийся в обследовании не только ребенка, но и всех оказывающих на него влияние членов семьи.

II. Дети с НЦД должны быть осмотрены и обследованы *детским невропатологом* с целью выявления наличия возможных неврологических расстройств. В рамках данного обследования существенную помощь могут оказать:

- *нейрофизиологические исследования* и, в первую очередь, *электроэнцефалография* для выявления изменений функции головного мозга (по функциональному или органическому типу), признаков дисфункции срединных структур головного мозга, пароксизмальной или эпилептической активности и др.;
- *нейросонография* для выявления нарушений архитектоники головного мозга (дилатации желудочков, смещения срединных структур, признаков внутричерепной гипертензии и др.);
- *доплерография сосудов головного мозга и шеи* для выявления аномалий сосудов, расстройств (ассиметрий) кровотока, признаков вертебрально-базиллярной недостаточности и др.;
- *рентгенография черепа и шейного отдела позвоночника* для выявления изменений в области турецкого седла, признаков внутричерепной гипертензии, признаков ювенильного остеохондроза, дисплазии шейных позвонков, функциональной нестабильности шейного отдела позвоночника (смещение позвонков при функциональных пробах на сгибание и разгибание головы) и др.;
- *магнитно-резонансная или компьютерная томография головного мозга* (по показаниям) для выявления морфологических изменений ЦНС, исключения объемных образований (опухолей, кист, аневризм) и др.;
- *осмотр офтальмолога* (исследование глазного дна, определение остроты и полей зрения и др.).

III. Детям с НЦД необходимо провести тщательное и комплексное *соматическое обследование* в условиях педиатрического стационара для решения вопроса о наличии у них хронических заболеваний, способных провоцировать нейроциркуляторные расстройства, для уточнения диагноза НЦД, характера реактивности ВНС и выраженности функциональных нарушений. Принципы соматического обследования и диагностические методики описаны в соответствующих главах учебника.

Методика исследования *функции ВНС* включает изучение трех основных ее параметров: исходного вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности.

*Исходный вегетативный тонус (ИВТ)* — более или менее стабильное состояние вегетативных показателей в период «относительного покоя»

(расслабленного бодрствования). Оценку ИВТ проводят на основании данных анамнеза и клинико-лабораторного исследования. Полезную информацию можно также получить при использовании специальных анкет, диагностических таблиц (см. табл. 252) и расчете различных коэффициентов. ИВТ описывают как симпатический (симпатикотония), парасимпатический (ваготония) или смешанный (эйтония).

*Вегетативная реактивность* (ВР) — вегетативные реакции, возникающие в ответ на внешние и внутренние раздражения. При оценке ВР необходимо учитывать «закон исходного уровня» — чем выше исходный вегетативный тонус (чем более выражена симпатикотония), тем в более деятельном и напряженном состоянии находится система или орган, тем меньший ответ возможен при действии возмущающих стимулов. Если исходный уровень резко изменен, то возмущающий агент может вызвать «парадоксальную» (антагонистическую) реакцию. Методами исследования ВР являются: физические пробы (холодовая и тепловая пробы, воздействие на рефлексогенные зоны, оценка клиностатического и ортостатического рефлексов и др.); фармакологические пробы (адреналин, атропин, гистамин, инсулин и др.). ВР может быть нормальной, гиперсимпатической, асимпатической.

*Вегетативное обеспечение деятельности* (ВОД) — поддержание оптимального уровня функционирования ВНС, обуславливающего адекватную нагрузкам деятельность органов, систем и организма в целом. Характер ВОД позволяет судить об адаптивных возможностях организма. Для оценки ВОД используют пробы с дозированной физической нагрузкой, клиноортостатическую пробу, моделирование умственных и эмоциональных напряжений. Полученные данные интерпретируют как нормальное ВОД (сдвиги такие же, как в контрольной группе), избыточное ВОД (сдвиги интенсивнее, чем в контрольной группе), недостаточное ВОД (сдвиги менее выражены, чем в контрольной группе).

В настоящее время существует большое количество методик исследования ИВТ, ВР и ВОД (включая и компьютерные программы). В клинической практике широкое распространение получили кардиоинтервалография и клиноортостатическая проба, позволяющие с определенной долей достоверности судить о состоянии ВНС.

*Кардиоинтервалография* (КИГ) — это метод регистрации синусового сердечного ритма с последующим математическим анализом его вариабельности, как индикатора адаптационно-компенсаторной деятельности целостного организма. КИГ представляет собой непрерывную запись не менее 200 кардиоциклов (интервалов R-R) в одном из отведений ЭКГ (желательно — в отведении aVF).

Комплексным показателем, отражающим степень централизации управления сердечным ритмом, является *индекс напряжения* (Р. М. Баевский), который рассчитывают по формуле:

$$\text{ИН (индекс напряжения)} = \frac{A\text{Mo}}{2 \times \Delta X \times \text{Mo}},$$

где Mo (мода) — значение наиболее часто встречающегося интервала R-R (с);

A Mo (амплитуда моды) — количество интервалов R-R, соответствующих значению Mo (%);

DX (вариационный размах) — диапазон колебаний значений интервала R-R (с).

При стандартном проведении КИГ (100 кардиоциклов лежа после 15-минутного отдыха и 100 кардиоциклов стоя после перехода в вертикальное положение), имеют возможность рассчитать соответствующие ИН и их соотношение. ИН в горизонтальном положении (в покое) характеризует ИВТ, а отношение ИН в вертикальном положении к ИН в горизонтальном положении отражает ВР (табл. 253 и 254).

Таблица 253

### Оценка исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности по данным кардиоинтервалографии

ИН в покое (ИВТ)	Вегетативная реактивность		
	асимпатическая	нормальная	гиперсимпатическая
Менее 30 (ваготония)	< 1	1–3	> 3
30–60	< 1	1–2,5	> 2,5
61–90	< 0,9	0,9–1,8	> 1,8
Более 90 (симпатикотония)	< 0,7	0,7–1,5	> 1,5

Таблица 254

### Индексы напряжения у здоровых детей (M ± m) (Белоконь Н. А., Кубергер М. Б., 1987)

Возраст (годы)	1–3	4–7	8–10	11–13	14–15
ИН в покое	134 ± 17,7	94 ± 15,0	57 ± 11,0	82 ± 10,0	39 ± 6,6

*Клиноортостатическая проба* (КОП) позволяет оценить ВОД, а также — судить о ВР. В положении ребенка лежа определяют частоту сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление. Эти параметры у ребенка определяют:

- при переходе в вертикальное положение;
- ежеминутно в течение 10 мин ортостаза;
- при возвращении в горизонтальное положение;
- ежеминутно в течение 4 мин клиностаза (либо до тех пор, пока показатели не нормализуются).

Показатели, соответствующие нормальной КОП, представлены в табл. 255.

Таблица 255

**Показатели нормальной клиноортостатической пробы (Белоконь Н. А., Кубергер М. Б., 1987)**

Показатели	Исходные значения	Динамика
Частота сердечных сокращений – ЧСС (в мин)	Менее 75 75–90 Более 90	Не более 40% Не более 30% Не более 20%
Систолическое артериальное давление – САД (мм рт. ст.)	Менее 90 90–115 Более 115	От +5 до +20 От 0 до +15 От 0 до +10
Диастолическое артериальное давление – ДАД (мм рт. ст.)	Менее 60 60–75 Более 75	От +5 до +20 От 0 до +15 От 0 до +10

Н. А. Белоконь и М. Б. Кубергер (1987) выделяли 5 патологических вариантов КОП: с избыточным включением симпатико-адреналовой системы (гиперсимпатикотонический), с недостаточным включением симпатико-адреналовой системы (асимпатикотонический, гипердиастолический), смешанные варианты (симпатикоастенический, астеносимпатический).

1. *Гиперсимпатикотонический вариант* — более резкое повышение САД, ДАД и ЧСС (гиперадаптация).
2. *Гипердиастолический вариант* — изолированный избыточный подъем ДАД при неизменном или даже уменьшающемся САД, увеличение ЧСС (дизадаптивный тип реакции).
3. *Асимпатикотонический вариант* — САД и ДАД не изменяются или даже падают, ЧСС нормальная или увеличивается (гипоадаптация).
4. *Симпатикоастенический вариант* — после перехода в вертикальное положение признаки гипердаптации, на 3–6-й минуте признаки гипоадаптации.
5. *Астеносимпатический вариант* — после перехода в вертикальное положение признаки гипоадаптации, а затем — гипердаптация.

Комбинированное проведение КИГ и КОП дает возможность одновременно получить информацию о всех основных параметрах состояния ВНС. Однако необходимо особо подчеркнуть, что на результаты этих проб существенное влияние могут оказывать эндогенные и экзогенные факторы (психоэмоциональный статус ребенка, метеорологические условия, правильность соблюдения протокола исследования и др.). Адекватная оценка состояния ВНС возможна лишь при анализе всего комплекса клинико-функциональных данных.

### **Дифференциальный диагноз**

Дифференциальную диагностику при НЦД проводят с любым заболеванием (соматическим, инфекционным или неврологическим), которое может скрываться под маской генерализованных функциональных расстройств. Для этого по показаниям используют весь спектр диагностических возможностей, имеющихся в наличии. Следует подчеркнуть, что основной смысл диагностического поиска при НЦД должен состоять в том, чтобы превратить «первичную» НЦД во «вторичную» (то есть — найти причину данного состояния).

- Решение вопроса о *первичности-вторичности НЦД* представляет значительные трудности. Далеко не всегда бывает возможным четко определить, является ли НЦД следствием конкретного патологического процесса. В этих случаях помощь врачу могут оказать длительное наблюдение за больным, анализ эффективности проводимой терапии, оценка выраженности доминирующей клинической симптоматики и ее динамика.
- *Астеновегетативный синдром* в момент обследования больного по клинической симптоматике трудно отличить от НЦД. В отличие от последней, астеновегетативные расстройства возникают после перенесенного острого заболевания и имеют транзиторный характер. Длительное течение у ребенка астеновегетативного синдрома (более 2–3 мес) позволяет заподозрить у него наличие НЦД.
- *Неврозы* у детей относят к функциональным расстройствам нервной системы. Для них характерна психогенная природа возникновения, обратимость патологических симптомов, преобладание в клинической картине эмоционально-аффективных расстройств.
- *Неврастению* встречают у соматически ослабленных и перегруженных дополнительными занятиями детей школьного возраста. Для этого состояния характерны повышенная раздражительность, несдержанность, гневливость, различные расстройства сна, неусидчивость, двигательная расторможенность.

- Для *истерии* характерны не только соматовегетативные и моторные, но и сенсорно-аффективные расстройства. В их возникновении ведущая роль принадлежит механизму «условной приятности» или желательности для больного данных расстройств. Клинические проявления при этом состоянии многообразны — от гиперестезии, парезов, параличей, афонии до развернутых припадков с выразительными движениями.
- *Невроз навязчивых состояний* проявляется разнообразными навязчивыми явлениями — в виде движений, действий, страхов, мыслей и т. д.

Диагноз при всех вариантах невротического изменения личности ребенка, как и его лечение, является прерогативой детского психоневролога.

### **Лечение и профилактика**

Лечение и профилактика НЦД у детей — проблема не только медицинская, но и социальная. Без создания оптимальной среды обитания ребенка, нормализации его «стиля жизни», когда бы воздействие дизадаптирующих факторов свелось к минимуму, трудно ожидать полного излечения от нейроциркуляторных расстройств. Родители, педиатр, детский психоневролог, социальный работник — вот та минимальная бригада, которая могла бы обеспечить адекватное наблюдение и лечение ребенка с НЦД.

Существуют разнообразные методы лечения НЦД, и подбирают их с учетом *индивидуальных особенностей* течения заболевания у каждого конкретного ребенка. Во многом терапия зависит от характера сформированного «порочного круга» и должна быть направлена на восстановление нарушенных функциональных связей.

Основные принципы и подходы к терапии и профилактике НЦД у детей можно сформулировать следующим образом.

*1. Использование минимального набора медикаментозных средств и перенос акцента на немедикаментозные естественные методы терапии* — основной принцип лечения НЦД у детей.

К *немедикаментозным методам лечения* можно отнести налаживание оптимальной среды обитания, включающее нормализацию семейно-бытовых условий (образа жизни семьи), режима, диеты, оптимизацию физических и психоэмоциональных нагрузок. Эти действия одновременно способны и профилактировать некоторые формы НЦД.

- *Охранительный режим*. Распорядок дня (в соответствии с индивидуальными и возрастными особенностями ребенка) необходимо сбалансировать адекватными затратами на труд и отдых. Важно строго соблюдать правильное соотношение сна и бодрствования. Целесообразно избегать гиподинамии, психоэмоциональных и физических пе-



- регрузок, стресса, вредных привычек (курение, токсикомания и др.). Полезна дозированная физическая нагрузка (без соревнований) в виде ходьбы, плавания; прогулок на велосипеде, на лыжах и коньках; настольного тенниса, бадминтона и т. п.
- *Диета* при НЦД должна быть индивидуальной и включать соответствующий возрасту набор основных пищевых ингредиентов: белков, жиров, углеводов, минеральных веществ, витаминов и т. д. Ребенок не должен переедать. Пищу необходимо давать чаще и более мелкими порциями. Желательно исключить кофе, крепкий чай, шоколад, копчености, острые блюда (особенно у детей с преобладанием симпатикотонии), консервированные продукты (промышленного консервирования); умеренно ограничить потребление жидкости и соли, жирных сортов мяса, мучных изделий, сладкого; увеличить поступление в организм солей калия и магния (свежие фрукты и овощи, изюм, курага, чернослив; гречневая, овсяная и пшеничная каши) и ненасыщенных жирных кислот (растительное масло).
  - *Психологический климат в семье* играет чрезвычайно важную роль в успехе проводимых лечебных мероприятий. Часто родители потенцируют заболевание ребенка, прислушиваясь к его жалобам и неадекватно реагируя на обстоятельства. Ипохондрический склад характера матери довольно быстро формирует психологический тип «юного инвалида». В этом случае показан курс *семейной психотерапии*.
  - *Психотерапевтическое воздействие на ребенка*. Ребенка с НЦД необходимо отвлечь от его «болезни», не дать ему возможности замкнуться в тесном круге своей неполноценности и болевых ощущений. Тактичная и правильно построенная беседа врача с ребенком должна преследовать цели разъяснения ему основных механизмов его заболевания, доказательства благоприятности прогноза. Внушение мысли, что временные трудности в жизни переживает каждый человек, может оказать определенную пользу. Следует подчеркнуть, что НЦД является тем заболеванием, при котором, как ни при какой другой болезни, важно завоевать доверие ребенка, чтобы действительно ему помочь. Поиск подходящего хобби для больного с НЦД также должен стать задачей не только для родителей, но и для лечащего врача.
  - *Лечебный массаж* (курсами по 15–20 сеансов) желателен всем детям с НЦД. При выраженном синдроме вегетативной дисфункции назначают сегментарный массаж области позвоночника и шейно-воротниковой зоны; при артериальной гипотензии — массаж нижних конечностей и живота.

- *Лечебная физкультура.* Применяют комплексы общеоздоровительного характера в сочетании с закаливающими процедурами.
- *Рефлексотерапию* (электропунктура или прессация активных точек, точечный массаж с помощью гелий-неонового лазерного луча и др.) проводят ежедневно или с промежутком в 1–2 дня тремя курсами с интервалом в 1 мес.
- *Физиотерапевтические процедуры.* Применяют электросон. При *НЦД с преобладанием ваготонии* рекомендуют электрофорез 5% раствора кальция хлорида, 1% раствор кофеина натрия-бензоата, эфедрина гидрохлорида или мезатона по воротниковой методике или по методике ионных рефлексов по Щербаку. Показано общее УФО в постепенно возрастающих дозах (от  $\frac{1}{4}$  до 2 биодоз) курсом 15–20 сеансов в сочетании с аэроионотерапией. При *НЦД с преобладанием симпатикотонии* используют гальванизацию по рефлекторно-сегментарной методике или диатермию синокаротидной зоны, электрофорез по Вермилю или на воротниковую зону 5% раствора натрия бромиды, 4% раствора магния сульфата, 2% раствора эуфиллина, 1% раствора папаверина гидрохлорида. При *НЦД со смешанным типом вегетодистонии* назначают электрофорез 1% раствора новокаина и 0,2% раствора йодистого калия по глазнично-затылочной методике, а также эндоназальный электрофорез 2% раствора новокаина. Кроме этого, применяют переменное магнитное поле на воротниковую зону, бегущее импульсное магнитное поле на область сердца и симпатических ганглиев грудного отдела позвоночника, водные процедуры (ванны с добавками, душ Шарко, веерный и циркулярный души и др.), термоконтрастные процедуры (контрастный душ, сауна и др.).

Весь комплекс немедикаментозных методов лечения необходимо проводить под контролем соответствующих специалистов.

*II. Лечение должно быть комплексным: по возможности этиологическим, патогенетическим и, при необходимости, симптоматическим.*

**Этиологическое лечение** при НЦД направлено на предотвращение действия дизадаптирующих факторов. Очевидно, что изменить генетическую преопределенность или затормозить развитие ребенка в настоящее время невозможно. В этих случаях в большей степени используют профилактические мероприятия. При выявлении у ребенка, например, причины хронического стресса, врачу открывается возможность для этиотропного лечения НЦД. Часто санирование очага инфекции или успешная терапия основного соматического (инфекционного) заболевания приводит к стиханию клинической симптоматики НЦД, причем, иногда даже без лечения самой НЦД.

**Патогенетическое лечение**, наряду с комплексом немедикаментозных лечебных мероприятий, может включать и *медикаментозную терапию*. Арсенал лекарственных средств, используемых при лечении НЦД, огромен. Поэтому следует остановиться лишь на тех препаратах и направлениях лечения, которые чаще применяют у детей.

*Фитотерапию* назначают: 1) с целью достижения седативного эффекта (валериана, пустырник, пион, полевой хвощ и др.); 2) спазмолитического эффекта (мята, фенхель и др.); 3) общеукрепляющего эффекта (черная смородина, крапива двудомная, земляника лесная, черника, брусника, рябина, малина, шиповник и др.); 4) тонизирующего эффекта (адаптогены — женьшень, левзея, заманиха, аралия, элеутерококк, лимонник, золотой корень, солодка и др.); 5) эффекта укрепления стенки сосуда (рута, тысячелистник, рябина черноплодная и др.). Растения дают в виде настоев, отваров, но чаще — официальных настоев в дозе 1 капля на 1 год жизни. У детей с выраженной ваготонией хорошо себя зарекомендовали желудочные капли (настойка валерианы — 4 части, мяты — 3 части, полыни — 2 части, красавки — 1 часть) по 1 капле на 1 год жизни в сочетании с экстрактом элеутерококка по 1 капле на 1 год жизни, курсом 2–3 мес весной и осенью. Общая продолжительность курса фитотерапии должна составлять не менее 4–6 мес с перерывами через каждые 1–1,5 мес на 7–10 дней (прерывистые курсы).

*Витаминотерапия* показана всем детям с НЦД. Обычно используют витаминно-минеральные комплексы с широким спектром составляющих их компонентов (см. табл. 29).

*Транквилизаторы* назначают при неэффективности фито- и витаминотерапии и при НЦД с выраженным преобладанием симпатикотонии. При «гиперстенической симптоматике» с артериальной гипертензией целесообразны «малые транквилизаторы»: мепробамат (мепротан) в дозе в возрасте 3–8 лет по 0,1–0,2 г, 8–14 лет — 0,2 г, 2–3 раза в день после еды внутрь; седуксен 0,002–0,005 г, 1–2 раза в день внутрь; тазепам (нозепам), феназепам. При «гипостенических состояниях» с артериальной гипотензией используют грандаксин, седуксен (в малых дозах), мезапам (рудотель) 1–2 мг/кг/сут в два приема (утром и днем). Курсы лечения транквилизаторами обычно не превышают 1 мес.

*Нейролептики* используют при неэффективности транквилизаторов у детей с преобладанием симпатикотонии и для лечения стойких кардиалгий. Применяют френолол по 5–15 мг/сут, сонapakс детям дошкольного возраста по 10–20 мг/сут, школьного возраста — по 20–30 мг/сут. Препараты назначают утром и днем, курсом 1–2 мес.

*Антидепрессанты* и *психостимуляторы* (при ваготонии) назначают редко и только по строгим показаниям после консультации с психоневрологом.

*Симпатолитики* можно использовать при выраженной симпатикотонии. Иногда назначают пирроксан по 0,007–0,015 г внутрь, 2–3 раза в день.

*Вегетотропные средства* применяют у детей со смешанным типом вегетативной дистонии. Рекомендуют беллоид, беллатаминал (белласпон) по  $\frac{1}{2}$ –1 таблетке, 2–3 раза в день курсом 1 мес.

*Ноотропные препараты* обычно используют у детей с НЦД на фоне резидуально-органического поражения ЦНС. Пирацетам (ноотропил) назначают внутрь из расчета 20–40 мг/кг в сутки, в 2–3 приема, курсом 14–30 дней и повторными курсами через 1–3 мес. Аминалон (гаммалон) назначают внутрь в суточной дозе детям 1–3 лет — 0,25–1 г, 4–6 лет — 0,5–2 г, старше 5 лет — 1–3 г. Суточную дозу делят на 3 приема. Курс лечения — от 2 нед до 4 мес. Пикамилон назначают внутрь 2–3 раза в день, в разовых дозах детям до 1 года — по 0,01 г, до 3 лет — по 0,015 г, 3–5 лет — по 0,025 г, после 5 лет — по 0,025–0,2 г., курсом 1–3 мес. Пантогам и фенибут назначают внутрь 2–3 раза в день в разовых дозах детям до 1 года — по 20–30 мг/кг/сутки, до 3 лет — по 0,15 г, 3–5 лет — по 0,25 г, после 5 лет — по 0,25–0,5 г, курсом 1–6 мес.

*Вазоактивные препараты* используют для улучшения микроциркуляции и часто сочетают с ноотропами. В педиатрической практике обычно назначают внутрь циннаризин (стугерон) по 0,012–0,025 г, трентал по 0,03–0,1 г, кавинтон по 0,0015–0,005 г, 2–3 раза в сутки, курсами 1–2 мес.

В последние годы появились комбинированные препараты, примером которых может служить инстенон, оказывающие положительное действие одновременно на лимбико-ретикулярный комплекс, систему циркуляции и трофику головного мозга у взрослых с различными формами энцефалопатий. Имеются сообщения об успешном использовании этих препаратов и у детей.

Медикаментозная терапия при НЦД включает широкий комплекс препаратов, обеспечивающих нормализацию функции систем, пораженных патологическим процессом. В рамках этой терапии применяют самые разнообразные средства в зависимости от особенностей клинического течения НЦД (дегидратационная терапия, кардиотрофическая терапия, антацидные средства, спазмолитические препараты и т. д.).

Следует отметить, что использование в терапии НЦД только вегетотропных средств, действие которых направлено на коррекцию функции ВНС, не всегда оправдано, поскольку вегетативные расстройства часто являются лишь отражением нейроциркуляторных нарушений и не имеют самостоятельного патологического значения.

*Симптоматическое лечение* при НЦД преследует цель облегчить течение заболевания и купировать неприятные ощущения ребенка, главным

образом — болевые. Лечение это — эпизодическое, оно не должно становиться систематическим.

Для купирования *симпатико-адреналового криза* используют седуксен, анаприлин, пирроксан в возрастных дозировках. При *вагоинсулярном кризе* показано введение небольших доз атропина.

При *обмороке* больного укладывают горизонтально с опущенным головным концом кровати, освобождают от стесняющей одежды, обеспечивают свободный доступ свежего воздуха, согревают грелками, к носу подносят ватку, смоченную нашатырным спиртом, обрызгивают лицо холодной водой. При стойком обмороке подкожно вводят 10% раствор кофеина, кордиамин, 5% раствор эфедрина.

*III. Комплексное лечение должно быть систематическим и длительным.* Это не означает, что ребенок должен длительно получать лекарственные препараты (см. основной принцип). Курсы медикаментозной терапии, при необходимости, можно чередовать, но в промежутках между ними целесообразно использовать весь набор немедикаментозных средств. Лечение НЦД в стационаре без соответствующих мероприятий после выписки не может привести к положительным результатам.

*IV. Необходимо обеспечить максимально возможную профилактику обострений НЦД.* Следует учитывать индивидуальную сезонность обострений, индивидуальную реакцию на воздействие факторов внешней среды, возможность обострения НЦД на фоне острого заболевания и т. д. Интенсификация терапии в «периоды риска» может уменьшить частоту обострений НЦД, что положительно скажется на психологическом фоне ребенка и улучшит течение заболевания.

Успешное лечение больного человека зависит от искусства врача. Особенно это относится к лечению ребенка с НЦД. Основная задача врача при лечении детей с НЦД состоит в том, чтобы найти адекватный баланс между лечебными «словом и делом». Следует признать, что задача эта непростая...

## Прогноз

Подводя итог, необходимо еще раз отметить, что НЦД — это обобщающий термин, который в настоящее время объединяет группу состояний, синдромов и заболеваний, протекающих с клиническими комплексами генерализованных функциональных расстройств.

В большинстве случаев НЦД у детей можно рассматривать как *состояние*, отражающее особенности этапов развития ребенка в условиях современной окружающей среды, то есть НЦД — «болезнь развития», транзиторное состояние дизадаптации.

Если симптомокомплекс НЦД развивается на фоне конкретного заболевания, то есть НЦД вторична, ее можно интерпретировать как *синдром*.

И, наконец, первичную НЦД по клиническому статусу можно считать *заболеванием* и применять к ней такие же подходы, как и к большинству нозологических форм.

Прогноз для жизни при НЦД, как правило, благоприятный. Однако прогнозировать полное излечение достаточно трудно, поскольку течение НЦД во многом зависит от характера и выраженности патологических изменений, масштаба функциональных нарушений, адекватности назначенной терапии. У большинства больных детей клиническая симптоматика нейроциркуляторных расстройств стихает по мере выхода их из «критических» периодов развития. У части детей формируются хронические функционально-воспалительные заболевания различных органов и систем.

На основании катamnестических наблюдений получены данные, свидетельствующие о том, что НЦД у детей существенно повышает риск развития таких заболеваний взрослого возраста, как гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов, ишемическая болезнь сердца и сосудистые заболевания головного мозга.

## НАРУШЕНИЯ СНА У ДЕТЕЙ

---

Сон — это естественное, регулярное, периодическое состояние отдыха сознания и тела, при котором глаза, как правило, закрыты, отсутствуют или незначительно присутствуют сознание и произвольные движения и возникают преходящие сновидения.

Необходимо отметить, что в русском языке слово «сон» употребляют для описания как собственно состояния сна, так и сновидения, поэтому в дальнейшем эти два понятия будут рассматриваться отдельно. В большинстве источников сон рассматривают как составную часть биоритма «сон-бодрствование».

Ритм «сон-бодрствование» относится к циркадным (суточным) ритмам и имеет диапазон от 22 до 26 ч. С точки зрения биоритмологии сон и бодрствование являются взаимосвязанными процессами одного биоритма и снижение уровня бодрствования закономерно ведет к более поверхностному и беспокойному сну.

### Классификация стадий сна

Стадия I соответствует периоду засыпания и характеризуется низковольтной нерегулярной активностью на электроэнцефалограмме. Стадия II соответствует легкому, поверхностному сну, проявляется «сонными» веретенами и К-комплексами на ЭЭГ.

Для стадии III характерно наличие веретен сна и появление высокоамплитудных медленных волн; для стадии IV, соответствующей глубокому сну — преобладание высокоамплитудных медленных волн. Последние 2 стадии называют *медленным, спокойным, синхронизированным, ортодоксальным сном*.

Наконец, выделяют особую, *быструю, активную, десинхронизированную, парадоксальную* стадию сна, которая характеризуется низковольтной нерегулярной активностью на ЭЭГ и быстрыми движениями глазных яблок (*rapid eyes' movements — REM-фаза*).

Особенности ортодоксального и парадоксального сна представлены в табл. 256.

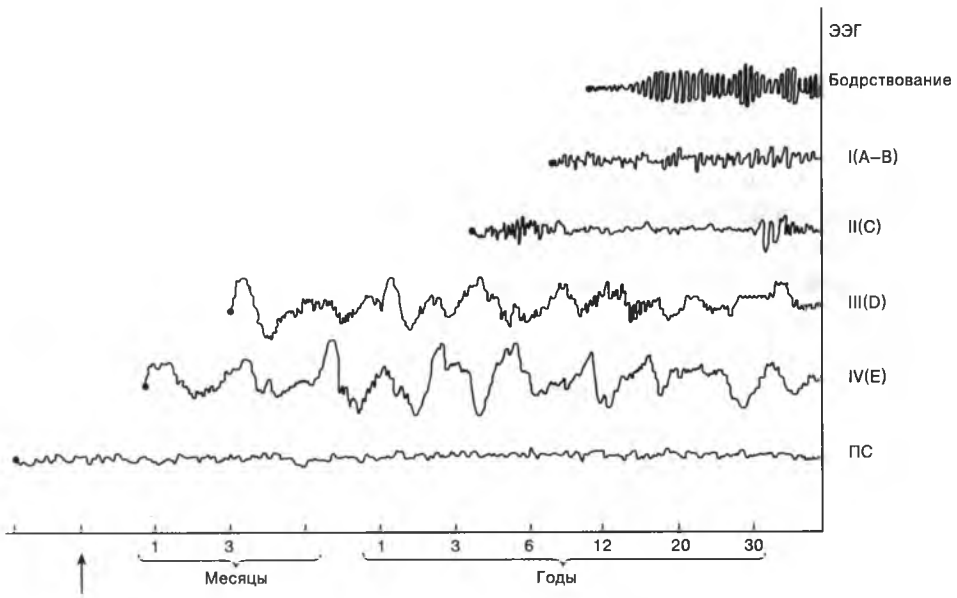
Онтогенез сна у детей в соответствии с представленными выше ЭЭГ-стадиями сна по А. Н. Шеповальникову (1971) показан на рис. 148.

**Признаки ортодоксального и парадоксального сна человека  
(по А. Ц. Гольбину, 1979; с изменениями и сокращениями)**

Показатели	Ортодоксальный сон	Парадоксальный сон
ЭЭГ	Медленные волны	Пилообразные волны амплитудой 6–8 мкВ
Моносинаптический рефлекс (Н-рефлекс)	Нормальный	Снижен*
ЭМГ мышц шеи и подбородка	Нормальная	Снижена
Движения глаз	Медленные маятникообразные	Быстрые
Зрачки	Средней величины	Сужены
Сердцебиения	Дыхательная аритмия	Резкая аритмия, экстрасистолии
Дыхание	Брадикапноз, апноз	Тахипноз, аритмичное апноз, синхронизированное с быстрым движением глаз
Потребность в O <sub>2</sub>	Минимальная	Максимальная
Содержание CO <sub>2</sub> в крови	Максимальное	Минимальное
Мозговой кровоток	Снижен	Увеличен
Ректальная температура	Снижена	Повышена
Общее потоотделение	Максимальное	Непостоянно уменьшено
Потоотделение ладоней	Отсутствует	Усилено
Кожно-гальваническая реакция (КГР)	Усилена	Отсутствует
Эрекция	Отсутствует	Отмечается
Внутричерепное давление	Снижено	Повышено
Симптом Бабинского	Отмечается	Отсутствует
Порог пробуждения	Высокий	Низкий
Сновидения	Редкие	Частые
Движения тела	Характерны	Малохарактерны
Сногворения	То же	То же
Судорожная активность, озноб, одышка	Усиливаются	Подавляются

\* Уменьшение или увеличение показателя рассматривают относительно бодрствования.





**Рис. 148.** Формирование электроэнцефалографических стадий сна в онтогенезе [Шеповальников А.Н., 1971].

Отличия сна грудных детей и взрослых представлены в табл. 257.

*Таблица 257*

**Отличия сна грудных детей и взрослых (по Anders T. F. с соавт., 1992, с изменениями)**

Параметр сна	Грудные дети	Взрослые
Отношение ПС : ОС*	1 : 1	1 : 4
Периодичность фаз сна	50–60 мин ПС – цикл ОС	90–100 мин ПС – цикл ОС
Начало сна	ПС	ОС
Временная организация фаз сна	ПС–ОС примерно равномерно распределен через весь сон	III–IV фазы ОС преобладают в первой трети ночного сна; ПС – в последней трети

\* ПС – парадоксальный сон; ОС – ортодоксальный сон.

Различия ЭЭГ сна и бодрствования обычно возникают на 36-й неделе гестации, дальнейшее созревание ЭЭГ сна идет быстрее, чем ЭЭГ бодрствования. Из-за отсутствия «веретен сна» до 15 мес постнатальной жизни у грудных детей трудно дифференцировать переход от дремоты к глубокому сну.

Сон — это *активный ритмический нейронный процесс*. Представления о сне как «разлитом торможении коры головного мозга» в настоящее время несостоятельны, и процессы, происходящие в различных отделах головного мозга, достаточно противоречивы.

Так, в соответствии со схемой Д. Мак-Джинти и соавт. (1974), в фазу медленного сна частота импульсной активности нейронов снижается (по сравнению с бодрствованием) в различных отделах коры (зрительной, двигательной, ассоциативной), ряде отделов лимбико-гипоталамических структур (передний гипоталамус, гиппокамп) и ствола мозга (дорсальное ядро шва, медиальная ретикулярная формация), однако повышается в миндалине, вентромедиальном ядре гипоталамуса. В фазу парадоксального сна частота импульсной активности повышается в большинстве корковых структур, переднем гипоталамусе, гиппокампе, дорсальном ядре шва и голубом пятне, однако снижается в миндалине и вентромедиальном ядре гипоталамуса. Согласно концепции О. Помпьяно (1976), эволюционно сон возник с целью ограничения двигательной активности, «отдыха» от движений животного. Ограничению двигательной активности во время сна способствует депрессия спинальной моторной активности посредством реципрокного взаимодействия гигантоклеточного поля с каудальной частью голубого пятна (осцилляторная система О. Помпьяно), которое реализуется по ретикуло- и вестибулоспинальной медиальной системе. Между тем, во сне человека отмечается большое количество феноменов, которые свидетельствуют об относительности этого ограничения. Эти феномены имеют определенную предпочтительность возникновения в отдельные фазы сна. А. Ц. Гольбин и Ю. А. Ступницкий (1976) разделяют реакции во сне здорового человека на сравнительно простые двигательные реакции; двигательные акты с элементами адаптивного поведения; соматовегетативные реакции во сне; феномены, сопровождающиеся активацией речедвигательного аппарата.

К *сравнительно простым двигательным феноменам* относят общие движения тела и конечностей без изменения позы, относительно изолированные движения (только головой или конечностями), локальные одиночные движения (мимические, пальцев рук и ног), одиночные пароксизмальные движения (вздрагивания, подергивания), ритмические движения («дирижирование», сосательные), изометрическое напряжение мышц.

К *двигательным актам с элементами адаптивного поведения* можно отнести укрывание одеялом, манипуляции с одеждой, потягивания, группу движений, направленных на принятие удобной позы.

Среди *соматовегетативных реакций* выделяют сопение, храп, шумные выдохи и вдохи, аритмию дыхания, кашель, глотание, икание, активизацию перистальтики кишечника, эрекцию и т. д.

К феноменам, сопровождающимся активацией речедвигательного аппарата, относят стон, нечленораздельное бормотание, членораздельную речь.

Преимущественное распределение различных двигательных феноменов по фазам сна по И. А. Вахрамеевой (1980) представлено на рис. 149.

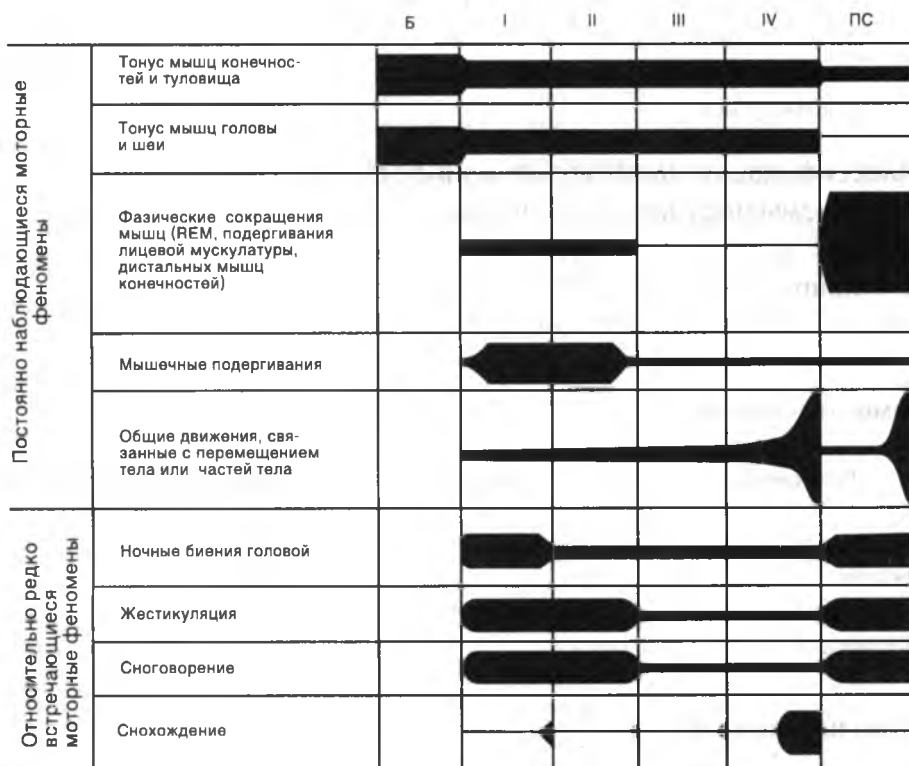


Рис. 149. Распределение моторных феноменов в континууме сна у взрослых [Вахрамеева И. А., 1980].

Б — бодрствование; I—IV — стадии ортодоксального сна; ПС — парадоксальный сон.

В настоящее время известна роль различных нейромедиаторов в регуляции сна. Так, снижение уровня серотонина приводит к уменьшению или исчезновению ортодоксального сна, а ингибиторы моноаминоксидазы I, способствующие повышению уровня серотонина, приводят к увеличению ортодоксального сна и уменьшению парадоксального сна.

Снижение уровня норадреналина ведет к редукции парадоксального сна. Повышение уровня ДОФА вызывает как парадоксальный, так и ортодоксальный сон. Ацетилхолин, по-видимому, не играет самостоятельной роли в регуляции сна, но, предотвращая распад и усиливая синтез ГАМК, через последний медиатор способствует наступлению сна. К гипногенным факторам

относят Desacetyl – MSH, дипептид мураamil, CLIP (Corticotropin-like intermediate lobe peptide), DSIP (-sleep inducing peptide), дез-АКТГ1–13, АКТГ 18–39.

Примерная длительность сна в сутки составляет у новорожденного 16 ч, у ребенка 6 мес – 14,5 ч, у ребенка 1 года – 13,5 ч, 2 лет – 13 ч, 4 лет – 11,5 ч, 6 лет – 9,5 ч, 12 лет – 8,5 ч; однако количественная потребность во сне ребенка очень индивидуальна. Дети, находящиеся на грудном вскармливании, быстрее засыпают, но чаще просыпаются из-за более быстрого опорожнения желудка.

### Классификация, клиническая манифестация и некоторые механизмы нарушений сна у детей

20–30% родителей жалуются на расстройства сна у своих детей. Б. Е. Микиртурмов и соавт. (2001) предлагают различать расстройства сна у детей как диссомнии и парасомнии (табл. 258, 259).

Таблица 258

#### Формы диссомний

Гиперсомнии	Инсомнии	Нарушения циркадных ритмов сна
1. Расстройства сна, связанные с дыханием 2. Нарколепсия	1. Протодиссомнии раннего возраста 2. Инсомнии у детей	1. Расстройства цикла сна-бодрствование

Таблица 259

#### Формы парасомний

Расстройства пробуждения	Расстройства, возникающие при переходе от сна к бодрствованию	Парасомнии, возникающие в фазе парадоксального сна	Смешанные расстройства
1. Ночные страхи 2. Снохождения 3. Пробуждения с измененным сознанием	1. «Биения» головой 2. Качание 3. Судороги 4. Сноговорение	1. Устрашающие сновидения 2. Поведенческие расстройства: прыжки, «брыкания», удары кулаками, бег по кровати	1. Бруксизм 2. Энурез

Международная классификация нарушений сна описывает 84 различных нарушений сна. Ряд из них приведен в табл. 260.

А. Ц. Гольбин (1979) разделяет феномены патологического сна у детей на *стереотипии, связанные со сном; пароксизмальные явления во сне; статические феномены сна; сложные поведенческие и психические феномены; нарушения «переключений» в цикле сон-бодрствование.*

Таблица 260

### Некоторые виды нарушений сна и их полисомнографическая характеристика

Нарушение сна	Определение	Полисомнографические особенности
1	2	3
Синдром апноэ во сне обструктивного генеза	Повторяющиеся эпизоды обструкции верхних дыхательных путей во время сна, связанные обычно с уменьшением содержания $O_2$ в крови и пробуждениями	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) прерывание воздушного потока &gt; 10 с при наличии попыток вдоха</li> <li>2) RDI &gt; 5</li> <li>3) десатурация &gt; 3%</li> <li>4) пробуждения</li> <li>5) ухудшение во время REM-фазы в положении на спине</li> <li>6) громкий храп</li> <li>7) бради- или тахикардия</li> </ol>
Синдром апноэ во сне центрального генеза	Прерывание или ослабление дыхания во время сна, связанные обычно с уменьшением содержания $O_2$ в крови и пробуждениями	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) прерывание воздушного потока &gt; 10 с при отсутствии попыток вдоха</li> <li>2) RDI &gt; 5</li> <li>3) десатурация &gt; 3%</li> <li>4) пробуждения</li> <li>5) ухудшение во время перехода от периода бодрствования в фазу сна и в положении на спине</li> <li>6) бради- или тахикардия</li> </ol>
Синдром альвеолярной гиповентиляции центрального генеза	Ухудшение вентиляции, в результате чего наблюдается постоянное снижение сатурации, которое еще больше усугубляется во время сна. Наблюдается у пациентов с нормальной механической функцией легких	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) уменьшение («слабое») дыхания продолжительностью &gt; 10 с</li> <li>2) постоянная десатурация</li> <li>3) пробуждения</li> <li>4) бради- или тахикардия</li> </ol>
Синдром PLM (синдром периодических движений конечностей)	Периодические эпизоды повторяющихся и стереотипных движений конечностей во время сна	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) повторяющиеся эпизоды сокращения мышц (продолжительностью 0,5–5 с) с перерывом 20–40 с</li> <li>2) пробуждения, которые могут быть связаны с движениями</li> </ol>
Синдром беспокойных ног	Неприятные ощущения в ногах, которые обычно наблюдаются перед началом сна, что вызывает почти непреодолимое стремление двигать ногами	Движения ногами осуществляются попеременно
Нарколепсия	Повышенная сонливость, обычно связанная с катаlepsией	<p>Тест MLST (5 г 20 мин дневного сна)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) среднее время засыпания &lt; 5 мин</li> <li>2) время появления REM-фазы &lt; 20 мин</li> <li>3) 2 или более эпизода начала сна с REM-фазы</li> </ol>

1	2	3
Бессонница	Неспособность поддерживать адекватный сон	1) увеличение времени засыпания 2) ускорение периода пробуждения после начала сна 3) снижение эффективности сна
Гиперсомния	Нормальный или пролонгированный эпизод сна и повышенная сонливость, состоящие из пролонгированного ОС	1) нормальная продолжительность ночного сна 2) период засыпания < 10 мин 3) нормальный период появления REM-фазы сна 4) отрицательный результат теста MLST
Неправильное понимание состояния сна	Жалобы на бессонницу или повышенную сонливость, встречающиеся при отсутствии объективных доказательств нарушения сна	Нормальный сон 1) период засыпания < 20 мин 2) продолжительность сна > 6,5 ч
Ночная эпилепсия	Приступы эпилепсии во время сна	Наличие спайков и высокочастотной, высокоамплитудной активности на ЭЭГ

Автор отмечает, что большинство форм нарушений сна находятся на границе нормы и патологии, их необходимо рассматривать как возможный признак болезни, особенно при частом появлении или длительном течении.

К стереотипиям, связанным со сном, относятся качания, биения, складывания, феномен «челнока», сосание пальцев во сне, мастурбация и другие стереотипии.

**Качания** представляют собой ритмические маятникообразные движения головой и туловищем различной амплитуды из стороны в сторону с частотой 0,5–2 в 1 сек. Длительность колебаний зависит от тяжести расстройства (от нескольких минут до нескольких часов), с нарастанием тяжести состояния возникает асимметрия качаний. Качания, как правило, возникают до 1 года (иногда внутриутробно) с пиком манифестации в 6 мес и могут исчезнуть в любом возрасте. Качания обычно появляются в дремоте и исчезают в IV стадии сна. Более предпочтительным для возникновения качаний являются переходные фазы сна.

Определенной связи качаний с какими-то конкретными медицинскими или социальными факторами не выявлено. Имеются данные о возможной наследственной предрасположенности к качаниям и о возникновении их (собственно как и об исчезновении) после заметного для ребенка события (заболевание, разлучение с родителями, переезд и т. д.). На ЭЭГ у детей с качаниями изменения (дизритмия, снижения амплитуды волн) обнаруживают, как правило, только при тяжелых формах стереотипий.

Под **биениями** понимают стереотипии, при которых ребенок бьется головой о подушку, приподнимаясь на вытянутых руках. Подобные движения группируются в серии до 15 биений с промежутками в несколько секунд. Биения исчезают при повороте ребенка на спину. Чаще биения возникают у детей в возрасте около 1 года с периода предвестников. Эти стереотипии более четко связаны с органическими заболеваниями нервной системы (в частности, перинатальными) и, возможно, обусловлены диссинхронией развития или поражением вестибулярной системы и мозжечка. На ЭЭГ обнаруживают пароксизмальную высокоамплитудную медленноволновую активность, острые волны. Отмечена неустойчивость III стадии сна.

**Движения типа «челнока»** заключаются в раскачивании ребенка в переднезаднем направлении в положении «на четвереньках». Эти движения возникают у детей 1,5–3 лет без видимой причины, иногда после перенесенных соматических заболеваний. Предполагают значение наследственного фактора в развитии данных стереотипий. ЭЭГ у детей, страдающих данными стереотипиями, как правило, соответствуют возрастной норме. В структуре сна отмечают увеличение дремоты и уменьшение длительности парадоксальной стадии сна.

Под **феноменом «складывания»** понимают ритмическое приподнимание и опускание туловища и головы из положения «лежа на спине» в положение «сидя», имеющее тенденцию к увеличению амплитуды и частоты движений. Это явление возникает чаще в просоночном состоянии и стадии I сна и исчезает при переходе в стадию IV. Это редкое, оригинальное стереотипное расстройство сна, описанное А. Ц. Гольбиным (1979), выявлено у детей, страдающих соматическими (как правило аллергическими) заболеваниями, гиперактивностью, эмоциональной лабильностью и имеющими отягощенный перинатальный анамнез с явлениями угнетения и мышечной гипотонией в первые месяцы жизни.

**Сосание пальца** встречается у 80% детей, при этом у 78% оно ассоциировано с расстройствами сна. Это явление замечено даже у плодов 18 нед гестации, наиболее часто возникает у грудных детей до 9 мес в фазу засыпания. Отмечено незначительное преобладание сосания пальца у девочек и у детей из семей относительно высокого социально-экономического уровня. Среди причин возникновения этого явления упоминают нарушения грудного вскармливания, тревогу или другие переживания ребенка; психоаналитическая школа расценивает сосание пальца как проявление ранней оральной сексуальности. Чрезмерное сосание пальца в возрасте до 4 лет имеет серьезные стоматологические последствия (нарушение формирования зубов, деформация челюстных костей, повреждение слизистой обо-

лочки рта), а также может привести к деформации пальцев и кожным заболеваниям (экзема, паронихии, герпетическая инфекция), может вызвать случайные отравления (в частности, свинцовые). Среди психологических последствий для ребенка, ассоциированных с сосанием пальца, выделяют нарушения внутрисемейных отношений и отношений со сверстниками; формирования самосознания.

**Мастурбация** как осознанная самостимуляция для получения сексуального возбуждения является, по мнению Ю. Джовановича (1972), естественным этапом развития ребенка. Это явление отмечается почти у всех мальчиков и 25% девочек. Максимальная активность падает на возраст 15 лет. Возникая иногда даже у грудных детей, мастурбация отмечается чаще при засыпании и проявляется напряжением мышц бедер, касанием руками гениталий, принятием различных поз, вращением и т. д. и сопровождается учащением дыхания, потоотделением, вскрикиванием и т. п. В выраженной форме мастурбация из эволюционного феномена трансформируется в патологическое явление и может приводить к длительному возбуждению, нарушению поведения ребенка, нарушению внутрисемейных отношений, отношений со сверстниками и формирования самосознания, возникновению сексуальных перверзий.

Среди **пароксизмальных явлений во сне** выделяют *судороги, вздрагивания, ночные страхи, ночной энурез, бруксизм, ночную астму, никталгии, пароксизмальные ночные носовые кровотечения, ночные рвоты, приапизм, другие пароксизмы во сне.*

**Вздрагивания** являются условно-патологическим феноменом сна, тогда как вздрагивания в период засыпания относят к физиологическим движениям, которые особенно часто встречаются в подростковом возрасте. На ЭЭГ в таком случае отмечаются пики в I фазу сна. Наличие повторных вздрагиваний миоклонического характера в любую фазу сна с увеличивающейся частотой в сочетании с другими пароксизмальными феноменами у детей раннего возраста с отягощенным перинатальным анамнезом требует исключения epileptического характера заболевания или хорей у детей более старшего возраста.

**Бруксизм** — это скрежетание зубами во сне, встречается в любом возрасте с максимумом манифестации в 10–13 лет. Бруксизмом страдает до 15% детей, широко распространенное в быту мнение о связи бруксизма с глистной инвазией в настоящее время не подтверждается. Негативным, но редким следствием бруксизма может быть разрушение эмали зубов. Среди факторов, лежащих в генезе этого явления, наиболее часто упоминают наследственную предрасположенность. Бруксизм сопровождается рядом вегетативных феноменов (изменение ритма дыхания, сердцебиений, а также



уровня артериального давления), специфическим К-комплексом и снижением представленности  $\alpha$ -активности на ЭЭГ. Бруксизм возникает во время перехода из ортодоксального в парадоксальный сон и при пробуждении.

**Астматические приступы во сне** у детей описаны еще в XVIII веке. Их пик приходится на несколько возрастных отрезков (2 года, 6–7 лет, 10–13 лет). Особенностью астматических приступов во сне является исчезновение приступов при бодрствовании, в частности, даже при бодрствовании ночью. Эти астматические приступы обусловлены глубокими изменениями биоритма «сон-бодрствование»: дети, имеющие указанные приступы, страдают сонливостью днем, неравномерной общей активностью в течение дня (наиболее характерны вялость утром и расторможенность к вечеру), а также другими пароксизмальными расстройствами сна (вздрагивания, бруксизм и т. д.). Предвестниками астматических приступов во сне могут служить другие расстройства сна, которые резко ослабляются при возникновении астмы. Для рассматриваемого расстройства характерно тяжелое засыпание, возникновение приступов во II–III стадиях сна. Полиграфическая картина сна в ночь приступов свидетельствует об удлинении I и III стадий сна и укорочении II и IV стадий. Астматические приступы во сне характерны для атопической бронхиальной астмы [Юрнев П. М. и соавт., 1976], однако характерологические особенности детей позволяют предполагать роль конверсионных (истерических) механизмов в развитии астматического приступа.

**Нарушения дыхания во сне** встречаются у 1,6–9,7% детей. Респираторные паузы (*апноэ*) во сне отмечают у детей в любом возрасте и считают патологическими при длительности более 20 сек или менее 20 сек, если они сопровождаются одним из следующих симптомов: брадикардией, цианозом, бледностью, выраженной мышечной гипотонией [Кельмансон И. А., 1997]. Различают *центральное апноэ* (отсутствие дыхательных движений и потока воздуха в конце выдоха), *обструктивное апноэ* (нарушение проходимости дыхательных путей на вдохе при сохранении движений грудной клетки) и *смешанное апноэ*.

У детей старшего возраста апноэ более 10 сек регистрируют до нескольких сотен раз за цикл сна и сопровождаются изменениями уровня бодрствования (сонливость днем, колебания настроения, проблемы в обучении и т. д.), на ЭЭГ отмечается значительное укорочение III, IV стадий сна и парадоксального сна. Как правило, апноэ встречаются в фазу парадоксального сна. В неопубликованных исследованиях И. А. Вахрамеевой и соавт. показано, что у новорожденных с перинатальными поражениями нервной системы возникновение апноэ в стадиях ортодоксального сна может быть плохим прогностическим признаком в отношении развития синдрома вне-

запной смерти вследствие остановки дыхания во сне. Поза ребенка на спине во время сна уменьшает частоту синдрома внезапной смерти, так как в позе на животе вероятнее обструкция верхних дыхательных путей, повышается содержание углекислоты во вдыхаемом воздухе; с другой стороны, при сне на животе увеличивается его продолжительность, реже пробуждения.

К **никталгиям** относят приступы боли различной локализации во время сна. Головные боли (цефалалгии) ночью чаще обусловлены повышением внутричерепного давления вследствие органических поражений нервной системы. Биоритм ликворопродукции таков, что пик образования спинно-мозговой жидкости приходится на ранние утренние часы (3–6 ч утра), а также на стадию ортодоксального сна. Для многих соматических заболеваний характерно обострение болевого синдрома ночью (печеночные, кишечные, почечные колики и т. д.), что обусловлено изменением центрального (супраспинального) контроля боли в различные фазы сна. В таких случаях необходима диагностика и лечение основного заболевания.

В возрасте от 2 нед до 3 мес 10–20% детей страдают коликами с криком, что чаще обусловлено незрелостью желудочно-кишечного тракта, непереносимостью белков коровьего молока или лактозы, метеоризмом, что требует коррекции техники кормления.

**Ночные страхи** представляют собой внезапное психомоторное возбуждение с аффектом страха, при котором ребенок не вступает в контакт с окружающими и при пробуждении не помнит о случившемся. Длительность приступа составляет от полуминуты до 5 мин. Ночные страхи встречаются у 4,4% всех детей и у 8,2% детей, страдающих эпилепсией. Отнесение ночных страхов к проявлениям эпилепсии корректно лишь при наличии стереотипности приступов, других пароксизмов, грубой, специфической пароксизмальной активности на ЭЭГ. Функциональные ночные страхи возникают у детей младшего возраста в III и IV стадиях сна, проявляются плачем, во время приступа на ЭЭГ выражена дельта-активность; для них характерна резистентность к терапии и самостоятельное исчезновение в подростковом возрасте.

**Носовые кровотечения во сне** отмечают преимущественно у девочек в возрасте 3–6 и 12–14 лет, имеющих изменения со стороны ЛОР-органов (в частности, гипертрофию сплетения Киссельбаха, атрофию слизистой оболочки носа, аденоиды и т. д.), а также при нарушениях гемостаза (обычно наследственные тромбоцитопатии). Чаще носовые кровотечения во сне возникают у детей, спящих на животе, вследствие травматизации сосудистых сплетений носовой полости. Учитывая, что кровотечения появляются

ся в стадию ортодоксального сна, возможна роль перестройки вегетативного тонуса в развитии этого расстройства.

**Приступообразные рвоты** во сне характерны для детей 2–8 лет, и, как правило, сопровождаются ночными страхами, астматическими приступами, никталгией. В ряде случаев рвота во сне может быть элементом абдоминального эпилептического криза. Для дифференциации этого ночного пароксизма также необходимо ЭЭГ обследование.

### Ночной энурез

Исторически сложилось, что под термином «ночной энурез» понимают произвольное мочеиспускание как во время ночного, так и дневного сна. Настоящая проблема имеет поразительное многообразие толкований в различных медицинских школах и у различных специалистов. Эпидемиологические исследования показали, что формирование навыка опрятности происходит у большинства детей с 1,5 до 2 лет, в среднем, в 1 год 8 мес. Однако широкое использование в последние десятилетия таких средств гигиены, как непромокаемые подгузники, привели в ряде случаев к задержке формирования этого навыка и, по данным L. Rappaport (1995), третья часть детей в возрасте 3 лет мочатся в постель. По данным А. В. Папаяна и Д. В. Марушкина (1996), частота ночного недержания мочи у детей 4–5 лет составляет около 20%, 5–8 лет – 10–14%, 8–12 лет – 6–11%, 12–15 лет – 3–5,5%, старше 15 лет – 1–1,5%.

Среди факторов, которые могут играть роль в генезе ночного энуреза, рассматривают наследственную отягощенность, неблагоприятно протекавшие беременность, роды и неонатальный период, нарушения грудного вскармливания и тяжелые заболевания в первые 3 года жизни. На хромосоме 13 обнаружен ген, ответственный за доминантный вариант ночного энуреза [Eiberg H. и соавт., 1995]. Необходимо дифференцировать ночное недержание мочи при ряде заболеваний (болезни и пороки почек, мочевыводящих путей, вагинальный рефлюкс, сахарный и несахарный диабет и т. д.) от ночного энуреза как расстройства сна. В 5–10% случаев ночное недержание мочи обусловлено патологией мочевыводящей системы, в остальных случаях – спинальным, церебральным или психогенным нарушениями регуляции мочеиспускания.

Под первичным энурезом понимают монотонное отсутствие навыка опрятности с рождения, под вторичным – возникновение произвольного мочеиспускания после 3–6-месячной паузы. По А. Ц. Гольбину (1979) ночной энурез представляет собой сложный синдром, включающий в себя произвольное мочеиспускание во сне, нарушение процесса сна, изменение двигательной активности днем, нарушение поведения, неадекватное отно-

шение к своему дефекту, терапевтическую резистентность и самопроизвольное излечение. Среди нарушений сна у больных ночным энурезом необходимо выделить нарушения процесса засыпания, глубокий («мертвый») сон, вздрагивания, ночные страхи, сногворения и т. д. Выявлено 3 основных типа нарушений ЭЭГ при ночном энурезе:

- 1) укорочение I и II стадий сна;
- 2) удлинение I и II стадий при укорочении III и IV стадий сна;
- 3) частая смена стадий с резким укорочением парадоксального сна.

У детей с «мертвым» сном отмечают I тип ЭЭГ; с беспокойным сном — II и III типы. В целом, у детей, страдающих ночным энурезом, отмечают глубокую и сложную перестройку биоэлектрической активности головного мозга.

А. Ц. Гольбин (1979) выделяет 6 основных форм ночного энуреза.

### **1. Простая форма**

Характеризуется относительно редкими (2–3 раза в неделю), но стойкими эксцессами ночного энуреза на фоне глубокого сна и вне зависимости от экзогенных факторов (количество выпитой жидкости, метеорологические условия), монотонным течением («с рождения»). Имеется выраженная наследственная предрасположенность (71%). ЭЭГ бодрствования не изменена, ЭЭГ сна I типа (см. выше).

### **2. Невротическая форма**

Характеризуется, в отличие от других форм, эмоциональной реакцией ребенка на свой дефект.

А. *Астено-невротический* вариант невротической формы ночного энуреза возникает у эмоционально лабильных, легко астенизируемых детей после психотравмы в периоды возрастных кризисов (3 года, 7 лет).

В. *Истероидный вариант* этой формы отмечается у грацильных, темпераментных, артистичных девочек.

При этих вариантах ночного энуреза ЭЭГ бодрствования не изменена, а ЭЭГ сна соответствует II типу.

С. *Реактивный вариант* представляет собой форму невротического ночного энуреза, когда случайный эпизод энуреза вызывает у ребенка тяжелую реакцию с фиксацией как состояния энуреза, так и последующих переживаний.

### **3. Невропатическая форма**

Возникает у детей на фоне неврозоподобной резидуальной неврологической симптоматики, обычно обусловленной перинатальными поражениями нервной системы, сопровождается полиморфными расстройствами

сна (кошмарные сновидения, вскрикивания), другой неврозоподобной симптоматикой (тики, заикание и т. д.).

На ЭЭГ бодрствования отмечают выраженную дизритмию, ЭЭГ сна II или III типа.

#### ***4. Эндокринопатическая форма***

Отмечается у детей с гипоталамическими и эндокринологическими нарушениями и сочетается с пароксизмальными расстройствами терморегуляции, нарушениями в эмоционально-волевой сфере, страхами. На ЭЭГ бодрствования доминирует билатеральная медленная высокоамплитудная активность, ЭЭГ сна II типа.

#### ***5. Эпилептическая форма***

Исторически сложилось мнение об энурезе как возможном эпилептическом эквиваленте. Существует достаточное количество аргументов против этого положения; однако чередование эпизодов энуреза и припадков, наследственная отягощенность в отношении эпилепсии, выраженная пароксизмальная активность на ЭЭГ сна и бодрствования, удлинение ортодоксального и укорочение пародоксального сна, возникновение энуреза и припадков в стадию ортодоксального сна позволяет отнести такую форму энуреза к эпилептической. Необходимо дифференцировать эту форму энуреза с мочеиспусканием в структуре припадков.

#### ***6. Диспластическая форма***

Характерна для детей с дизрафическим статусом, в частности, с миелодисплазией, что приводит к нарушению иннервации мочевого пузыря. Как правило, у этих детей ночной энурез сочетается с непроизвольным мочеиспусканием в бодрствовании или недержанием кала (энкопрезом), дети не чувствуют позывов на мочеиспускание, а иногда и само истечение мочи. На ЭЭГ — выраженная дизритмия.

Диагностика ночного энуреза должна включать подробный семейный анамнез (анализируют наличие энуреза у членов семьи), тип недержания мочи (ночное, дневное, первичное, вторичное), регистрацию особенностей мочеиспускания (частота, позывы, дизурия и т. д.), неврологическое и психологическое обследование ребенка, анализы мочи (не менее трех подряд с пробой по Нечипоренко, подробным анализом форменных элементов, плотности, уровня сахара и белка, наличия солей и бактериурии), спондилографию поясничного отдела, при возможности, полиграфию сна.

**Статические феномены во сне** включают в себя странные позы, сон с открытыми глазами.

К странным позам относят позы с повышением тонуса отдельных групп мышц, позы со сниженным тонусом («мертвая поза»), позы «вниз голо-

вой», поза «опистотонус». Странные позы в раннем детском возрасте являются особенностями онтогенеза двигательной активности во сне, однако их возникновение в дошкольном и школьном возрасте служат признаком нарушений созревания нервной системы.

Сон с открытыми глазами представляет собой физиологический феномен в раннем детском возрасте и патологический — в более позднем. Это явление свойственно первым часам сна, характеризуется неплотно закрытыми веками и полоской белка над радужкой и обусловлено увеличением тонуса мышц в начальные фазы ортодоксального сна с исчезновением «открытых глаз» в парадоксальном сне.

**К сложным поведенческим и психическим феноменам** относят снохождение, сноговорение и кошмарные сновидения.

**Снохождения** (*лунатизм, сомнамбулизм*) — это форма поведения во сне, которая включает в себя движения, действия и поступки, имеющие видимость произвольных и целенаправленных. Чаще снохождения отмечают в возрасте 5–10 лет, встречаются у 15% детей, при этом у 10% — регулярно. Содержание поведенческих актов индивидуально и наиболее типично медленное хождение колеблющейся походкой с широко открытыми глазами и суженными зрачками. Развернутые проявления сомнамбулизма выражаются многочасовым или многодневным бродяжничеством («амбулаторный автоматизм»). Эпизоды снохождения, как правило, забываются.

Снохождение начинается в стадиях III и IV ортодоксального сна и сопровождается всплесками  $\delta$ - и  $\theta$ -активности, в дальнейшем развиваясь на фоне дремотного состояния с ареактивной  $\alpha$ -активностью. Сомнамбулизм бывает ассоциирован с органическими заболеваниями головного мозга и, в частности, эпилепсией; психопатологическими синдромами, ночным энурезом, ночными страхами, сноговорением, заболеваниями мочеполовых органов.

**Сноговорения** встречаются почти у всех детей и проявляются в различной форме от нечленораздельных звуков до монологов и песен. Сноговорение чаще отмечают в I стадии сна, реже во II стадии и парадоксальном сне, при этом в парадоксальном сне содержание произносимого связано с сюжетом сновидения.

**Кошмарные сновидения** чаще встречаются в возрастные периоды 3–7 и 10–12 лет, их содержание соответствует особенностям развития ребенка, уровню его дневных переживаний, при этом часто носят символический характер. Иногда сновидения отражают характерные симптомы соматического заболевания (например, сцены удушья при заложенности верхних дыхательных путей вследствие респираторной инфекции или при астме).

В отличие от ночных страхов кошмарные сновидения отмечаются при неподвижности ребенка во сне, содержание их полностью сохраняется после пробуждения; они возникают в фазу парадоксального, а не ортодоксального сна.

В категорию **нарушений «переключений» в цикле сон-бодрствование** включены нарушения засыпания, нарушения пробуждения, нарушения бодрствования, инверсия сна и бодрствования.

**Нарушения засыпания** распространены в грудном возрасте и выражаются в чрезмерной активности в вечерние часы и ночью, капризностью. Эти явления обусловлены задержкой формирования цикла «сон-бодрствование» и требуют врачебного вмешательства в случае значительного беспокойства и ночных криков младенца, «путания» дня и ночи. В подростковом возрасте отмечают повторный «пик» *инверсии цикла «сон-бодрствование»*. На ЭЭГ бодрствования у этих детей преобладает низкоамплитудная быстрая активность, на ЭЭГ сна — увеличение стадий поверхностного сна.

**Расстройства пробуждения** заключаются в неполном пробуждении с сильной эмоциональной реакцией или грезоподобным состоянием, состоянием растерянности, а также трудным пробуждением без аффекта.

В. Zuckerman (1995) также отмечает среди расстройств сна у детей, особенно раннего возраста, *частые пробуждения и сопротивление сну*.

Среди факторов, формирующих ночные пробуждения, автор выделяет перинатальные (недоношенность, перинатальную гипоксию), особенности темперамента (низкий сенсорный порог, снижение адаптивности), грудное вскармливание (пробуждения уменьшаются при отнятии от груди), ночные кормления (по мнению В. Zuckerman (1995), дети нуждаются в ночных кормлениях до 4–6 мес), нахождение в постели вместе с родителями, семейные стрессы, депрессия матери и характер ее работы. По мнению М. Николопулу и соавт. (2003), частые (более 11 за сутки) и длительные кормления в первые недели жизни являются основной причиной расстройств сна у грудных детей.

Особое значение приобретают частые пробуждения грудных детей в связи с проводимой в настоящее время кампанией поддержки естественного грудного вскармливания. Сравнение обращения на амбулаторном приеме родителей с жалобами на частые пробуждения грудных детей в 1995 и 2000 гг. показало, что в 1995 г. отмечено 10 обращений из 239 консультированных детей (5 случаев при кормлении детей грудью, 5 случаев — при нахождении ребенка на искусственном или смешанном вскармливании); в 2000 г. — 107 обращений из 290 консультированных детей, при этом только 2 (!) ребенка находились на искусственном или смешанном вскармливании.

нии. Таким образом, обращения по поводу расстройства сна стали достоверно чаще ( $\chi^2 = 81,39$ ;  $p < 0,00001$ ), и эти расстройства возникают достоверно чаще на свободном естественном вскармливании ( $\chi^2 = 37,66$ ;  $p < 0,00001$ ). Не подвергая сомнению благотворное влияние естественного вскармливания на развивающегося ребенка, необходимо учитывать приведенные выше обстоятельства.

Помощь при частых пробуждениях у грудных детей заключается в укладывании ребенка в постель в состоянии бодрствования или сонливости; в помощи ребенку в поисках независимых ассоциаций с процессом засыпания; уменьшении количества молока, даваемого в ночное кормление в течение 10 дней с постепенной заменой на бутылочку с водой с полным переходом на воду через 1 мес (рекомендация, противоречащая принципам естественного свободного вскармливания); оставление ребенка в постели одного в 4–12 мес с переходным предметом (кукла, одеяло и т. д.); ребенку может быть предложен определенный ритуал отхода ко сну (например, последовательные умывание, переодевание, поцелуй на ночь, чтение сказок и т. д.); при стойких ночных пробуждениях не рационально формировать у младенца ожидание того, что родители будут его укладывать спать.

Соппротивление сну обусловлено формированием у ребенка от 9 мес до 2 лет контроля за своим телом и окружением. В то время, как взрослые хотят спать, ребенок хочет бодрствовать. Другой причиной сопротивления сну служат несоответствующие ожидания сна, обусловленные отсутствием у ребенка той потребности во сне, которые ожидают от него родители. Помощь при сопротивлении сну заключается в четком понимании родителями, что они ответственны за укладывание ребенка в постель, а ребенок ответственен за свой сон. Целесообразно выработать определенные требования ко сну ребенка с исключением еды в постели и вставания с постели, но при этом нет необходимости требовать от ребенка того количества сна, которое ему несвойственно.

## Лечение

В первую очередь при планировании лечения расстройств сна у детей необходимо четко представить, к какой категории относится данный феномен во сне: к явно физиологическому; к эволюционной возрастной особенности сна; к компенсаторному или адаптационному изменению в ответ на заболевание, психологические проблемы и т. д.; к явно патологическому феномену. Поскольку некоторые явления во сне могут быть как физиологическими, так и патологическими в зависимости от времени возникновения, их эволюции, отношения к стадиям сна и т. д., то перед окончательным решением о проведении терапии целесообразно динамическое наблюдение для уточнения характера расстройства.



Необходимо оценить условия жизни ребенка: характер внутрисемейных и внутригрупповых (детский сад, школа) отношений, условия сна (проветривание спальни, удобная постель, удобная одежда для сна), режим питания (объем съеденной пищи и выпитой на ночь жидкости). При ряде нарушений сна достаточно адекватного лечения основного соматического заболевания (например, бронхиальной астмы, респираторной инфекции и т. д.), устранение неблагоприятных условий сна или психокоррекции дневных переживаний для нормализации сна. При медикаментозной коррекции расстройств сна необходимо представлять стадию сна, в которой возникает это нарушение, и механизм действия лекарства на стадии сна.

В настоящее время считают нецелесообразным использование для лечения нарушений сна барбитуратов и антигистаминных препаратов из-за их негативного воздействия на фазу парадоксального сна. К препаратам, стабилизирующим структуру сна, необходимо отнести адаптогены (элеутерококк, женьшень, дибазол и т. д.), зугипники (нитразепам, диазепам, хлордиазепоксид, имован и т. д.), антидепрессанты (мелипрамин, amitриптилин), малые нейролептики (тиоридазин — меллерил, сонатакс), ГАМК-ергические препараты (пирацетам, фенибут, пантогам, пикамилон, натрия оксипутират).

**Лечение ночных стереотипий** необходимо начинать с психотерапевтических методов воздействия, ведущим среди которых является повышение внимания со стороны родителей к ребенку (поскольку нарушения взаимоотношений родителей с ребенком играют существенную роль в развитии большинства стереотипий) без элементов гиперопеки. Обосновано использование музыкотерапии, гипнотерапии, психоаналитической техники, в старшем возрасте — аутогенной тренировки. При неэффективности психотерапии, при среднетяжелых и тяжелых расстройствах применяют медикаментозную терапию. Среди препаратов, оказывающих положительное действие на стереотипии, необходимо упомянуть дибазол 0,001 г на 1 год жизни на ночь, элеутерококк 1–2 капли 1 на год жизни 1 раз в сутки утром. При тяжелом течении используют нитразепам (радедорм, зуноктин) от 0,00125 (детям 1 года) до 0,005 г (детям старше 10 лет) на ночь, тиоридазин (меллерил, сонатакс) в зависимости от возраста и тяжести состояния от 0,005 до 0,02 г на ночь, галоперидол от 0,0001 до 0,0002 г на ночь. С учетом роли вестибулярной дисфункции в генезе ночных двигательных стереотипий А. Ц. Гольбин (1979) рекомендует дедалон от  $\frac{1}{4}$  до 1 таблетки 3 раза в день в течение 10 дней.

**Лечение пароксизмальных расстройств сна** зависит от их характера.

Определенную сложность вызывает лечение пароксизмальных расстройств сна у детей, имеющих пароксизмальную активность на ЭЭГ.

Поскольку до 30% здоровых детей, особенно дошкольного возраста, имеют пароксизмальную активность на ЭЭГ, то сочетание пароксизмальных расстройств сна и такой кривой не является обязательным свидетельством эпилептического генеза данного расстройства. В таких сложных случаях препаратом выбора может служить нитразепам как средство, сочетающее в себе антиконвульсантный и зугипнический эффекты.

При тяжелых формах *бруксизма* используют меллерил или галоперидол в указанных дозах. При ночных приступах астмы, наряду с лечением основного заболевания, рекомендовано использование адаптогенов. При *никталгиях* терапия направлена на устранение основного заболевания и в случае цефалалгий, обусловленных внутричерепной гипертензией, назначается глицерин (1 г на год жизни 3 раза в день) или диакарб 30–80 мг/кг массы в сутки, при ночных приступах мигрени используются индивидуальные дозы  $\beta$ -адреноблокаторов в межприступный период и препараты спорыньи во время приступа, при синдроме «*беспокойных ног*» — amitриптилин 0,5 мг/кг массы на ночь (начальная доза). При *ночных рвотах* помимо лечения основного заболевания целесообразно назначение метоклопрамида (реглан, церукал) или мотилиума. Наиболее эффективным препаратом при *ночных страхах* является нитразепам в указанной дозировке.

Лечение *апноэ во сне* находится в стадии разработки и проводится под контролем полиграфической записи сна. Среди средств, которые используют при лечении апноэ, необходимо отметить ксантиновые производные (теофиллин, кофеин), доксапрам, антиконвульсанты и атропиноподобные препараты, а также спонтанное дыхание с постоянным положительным давлением на выдохе.

**Лечение ночного энуреза** проводят в соответствии с его формой. Существует противоречивое отношение к необходимости пробуждения ребенка через 1–2 ч после засыпания от признания наибольшей эффективности до полного неприятия. При отсутствии негативной реакции ребенка на диету возможно назначение *диеты Н. И. Красногорского*, заключающейся в обычном питьевом и пищевом режиме до 17 ч, сухом бессолевом ужине (жареные макароны, каша, котлеты, яйца, подсушенный белый хлеб) в 18 ч, соленом жирном бутерброде на ночь (хлеб с маслом и селедкой). Подобной диетой достигают всасывания воды, введенной до 17 ч, удержания жидкости в тканях, стимуляции синтеза аминов, пептидов, способствующих выделению антидиуретического гормона.

При *простой форме* заболевания наиболее эффективно сочетание гигиенических мероприятий (зарядка на ночь, сон на твердом, переворачивание ребенка), психотерапии (суггестивной, гипнотерапии, игровой),

терапии антидепрессантами (мелипрамин) и психостимуляторами (сиднокарб). При *невротической форме* энуреза ведущую роль в лечении имеет психотерапия (кроме выше перечисленных видов — семейная, групповая) в сочетании с адаптогенами. Детям с *невропатической формой* ночного энуреза целесообразно назначать эугипники, адаптогены в сочетании с материнской суггестивной терапией, физиотерапией на область таза. При *эндокринопатической форме* наряду с лечением основного заболевания относительно эффективны адаптогены, эугипники и материнская суггестивная терапия. При этой форме энуреза используют также препараты задней доли гипофиза (адиурекрин 0,02–0,05 г на прием интраназально), десмопрессина ацетат (8-аргинин-вазопрессин) 10–20 мкг однократно на ночь интраназально в течение 1 мес. Эпилептическая форма ночного энуреза требует лечения основного заболевания. При *диспластической* форме ночного энуреза оправдано назначение мелипрамина, сиднокарба, антихолинэстеразных препаратов, в частности, порошков с прозеринном:

Proserini hydrochloridi 0,001 на 1 год жизни разделить на число приемов в сутки

Thiamini bromidi

Extr. Belladonnae aa 0,003–0,005

Ephedrini hydrochloridi 0,008–0,015

Calcii glycerophosphatis 0,3

M.f. pulvis

D.t.d. №

S. По 1 порошку 3 раза в день после еды.

Применяют физиотерапию на область таза и поясничную область (в частности, электрофорез с 0,01% раствором прозерина).

Широко используют в лечении ночного энуреза ноотропные и ГАМК-ергические средства, в частности, пирацетам, пикамилон и фенибут.

Наиболее распространенным и эффективным способом лечения большинства форм ночного энуреза является лечение мелипрамином. Мелипрамин назначают из расчета 0,0125 г на ночь детям дошкольного возраста и 0,025 г школьникам. Эффективность мелипрамина обусловлена его влиянием на структуру сна путем укорочения I и удлинения II–IV стадий сна, поэтому его использование наиболее оправдано при заболевании, сопровождающемся нарушением ЭЭГ сна II и III типа. Также эффект мелипрамина может быть обусловлен холинолитическим механизмом.

*Статические феномены во сне* лечения не требуют.

Для терапии *сомнамбулизма* используют эугипники, в частности, диазепам 0,5 мг/кг массы в сутки или нитразепам в указанной дозе, в некоторых

случаях эффективны антидепрессанты. Г. Сторес (2003) приводит следующие подходы в медикаментозной терапии парасомний, в зависимости от фазы сна, в которой возникают эти расстройства (табл. 261).

Таблица 261

### Медикаментозная терапия парасомний в зависимости от фазы сна

Фаза сна	Характер парасомний	Принцип терапии
Засыпание	Гипнагогические галлюцинации. Сонные параличи. Биения головы	ТЦА*, СБОЗС**. ТЦА, СБОЗС. Низкие дозы короткодействующих бензодиазепинов, ТЦА
Глубокий (NREM) сон	Расстройства пробуждения, включая снохождение, ночные страхи	Низкие дозы короткодействующих бензодиазепинов, ТЦА, СБОЗС
REM-фаза сна	Ночные кошмары REM-зависимые расстройства поведения	Анксиолитики***. Клоназепам
Независимые от фазы сна расстройства	Энурез	ТЦА, десмопрессин

\* ТЦА — трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин).

\*\* СБОЗС — селективные блокаторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин и другие: дозы для детей не стандартизированы).

\*\*\* Анксиолитики — препараты, воздействующие на тревогу (атакакс и другие: дозы для детей не стандартизированы).

Среди последних достижений в лечении расстройств сна у детей можно упомянуть использование мелатонина. Мелатонин представляет собой гипофизарный гормон, синтезирующийся в супрахиазмальном ядре, которое является своеобразными «биологическими часами». Продукция мелатонина зависит от времени суток: интенсифицируется в темное время суток и подавляется в светлое время. Таким образом, мелатонин формирует циркадные ритмы, в частности ритм «сон-бодрствование». Активность мелатонина минимальна у новорожденных и стремительно нарастает к 1–3 годам жизни с последующим снижением к периоду полового созревания.

Мелатонин назначают преимущественно при расстройствах цикла «сон-бодрствование». В различных источниках литературы приведены противоречивые дозы мелатонина (от 0,3 до 20 мг в сутки), однако умеренной дозой признают 3 мг за 30 мин до сна. Исследования показывают, что значительный или хороший эффект мелатонина достигается в 80% случаев нарушений цикла «сон-бодрствование».

## БОЛЬ И БОЛЕВОЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ

*«Искусство жить — это искусство избегать боль»*

*Томас Джефферсон*

Проблема боли (Б) и борьбы с ней существует с древнейших времен и возникла с момента зарождения человеческой цивилизации. Б — это состояние, с которым сталкивается в той или иной степени каждый человек (за исключением лиц, страдающих некоторыми заболеваниями — наследственной сенсорной полиневропатией, сирингомиелией).

В русском языке, как в никаком другом, само слово Б является центральным понятием медицины, поскольку этимологически связано с основными медицинскими терминами, используемыми в повседневной практике. Это можно продемонстрировать на примере сравнения русской и английской медицинской терминологии (табл. 262).

*Таблица 262*

### Сравнение русской и английской медицинской терминологии

Русский язык	Английский язык
боль	pain
больной	patient
болезнь, заболевание	disease, illness, sickness
больница	hospital
обезболивание	analgesia

Несмотря на это, представления о Б до настоящего времени недостаточны, что отражается на диагностике этого состояния и тактике ведения страдающих Б пациентов, особенно детей. Б представляет собой междисциплинарную проблему и является предметом рассмотрения морфологов, физиологов, фармакологов, психологов, клиницистов.

Исследования А. Феста показывают, что только хронической поясничной Б страдает 80% взрослого населения развитых стран. О распространенности Б среди детей сведений нет. Б и болевой синдром (БС) возникают вследствие различных заболеваний, поэтому имеют определенную специфичность в этиологии, патогенезе, однако зачастую Б выдвигается на пер-

вый план в клинической картине болезни, и ее происхождение не имеет уже существенного значения как для больного, так и для тактики врача (например, тригеминальная невралгия, постгерпетическая межреберная невралгия и т. д.).

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛИ

*Боль — это неприятное чувство или эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описанное в терминах этого повреждения.*

*Боль всегда субъективна и каждый индивидуум использует в ее описании слова в соответствии с опытом предшествующей жизни.*

### Морфология

Б возникает вследствие раздражения сети свободных нервных окончаний кислотами, простагландином E (Pg E), гистамином, брадикинином, ацетилхолином, субстанцией P (см. ниже), внеклеточным увеличением концентрации калия, местной температурой выше 45 °С. Болевой импульс формируется первым рецепторным нейроном, локализующимся в спинномозговом ганглии.

Немедленное возникновение Б после нанесения раздражения (*эпикри- тическая Б*) обусловлено прохождением импульса по волокнам A-d со скоростью 5–30 м/с (у новорожденных — вдвое медленнее), что обеспечивает ощущение короткой острой, колющей Б.

Через 1–2 с возникает ощущение длительной, жгучей Б (*протопатическая Б*), обусловленное возбуждением тонких немиелинизированных волокон со скоростью проведения 0,5–2 м/с. В настоящее время показано, что нейротрансмиттером С-афферентных волокон является ундекапептид (пептид, содержащий 11 аминокислот) субстанция P.

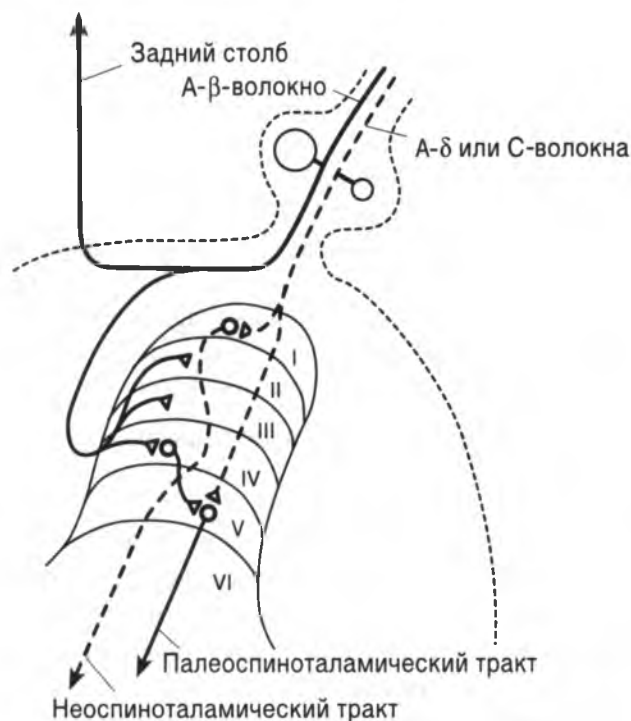
Дальнейший путь болевых (*ноцицептивных*) волокон схематично можно представить следующим образом: распространение продольно вдоль спинного мозга по сегментам тракта Лиссауэра; образование синапсов с нейронами краевой зоны (I слой нейронов заднего рога спинного мозга); образование синапсов с нейронами желатинозной субстанции (II, III слои нейронов заднего рога спинного мозга).

В дальнейшем формируются две системы, проводящие Б: эволюционно древняя *палеостиноталамическая* (II, III слои нейронов, соединение с интернейронами V слоя → контр- и ипсилатеральный переднебоковые пучки → связь с нейронами: ретикулярной формации, мезэнцефалическим околоводопроводным серым веществом → реципрокные связи с перивентрикулярной диэнцефальной областью → неспецифические парацентральные и центральные боковые ядра таламуса) и эволюционно молодая — *неости-*

*ноталамическая* (I слой нейронов → передняя комиссура спинного мозга → контралатеральный боковой спиноталамический тракт → вентробазальное ядро таламуса → поля S-I, -II соматосенсорной коры головного мозга).

В настоящее время проблему Б рассматривают сквозь призму взаимоотношения *ноцицептивной* (болевой) и *антиноцицептивной* (противоболевой) систем. Структура антиноцицептивной системы выявлена путем электростимуляции.

К специфическим антиноцицептивным структурам относят коллатерали крупных миелинизированных A- $\beta$ -волокон, которые имеют синапсы непосредственно на нейронах II–IV слоев, а также контактируют с нейронами V слоя, вызывая торможение этих чувствительных нейронов по механизму обратной связи (рис. 150); околowodопроводное или центральное серое вещество, дорсальное ядро шва (*nucleus magnus dorsalis rhaps*), синее пятно (*locus coeruleus*), хвостатое ядро (*nucleus caudatus*). К неспецифическим антиноцицептивным структурам — центральный свод, мезэнцефалическую ретикулярную формацию, ядра гипоталамуса.



**Рис. 150.** Схема взаимоотношений ноцицептивных (A- и C) волокон и антиноцицептивных (A-) волокон на уровне заднего рога спинного мозга по D. D. Kelly (1981).

## Биохимия

В связи с различным происхождением болевых синдромов (БС) при разных заболеваниях роль тех или иных биологически активных веществ, продуктов метаболизма и др. в возникновении Б изучают на моделях конкретных БС. Необходимо подчеркнуть, что в возникновении Б имеет значение не только повышение или понижение содержания того или иного продукта метаболизма, но также связывающая способность соответствующих рецепторов и активность соответствующих каналов.

Ниже будет представлен ряд самых известных вариантов нейрохимических цепочек в возникновении Б.

### 1. Роль нейротрансмиттеров:

- а) выброс гистамина и изменение связывающей способности гистаминовых рецепторов ( $H_1$  и  $H_2$ ) приводит к развитию пучковой головной боли (гистаминовая цефалгия Хортона);
- б) выброс брадикининов во время обычного приступа головной боли (цефалгии);
- в) выброс катехоламинов (особенно норадреналина) и нарушение связывающей способности  $\beta_2$ -адренорецепторов приводит к возникновению Б, в частности, мигрени;
- г) нарушение баланса серотонина (5-НТ) и катехоламинов (относительные дефицит серотонина и избыток норадреналина) приводит к развитию ряда БС (в частности, мигрени). Серотонинергические структуры локализуются в области околосеротонинового серого вещества и большого ядра шва (*nucleus magnus raphe*). Нисходящие волокна образуют синаптическое соединение со вставочным нейроном (интернейроном), содержащим энкефалин.

Таким образом, серотонин и 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторы являются посредниками опиатной анальгезии (рис.151).

### 2. Опиаты.

Наиболее изучены 9 веществ с опиоидным действием (динорфин,  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -эндорфины, 2 питуитарных пептида (морфиноподобные факторы), низкомолекулярный белок анодинин. В их синтезе принимает участие APUD-система желудочно-кишечного тракта. Мишенями действия опиатов являются опиатные рецепторы ( $\delta$ -,  $\kappa$ -,  $\mu$ -,  $\sigma$ -).

Механизм опиатной анальгезии определяется связями  $\mu$ -рецепторов в различных частях ствола головного мозга, главным образом в водопроводном сером веществе; связями между серым веществом водопровода и ядром шва, включающими 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторы; нисходящими ингибиторными связями между ядром шва и сенсорными нейронами спинного мозга



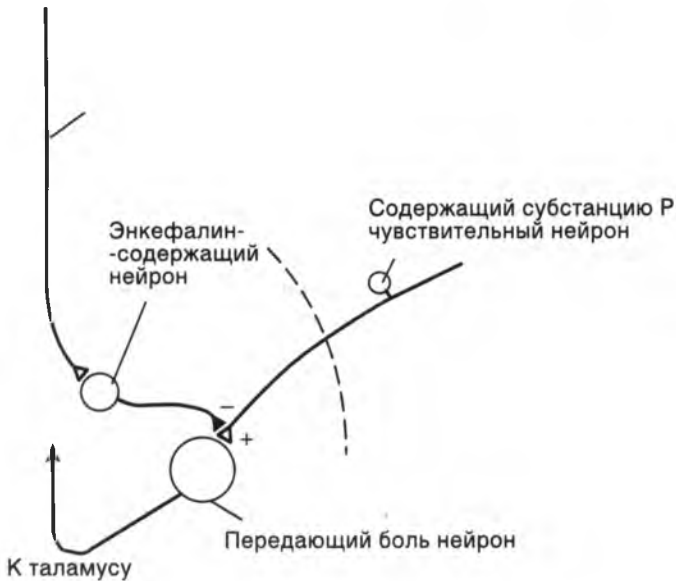


Рис.151. Схема механизма серотониново-опиатной анальгезии по D. D. Kelly (1981).

с вовлечением 5-НТ-синапсов и энкефалиновых интернейронов; связью 5-НТ<sub>1</sub>-рецепторов и опиоидных  $\mu_1$ - и  $\delta$ -рецепторов. Энкефалиновые нейроны осуществляют пресинаптическое торможение афферентных (чувствительных) волокон, содержащих субстанцию Р (см. рис. 151).

### Диагностика

Различают острую, хроническую и возвратную Б. Временные границы острой Б четко не определены, но в целом острая Б обусловлена ранением, острым заболеванием или инвазивным вмешательством и сопоставима по продолжительности со сроками повреждения и заживления ткани. Если Б продолжается дольше, чем можно ожидать, исходя из времени заживления, то говорят о хронической Б (обычно при длительности более 3–6 мес). О возвратной Б говорят в тех случаях, когда в течение 3 мес возникает 3 и более эпизодов острой Б.

Б как чувство, как психосенсорный феномен, невозможно «измерить», о ней можно косвенно судить по совокупности изменений, которые ее обуславливают или к которым она ведет.

Диагноз Б и БС основан на ряде биохимических, физиологических, психологических тестов, которые фиксируют вышеперечисленные изменения в организме и общем функциональном состоянии человека. В настоящем разделе рассмотрены общие принципы диагностики Б с дальнейшей детализацией в зависимости от возраста ребенка.

**Клиническая диагностика** начинается с опроса ребенка и родителей (либо наблюдающего за ребенком медицинского или педагогического персонала). При опросе необходимо оценить локализацию Б, условия ее возникновения, длительность, интенсивность, характеристику и средства, которые способствуют купированию или облегчению Б. Уточнению перечисленных параметров Б может способствовать ряд нижеприведенных тестов (в частности, психологических). Следует отметить, что предъявление детьми раннего возраста конкретных жалоб на «боли в сердце», «боли в желудке» и т. д. позволяют заподозрить у ребенка психогенную Б, невротические расстройства или имитационное поведение (подражание окружающим взрослым). Далее необходимо описать внешний вид предъявляемого места Б, если это возможно (состояние кожи, окраска, наличие отека и т. д.). Затем, для уточнения диагноза, можно использовать клинические тесты, ряд из которых уже имеет лишь историческую ценность.

1. В ортопедической практике использовался закон Архимеда для определения Б в конечности:

$$\frac{\text{Объем пораженной конечности} - \text{объем непораженной конечности}}{\text{Объем пораженной конечности}} \times 100 \%$$

Это отношение не должно превышать в норме 5%, при превышении этого показателя можно косвенно предполагать Б в пораженной конечности.

2. 4-балльная шкала суставной Б:

- 0 — отсутствие Б;
- 1 — слабая Б при глубокой пальпации;
- 2 — сильная Б при глубокой пальпации;
- 3 — сильная Б при легкой пальпации;
- 4 — гиперестезия.

3. Электротермометрия позволяет определить в области Б гипотермию  $> 0,5^\circ\text{C}$  по сравнению с симметричной интактной зоной.
4. Тест Е. Н. Панченко заключается в нанесении пятна 2% раствора йода в 90–100% растворе димексида размером с копеечную монету на симметричные зоны (предполагаемую болевую и предполагаемую интактную), при этом более выраженное обесцвечивание отмечают в зоне Б.
5. Тест А. С. Черкеса заключается в использовании пробы Мак Клура—Олдрича в предполагаемой болевой и предполагаемой интактной зонах, при этом задержка всасывания физиологического раствора происходит в зоне Б.

Принципы клинической диагностики Б в педиатрической практике по М. Хертлу (1990) суммированы в табл. 263. Клиническая диагностика Б при различных заболеваниях многообразна и ее подробно возможно описать лишь при детальном рассмотрении конкретного заболевания. Для примера рассмотрим невропатическую Б, которая возникает при поражении периферических нервов. Она встречается при невралгиях, компрессиях и травмах периферических нервов, полиневропатиях, которые являются осложнением таких соматических заболеваний, как сахарный диабет (треть всех полиневропатий), гипотиреоз, гастрит и язва желудка, онкологические заболевания (паранеопластические полиневропатии), анемии, макроглобулинемия Вальденстрема и т. д. Клиническая диагностика двух основных типов невропатической Б представлена в табл. 264.

Таблица 263

## Феномены боли

Мимика	Пантомимика	Вегетативные симптомы	Акустические данные	Особые формы поведения при длительной боли	Другие органические признаки при заболеваниях, сопровождающихся болью
<p>Серьезное выражение лица</p> <p>Бедная мимика, застывший, нефиксирующий взгляд, при этом иногда сдвинутые брови, складки над переносицей, закусанный или перекошенный рот.</p> <p>При острой боли у детей первого года жизни сморщенное лицо, сомкнутые веки, широко открытый рот, крик</p>	<p>Разбрасывание</p> <p>Дрыгание или необычно неподвижное положение.</p> <p>Часто правильное положение.</p> <p>Попытки преодолеть боль: надавливание на больное место, закусывание пальца или губы; скрежет зубами</p>	<p>Бледность лица.</p> <p>Покраснение лица.</p> <p>Холодный пот.</p> <p>Широко раскрытые зовущие глаза.</p> <p>Струящиеся слезы.</p> <p>Дрожание.</p> <p>Гусиная кожа.</p> <p>Холодные пальцы рук и ног.</p> <p>Рвота.</p> <p>Ускорение пульса.</p> <p>Изменение ритма дыхания (гипервентиляция или задержка дыхания).</p> <p>Движение губ, указывающее на сухость слизистых оболочек</p>	<p>Упорный крик.</p> <p>Стоны.</p> <p>Вскрикивания.</p> <p>Скрежет зубами.</p> <p>Стенания.</p> <p>Подавленный кашель.</p> <p>Всхлипывания, плач.</p> <p>У грудных детей крик и плач</p>	<p>Ограниченный круг интересов.</p> <p>Ослабленные способности сосредоточения.</p> <p>Скудность побуждений.</p> <p>Дурное настроение.</p> <p>Негативизм.</p> <p>Повышенная раздражительность.</p> <p>Агрессивность.</p> <p>Отсутствие аппетита.</p> <p>Ипохондрия.</p> <p>Мечтательность.</p> <p>Пугливость.</p> <p>Бессонница.</p> <p>Бросающаяся в глаза серьезность</p> <p>Плаксивость</p>	<p>Вздутый большой живот.</p> <p>Покраснение кожи.</p> <p>Припухание.</p> <p>Нарушение функций.</p> <p>Крепитация при переломах или подкожной эмфиземе.</p> <p>Моча: задержка, позывы, поллакиурия.</p> <p>Стул: твердые мелкие комочки, обильный неоформленный со слизью и кровью.</p> <p>Гематомы.</p> <p>Уплотнения в кишечнике.</p> <p>Изменение обычных контуров тела.</p> <p>Ненормальное положение тела</p>

**Особенности невропатической боли (А. К. Asbury, R.W. Gilliatt 1987)**

Характеристика	Дизестетическая боль	Боль при поражении ствола нерва
Описание	Жжение, покалывание, ощущение сдирания кожи	Ноющая, режущая
Субъективная оценка по прошлому опыту	Необычная, никогда не бывавшая ранее	Похожая на зубную
Распределение	1) Обычно кожа и подкожная клетчатка 2) Дистальные отделы	1) Глубокая 2) Относительно проксимально
Продолжительность	Различная, может быть перемежающейся колющей, режущей, стреляющей	Обычно продолжительная, может усиливаться и уменьшаться
Уменьшение/усиление	Может незначительно уменьшаться; усиливается при активных движениях	Уменьшение в покое или в определенной позе. Усиливается при движении или пальпации нерва
Основа боли (гипотеза)	Усиленное раздражение поврежденных или патологически возбудимых ноцицептивных волокон, особенно находящихся в состоянии роста и регенерации	Усиленное раздражение, обусловленное физиологической стимуляцией окончаний неповрежденных афферентов самими нервными волокнами
Примеры	Каузалгия Полиневропатия тонких волокон	Сдавление корешка Неврит плечевого сплетения

**Психологическая диагностика**

Одним из важнейших последствий Б является изменение общего функционального состояния нервной системы ребенка, его поведения. С другой стороны, существует психогенная Б, то есть Б, возникающая вследствие внутренних переживаний. Так как Б представляет собой психосенсорный феномен, то значение психологической диагностики Б особенно велико. Прежде всего, необходимо упомянуть об эволюции представлений детей о Б в зависимости от возраста (табл. 265).

**1. Визуальная аналоговая шкала (Visual Analogue Scale, VAS).**

Простой и наиболее распространенный метод диагностики Б. Обследуемому предлагают на 100-миллиметровой линейке (повернутой к нему стороной без делений, где один конец линейки условно отмечен как полное отсутствие Б, а другой — максимально представляемую им боль) указать условно уровень Б на настоящий момент.

**2. Болевой опросник Университета McGill (McGill Pain Questionnaire (MPQ)) Р. Мелзэка (1975).**

Опросник существует в различных национальных адаптациях, что обусловлено разным количеством эпитетов Б в разных языках. Подобная адап-

тация на русский язык проведена А. Пальчиком и М. Соколовской (1989) (табл. 266).

Таблица 265

**Эволюция представлений детей о боли (Б) в зависимости от возраста (P. J. McGrath, L. McAlpine 1993)**

Возраст	Представления о боли
0–3 мес	Б не осознает, возможно запоминает, ответ на Б рефлекторный
3–6 мес	Ответ на Б сопровождается реакциями неудовольствия и раздражения
6–18 мес	Развитие боязни Б, развитие представлений о локализации Б, появление слов, обозначающих Б («бо-бо»)
18–24 мес	Использование понятия «ранить», возникновение бессознательной «копирующей» стратегии поведения при Б
24–36 мес	Развитие описания Б и соотнесения ее с внешними вызывающими Б причинами
36–60 мес	Возникновение основных показателей интенсивности Б, более подробное ее описание, использование эмоциональных характеристик Б («беспокоющая», «безумная»)
5–7 лет	Возникновение дифференцированных уровней в оценке Б, использование сознательной «копирующей» стратегии поведения при Б
7–10 лет	Возможность объяснить причину Б
Старше 11 лет	Возможность детально оценить Б

Таблица 266

**Болевой опросник Р. Мелзэка (1975) (в адаптации А. Пальчика и М. Соколовской, 1989)**

PRI (T)						
S (1–10)	A (11–15)	E (16)	M (17–19)	M(AE) (20)	Cc	PPi
1	2	3	4	5	6	7
1. мерцающая трепетущая вибрирующая пульсирующая бьющая долбящая	11. утомляющая истощающая	16. докучливая досаждающая удручающая сильная невыносимая	17. отдающая распространяющаяся проникающая пронизывающая	20. изводящая тошнотворная жуткая кошмарная истязательная	тошнота головная боль головокружения сонливость запор понос	0 – нет 1 – легкая 2 – беспокоящая 3 – тревожная 4 – мучительная 5 – нестерпимая
2. скачущая мелькающая стреляющая	12. мутящая удушающая		18. натягивающая цепенящая сжимающая стискивающая разрывающая		<b>Сон</b> хороший прерывистый бессонница	

1	2	3	4	5	6	7
3. колющая сверлящая пробуравливаю- щая гвоздящая кинжальная	13. пугаю- щая страшная ужасающая		19. прохладная холодная морозящая		<b>Аппетит</b> хороший удовлетвори- тельный плохой отсутствует	
04. острая режущая раздирающая	14. изну- ряющая мучущая жестокая				<b>Активность</b> хорошая удовлетвори- тельная сниженная отсутствует	
5. щиплющая давящая грызущая спазматическая дробящая	15. отчаян- ная слепящая					
6. тянущая растягивающая рвущая						
7. горячая жгучая шпарящая опаляющая						
8. щекочущая зудящая саднящая жалящая						
9. тупая тяжелая воспаляющая ноющая						
10. мягкая напряженная скребущая раскалывающая						

*Примечания:* S — сенсорная шкала; M(AE) — смешанная аффективно-оценочная шкала; A — аффективная шкала; PRI(T) (1–20) — тотальная оценка; E — оценочная шкала; PPI — тяжесть боли; M — смешанная шкала; Cc — сопутствующие симптомы.

Общее количество баллов, набранных по опроснику, свидетельствует о выраженности БС, а соотношение оценок по различным шкалам показыва-

ет преобладание реальных сенсорных компонентов Б или психогенных аффективных компонентов, что определяет тактику лечения.

### 3. Смешанные шкалы

- цвет боли;
- рисуночные тесты;
- проективные шкалы (ТАТ, Розенцвейга).

## Нейрофизиологическая диагностика

Данный вид диагностики Б основан на тестировании структур нервной системы, осуществляющих ноцицептивную или антиноцицептивную функцию.

1. Вызванные потенциалы (ВП) головного мозга являются результатом электрической стимуляции различных анализаторов (слухового — слуховые ВП, зрительного — зрительные ВП), а также срединного нерва (соматосенсорные ВП). Особое диагностическое значение имеет показатель волны Р300 (положительной волны с латентным периодом 300 мсек, фиксированной в проекции постцентральной извилины). При блокировании срединного нерва раствором местного анестетика волна Р300 исчезает.

Изменения латентности и амплитуды зрительных ВП  $H_1$  и  $H_2$  информативны при головной Б.

2. Электромиография (ЭМГ) регистрирует биоэлектрическую активность мышц. При БС отмечают сегментарное повышение амплитуды и частоты спонтанной биоэлектрической активности мышц, фиксируемое интерференционной или глобальной ЭМГ, в результате повышения активности двигательных нейронов в ответ на болевой импульс. Электронейромиография позволяет определить активность нервов и мышц в ответ на электрическое раздражение нерва и определить скорость проведения импульса по соответствующему нерву. При множественном поражении периферических нервов выраженность БС пропорциональна снижению скорости проведения по чувствительным нервам [Пальчик А. Б., 1989].

## Биохимическая диагностика

Основана на определении в плазме крови и спинномозговой жидкости концентрации нейротрансмиттеров (медиаторов), ответственных за передачу болевого импульса, а также медиаторов, являющихся посредниками анальгезии и опиатов. В крови определяют содержание опиатов, а также активность креатинфосфокиназы, которая по мнению ряда авторов является маркером Б. В спинномозговой жидкости исследуют концентрацию опиа-

тов (наиболее часто  $\beta$ -эндорфина), норадреналина и серотонина, субстанции P. К сожалению, возрастные нормы содержания указанных выше биологически активных веществ до настоящего времени не разработаны.

### **Особенности диагностики боли у новорожденных**

В первую очередь необходимо понять, чувствует ли новорожденный ребенок Б? Ряд фактов свидетельствует о том, что новорожденный способен испытывать Б. С 20 нед гестации начинается миелинизация ноцицептивных проводников, с 30 нед — формирование и миелинизация внутренней капсулы, с 32 нед — *corona radiata*; миграция нейронов завершается к 22 нед гестации, с этого же срока начинается ветвление дендритов в коре головного мозга и формирование синапсов нервных волокон, соединяющих таламус и кору головного мозга. С точки зрения функционального созревания мозга первый тип (паттерн) биоэлектрической активности мозга на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) — синхронизация — формируется с 22 нед гестации, а к 40-й неделе гестации присутствуют 4 основных паттерна ЭЭГ. ВП регистрируют с 30 нед гестации. Эксперименты К. Ананда и соавт. (1987) показали, что при хирургических вмешательствах даже у недоношенных детей при недостаточной анестезии развиваются стрессорные биохимические сдвиги (см. ниже), отмечают больше операционных осложнений и выше смертность, чем в случаях с проведением анестезии фентанилом.

Однако, согласно определению Б, в психологическом аспекте необходимо распознавание Б в соответствии с предыдущим опытом, но предыдущего опыта у новорожденного не существует. Поэтому, по-видимому, корректнее относиться к первой реакции ребенка на возможный болевой раздражитель только как к реакции, а уже при повторном возникновении болевого раздражителя как к Б в широком смысле этого слова.

Диагностика Б у новорожденного основана на анализе крика, мимики лица, двигательной реакции на Б, а также физиологических и биохимических сдвигах.

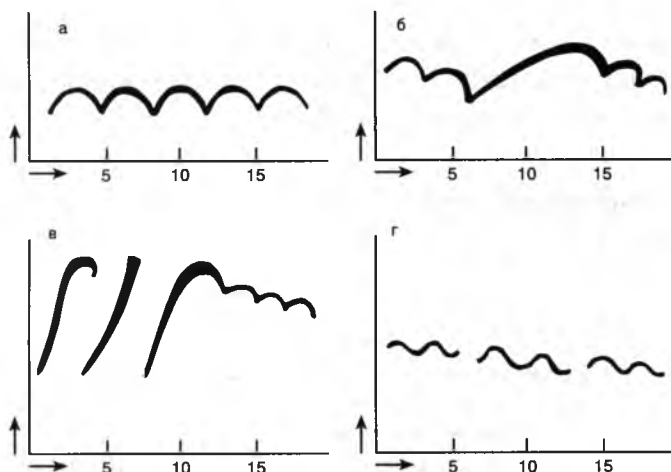
#### *1. Крик*

Обычно частотный спектр крика составляет 400–650 Гц, при Б = 800–1200 Гц с возрастающе-убывающей мелодией. Графическое изображение крика представлено на рис.152.

2. *Мимика лица* (FACS — facial acting coding system) в ответ на боль меняется в следующей последовательности:

- 1) нахмуривание бровей;
- 2) сжимание глаз;
- 3) наморщивание носогубной борозды;
- 4) открытие рта;

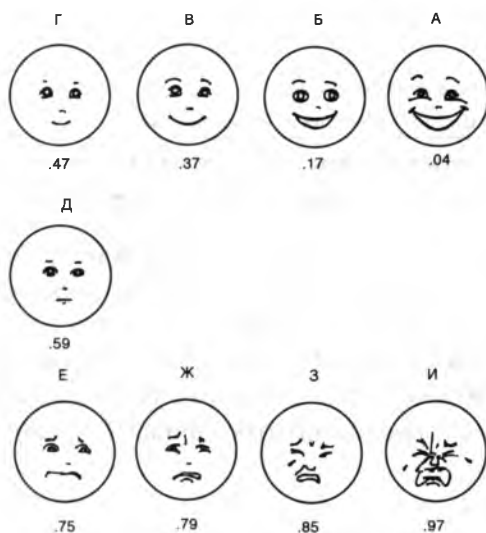




**Рис. 152.** Графическое изображение крика грудных детей; толще линия — громче крик, выше линия — выше его тональность.

- 5) надувание губ;
- 6) растягивание рта (вертикально);
- 7) растягивание рта (горизонтально);
- 8) напряжение языка;
- 9) дрожание подбородка.

Изменения мимики лица ребенка в ответ на боль иллюстрирует рис. 153.



**Рис. 153.** Последовательность изменения мимики лица ребенка в ответ на боль по Р. А. McGrath и соавт. (1985).

### 3. Двигательная реакция на Б:

Для новорожденного характерна реакция в виде флексии с аддукцией конечностей, при этом наиболее типична флексорная реакция.

### 4. Поведенческие изменения (табл. 267).

Таблица 267

## Измеряемые параметры при боли у новорожденных (К. D. Craig, R. V. E. Grunau, 1993)

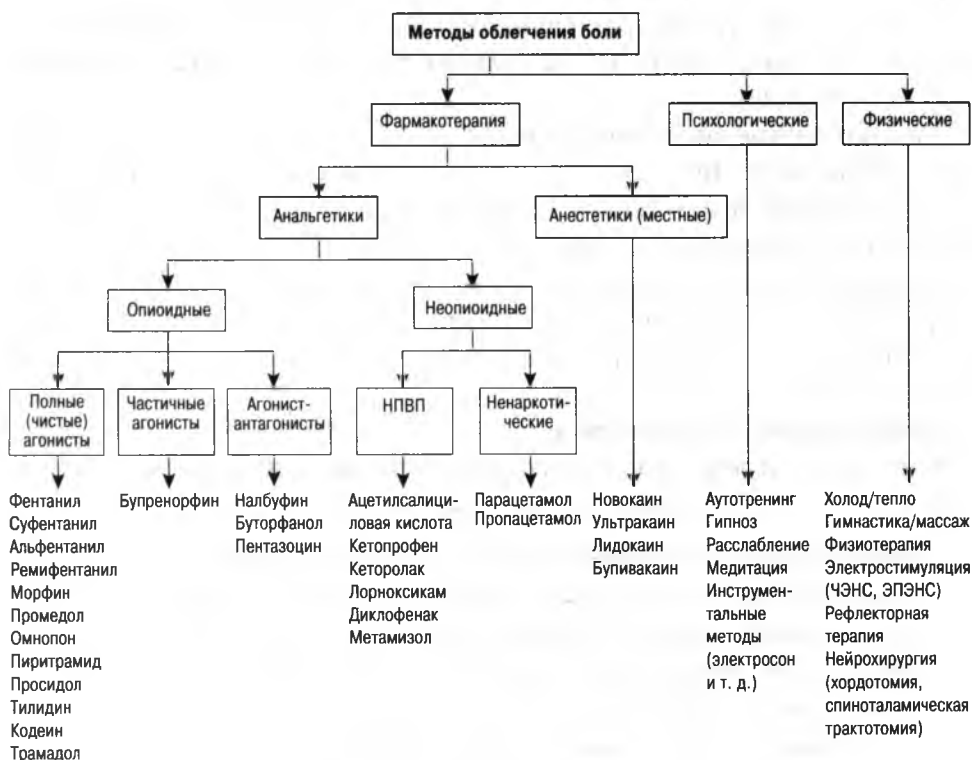
Категории	Показатели
А. Вокализация	
1. Крик	а) Временные: латенция, длительность возрастания, длительность цикла, варибельность и количество циклов б) Амплитуда, включая вариации с) Акустические компоненты: основная частота; гармоника и структура
2. Другие вокализации	а) Сухой плач б) Звуки, не сравнимые с криком, гулением
В. Активность тела	
1. Лицевая	а) Отдергивание б) Колотящие движения с) Защитные ударяющие движения
2. Конечностей	а) Ригидность б) Подергивания с) Изменения позы
3. Туловища	
С. Суммарная активность	а) Поведенческое состояние б) Цикл сон – пробуждение – бодрствование
Д. Физиологическая активность	а) Видимые изменения (дыхание, цвет кожных покровов) б) Дополнительные изменения (вегетативные, метаболические, гормональные)

5. *Физиологические компоненты* Б у новорожденного заключаются в повышении частоты сердечных сокращений и дыхания, уровня артериального давления, повышении потоотделения.

6. При Б у новорожденного отмечают *ряд изменений гемостаза*: повышение реактивности тромбоцитов, повышение уровня VIII фактора и фактора Виллебранда, снижение уровня антитромбина III, ингибция фибринолиза.

## Лечение

Лечение Б и ВС чаще является симптоматическим (рис. 154), поэтому в первую очередь необходимо лечение основного заболевания, вызвавшего Б. Так как Б служит знаком патологического процесса в организме и позволяет



**Рис. 154.** Методы облегчения боли [Лебедева Р. Н., Никода В. В., 1998 г.].

в некоторых случаях детализировать характер, локализацию заболевания и контролировать эффективность лечения, то создается ситуация, когда врач может посчитать борьбу с Б второстепенной и, наоборот, сохранять БС для контроля над состоянием основного патологического процесса. Однако целесообразно подчеркнуть необходимость своевременного и эффективного купирования Б, особенно у детей раннего возраста, не только в связи с причиняемым ребенку Б страданием. Б обусловлена значительной активностью субстанции P, чья роль в развитии синдрома внезапной смерти у детей доказана; кроме того, хронический БС способствует подавлению иммунитета (в частности, гиперчувствительности замедленного типа). Б, особенно хроническая, ассоциирована с такими психопатологическими

явлениями, как депрессия и тревога. Необходимо особенно подчеркнуть обязательность адекватной анальгезии в ряде случаев, при которых по ряду исторических обстоятельств анальгезию до сих пор проводят недостаточно: при инвазивных процедурах (пункции, обработка травмированной или обожженной поверхности и т. д.), множественных травмах, онкологических заболеваниях.

Рассмотренные виды лечения направлены, в основном, непосредственно на купирование БС, а не на ассоциированные с Б процессы. Естественно, этиотропная и патогенетическая терапия, устраняющая причину Б, способствует исчезновению последней. Между тем, как уже выше отмечалось, в ряде случаев, особенно при хроническом процессе (тригеминальная невралгия, постгерпетическая межреберная невралгия и т. д.), этиология заболевания существенно не влияет на тактику лечения, и ведущее значение приобретает купирование Б.

### ***Медикаментозная терапия***

Ниже рассмотрены основные группы препаратов, используемые для лечения Б в педиатрической практике, и механизмы их действия.

*1. Неопиоидные периферические средства* используются при Б, обусловленной травмой или воспалением. Воздействуют на афферентные импульсы, обусловленные травмой или воспалением через подавление простагландин-синтетазы (снижение уровня PGE). Большинство неопиоидных периферических средств достигают максимальной концентрации в плазме крови и, соответственно, оказывают максимальное терапевтическое действие через 2–4 ч после введения.

- 1) ацетаминофен (парацетамол, тайленол, эффералган) — 10–15 мг/кг массы тела на прием;
- 2) салицилаты (не рекомендованы детям до 3 лет в связи с возможностью развития синдрома Рея):
  - ацетилсалициловая кислота (аспирин) — 5–10 мг/кг массы тела на прием,
  - холин-магnezии салицилат (трисилат) — доза та же;
- 3) другие нестероидные противовоспалительные средства (Non-steroid anti-inflammatory drugs — NSAIDs):
  - ибупрофен 4–10 мг/кг через 6 ч;
  - напросин 5–7 мг/кг через 8–12 ч;
  - толектин 5–7 мг/кг через 6–8 ч;
  - индометацин 0,5–2 мг/кг через 8–12 ч;

- диклофенак-натрия (вольтарен) 0,3–0,5 мг/кг через 8 ч;
- пироксикам 0,3–0,5 мг/кг через 8 ч.

Как доказано «двойным слепым» методом, наиболее эффективными противоболевыми препаратами из группы NSAIDs являются производные кеторалазы (кеторолак, кетанов и т. д.). Наряду с подавлением активности простагландин-синтетазы, кеторолак блокирует N-methyl-D-aspartate (NMDA)-рецепторы, прекращая таким образом проведение болевого импульса. Однако возрастные дозировки кеторолака для детей в настоящее время не разработаны. Последнее замечание относится к большинству NSAIDs для детей грудного возраста. Среди средств, возможных к применению в неонатологической практике, необходимо упомянуть нимесулид, который назначают в дозе 1,5 мг/кг массы тела на прием.

## II. Опиоиды

Воздействуют на опиоидные  $\delta$ -,  $\kappa$ -,  $\mu$ -,  $\sigma$ -рецепторы подобно эндогенным опиатам. Особенностью противоболевого действия опиоидов является эффективность при любых видах болей, а также снижение вегетативного ответа на Б.

Основной побочный эффект опиоидов — угнетение дыхательного центра — очень индивидуален. Угнетение дыхательного центра вследствие использования опиоидов возникает чаще у детей первых 3 мес жизни с дыхательной недостаточностью или с нарушением проходимости верхних дыхательных путей.

Анальгетический эффект опиоидов наступает быстро и достигает максимального через 0,5–1 ч и исчезает через 3–4 ч (за исключением MS-Contin). Ниже приведены дозы основных опиоидов и наркотических анальгетиков:

- кодеин 0,5–1 мг/кг массы тела (разовая доза), перорально каждые 4 ч;
- метадон 0,1 мг/кг массы тела (разовая доза), внутривенно или перорально каждые 4–12 ч;
- морфин 0,05–0,1 мг/кг массы тела (разовая доза), внутривенно каждые 2 ч или 0,1–0,15 мг/кг массы тела разовая доза внутримышечно или подкожно каждые 3–4 ч;
- морфин (продолженный) (MS-Contin) 0,3–0,6 мг/кг массы тела (разовая доза), перорально каждые 12 ч;
- фентанил 0,5–2 мкг/кг массы тела (разовая доза), внутривенно каждые 1–2 ч.

Среди искусственных опиоидов, нашедших применение в педиатрии, необходимо упомянуть трамал, который назначают 1–3 мг/кг (разовая

доза). Применение опиоидов подразумевает наличие препаратов, которые могли бы купировать их побочные действия. С этой целью используют налксон (налтрексон) 0,01–0,02 мг/кг массы (разовая доза).

### *III. Трициклические антидепрессанты*

Используются при хронической невропатической Б (болевые формы полиневропатий, например, диабетическая, невралгии и т. д.), мигрени. Механизм действия трициклических антидепрессантов относится к моноаминоксидазной (МАО) ингибиторной системе, а также связан с блокадой обратного захвата серотонина тромбоцитами, что приводит к активации серотонин-опиатной внутренней анальгезии (см. выше). Кроме того, эти препараты улучшают поведенческие компоненты Б.

Время наступления максимального эффекта значительно варьирует, но период полураспада большинства трициклических антидепрессантов составляет 15 ч. Начальная доза amitriptилина (триптизола) составляет 0,1–0,2 мг/кг массы тела на прием и доводится до 0,5–2 мг/кг массы тела на прием.

*IV. Психостимуляторы (амфетамины)* используют преимущественно в онкологии. В отечественной педиатрической практике широкого применения не нашли и могут быть использованы в стационаре под контролем психиатра.

*V. Мембраностабилизирующие средства* применяют при лечении невропатической Б (в том числе ганглионевритов, ганглионитов, каузалгий), мигрени.

А. Антиконвульсанты (особенно эффективны при лечении невралгии тройничного нерва, постгерпетической невралгии, соляритов и т. д.). Среди многочисленных механизмов действия необходимо упомянуть блокаду Са-, Cl- и Na-каналов, повышение связывания ГАМК-рецепторов, снижение выброса нейротрансмиттеров и возбуждающих аминокислот.

- барбитураты: фенобарбитал 3–5 мг/кг массы тела в сутки; пентобарбитал 3–4 мг/кг массы тела (разовая доза);
- фенитоины (дифенин, дилантин) 1,1 мг/кг массы тела на прием;
- карбамазепин (финлепсин, тегретол, мазетол, стазепин) 3–4 мг/кг массы тела на прием;
- клоназепам (антелепсин, ревоотрил) 0,11 мг/кг массы тела на прием.

Б. Местные анестетики (новокаин, лидокаин, прокаин, совкаин, тримекаин и т. д.). Их механизм действия обусловлен блокадой натриевых каналов (блокада передачи импульса по нерву). Применяют при блокадах и ло-

кальциевых манипуляциях (пункции, инъекции). В ряде случаев используют смеси местных анестетиков (EMLA — смесь лидокаина и прилокаина).

В. Ингибиторы медленных кальциевых каналов (механизм действия отражен в названии группы препаратов) применяют при мигрени, болезни Рейно. К этим препаратам относят нифедипин, нимодипин, флюннаризин и другие с многочисленными фирменными названиями. Основным недостатком этой группы препаратов является снижение системного давления. Возрастные дозы для детей недостаточно разработаны.

Г.  $\beta$ -адреноблокаторы (механизм действия отражен в названии группы препаратов) применяют при мигрени, каузалгии. Основным препаратом этой группы является пропранолол (анаприлин, обзидан, индерал). Дозы при лечении мигрени у детей достаточно индивидуальны и при тяжелых формах могут достигать 40 мг на прием. Применение  $\beta$ -адреноблокаторов требует контроля частоты сердечных сокращений и артериального давления.

*VI. Седативные средства* используют в качестве вспомогательных, влияя на поведенческие компоненты Б. В то же время, бензодиазепины воздействуют на определенный тип (метаботропный) NMDA-рецепторов, таким образом блокируя передачу болевого импульса; антигистаминные препараты блокируют  $H_1$ - и  $H_2$ -рецепторы, способствуя купированию приступа гистаминовой цефалгии Хортона.

*VII. Последним достижением в фармакологии Б* является разработка препаратов-ингибиторов NMDA-рецепторов, прерывающих передачу болевого импульса (и не только болевого). Эти лекарственные средства по своему конечному результату относят к разным группам (кеторолак — к NSAIDs, бензодиазепины — к транквилизаторам, кетамин — к общим анестетикам). Среди блокаторов NMDA-рецепторов, рассматриваемых как возможные анальгетические средства, упоминают CNQX (снижает Б и отек при экспериментальном артрите), декстрометорфан (эффективен при невропатический Б). Дозы этих препаратов для детей не разработаны (за исключением кетамина — 0,15 мг/кг массы, разовая доза).

Целесообразно заметить, что некоторые препараты облегчают определенные виды Б: так, амитриптилин наиболее эффективен при дизестетической Б (жгущая, покалывающая, ощущение сдирания кожи) и парестезиях; кетамин — при аллодинии — Б, возникающей при неболевой стимуляции кожи (прикосновение, поглаживание, постукивание).

## Психотерапия

Широко применяют в комплексе лечения Б и БС. У детей возможно применение гипнотерапии, прогрессирующей миорелаксации по Джей-

кобсону. Наиболее доступны для психологической коррекции детей с БС игровые виды психотерапии.

### **Иглорефлексотерапия**

Лечение Б и БС является одним из наиболее эффективных практических приложений иглорефлексотерапии. Анальгетический эффект иглорефлексотерапии обусловлен стимуляцией выработки внутренних опиатов путем активации серотонин-опиатного механизма. Конкретные рецепты иглорефлексотерапии изложены в соответствующих пособиях.

### **Физиотерапия**

Среди многочисленных методов физиотерапии Б наиболее обоснованным и перспективным является чрескожная электронейростимуляция. Электростимуляция нерва с программированной частотой и амплитудой способствует активации А-β-афферентных волокон, блокирующих воспринимающий Б нейрон.



## ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ

---

В детском возрасте 80% острых отравлений обусловлены приемом яда внутрь. Они чаще всего возникают в результате одной из следующих ситуаций:

- в первые 3–5 лет жизни ребенок по недосмотру либо съедает таблетки лекарственного препарата, принимая их за витамины, либо родители ошибочно дают ему выпить не то лекарство или токсическую, повреждающую жидкость;
- в препубертатном или пубертатном периодах преобладает сознательное употребление избыточного количества одного или смеси лекарств с суицидной целью;
- передозировка лекарственного препарата, то есть его назначение без учета возраста или индивидуальной чувствительности.

У подростков относительно большой процент отравлений обусловлен другими путями поступления яда — через кожу, дыхательные пути. Частота токсикоманий в этом возрасте возросла. Дети курят, нюхают зелье, делают себе инъекции.

Родители должны быть четко инструктированы о необходимости доставки врачу любых подозрительных упаковок, облаток, таблеток, химикатов, оказавшихся рядом с ребенком в случае внезапного ухудшения его состояния или при несчастном случае. При сборе анамнеза заболевания следует попытаться по возможности точно определить вероятное время приема яда, его дозу и сопутствующую обстановку (прием пищи, возможность травмы и др.). Принципиально важно выяснить последовательность развития симптоматики заболевания и скорость нарастания его клинических проявлений. При физикальном обследовании важно определить характер отдельных клинических токсикосиндромов и оценить результаты токсикологического лабораторного обследования.

У детей и подростков выделяют 4 периода течения отравлений:

### **1. Скрытый период**

Время от момента приема яда до появления первых клинических признаков отравления. Продолжительность этого периода зависит от пути поступления яда в организм, его характера и токсикокинетики, индивидуальной чувствительности к лекарственному препарату рецепторов функциональ-

ных управляющих систем. Продолжительность бессимптомного периода будет тем меньше, чем больше биодоступность яда и короче время достижения специфических рецепторов.

Выделение скрытого периода имеет принципиальное значение для лечебно-тактических решений, так как обуславливает необходимость при любом подозрении на острое отравление установить за ребенком тщательное наблюдение вплоть до госпитализации, чтобы максимально рано выявить первые симптомы интоксикации. Начало мероприятий по удалению невсосавшегося яда уже в этом периоде позволяет предотвратить или значительно уменьшить его резорбтивное действие.

## ***2. Период резорбтивного действия яда (токсигенный)***

Он начинается с первыми клиническими симптомами отравления и заканчивается после окончательной элиминации токсина из организма либо с появлением поздних осложнений.

**Лечебно-диагностические задачи**, решаемые в процессе ведения больного в этом периоде, подразделяют на следующие этапы:

### ***2.1. Этап первичной стабилизации состояния***

Этап включает физикальный скрининг-осмотр, направленный на выявление признаков декомпенсации витальных функций, при необходимости их замещение или поддержание, а также проведение других мероприятий первой помощи.

### ***2.2. Этап клинико-лабораторного и токсикологического обследования***

На этом этапе окончательно оценивают степень тяжести состояния пострадавшего, определяют характер токсина по клиническим проявлениям медиаторного воздействия и другим токсикосиндромам, исключают вероятность сопутствующих заболеваний и травмы.

### ***2.3. Этап мероприятий по удалению невсосавшегося яда и по профилактике его дальнейшей абсорбции. Терапия антидотами***

На этом этапе начинают детоксикационную терапию с использованием современных методов деконтаминации с промыванием желудка, применением, по показаниям, рвотных, слабительных средств и адсорбентов, выбирают необходимый антидот. По времени этот этап может начинаться при первичной стабилизации состояния пострадавшего.

### ***2.4. Применение методов активной детоксикации***

В течение этого этапа на фоне развернутой клиники резорбтивного эффекта токсина с учетом его токсикокинетики выбирают и используют наиболее эффективный метод активной детоксикации: различ-

ные варианты форсированного диуреза, энтеросорбции, гемодиализа, гемокарбоперфузии (ГКП), перитонеального диализа, заменного переливания крови (ЗПК).

### **3. Соматогенный, или период поздних осложнений**

К началу этого периода яд, как правило, элиминируется из организма пострадавшего, вызвав органные или полиорганные морфофункциональные повреждения. В результате у ребенка могут возникать последствия в виде специфических для данного токсина патологических синдромов и заболеваний, требующих своевременной диагностики и терапии.

### **4. Восстановительный период**

В токсигенном и соматогенном периодах острых отравлений у детей *лечебно-диагностический процесс*, основанный на выявлении преимущественного действия яда, *включает в себя следующие шаги*:

1. Оценку повреждений на месте первичного воздействия яда.
2. Диагностику типа медиаторного синдрома для определения фармакологической группы, в которую входит отравляющее вещество.
3. Оценку степени недостаточности витальных функций, проведение мероприятий по первичной стабилизации состояния больного и, при необходимости, дифференциальную диагностику причин неврологических расстройств.
4. Выявление специфических (патогномичных) клинико-лабораторных симптомов, характеризующих действие яда.
5. Удаление невсосавшегося яда и выбор антидота.
6. Удаление всосавшегося яда.
7. Выявление симптомов органной (полиорганной) недостаточности, осложнений соматогенного периода и их лечение.

### **Оценка повреждений на месте первичного воздействия яда**

При отравлении, особенно жидкостями, яд может попасть на кожу и слизистые оболочки рта и глотки, верхних дыхательных путей, глаз. Сильные щелочи, кислоты, фенолы, крезол, фосфор и другие коррозионные яды вызывают массивное разрушение поверхности, гибель клеток, развитие ожога и отека тканей. Некроз медленно в течение нескольких часов распространяется на глубокие ткани, одновременно нарастают отечность и сдавление кровеносных сосудов.

Коррозионные яды при отравлениях могут оказаться на одежде ребенка. В этом случае ее немедленно следует снять, упаковать в пластиковый мешок для последующего исследования, а кожу обмыть большим количест-

вом воды комнатной температуры. Нельзя растирать кожу, так как это вызывает расширение ее кровеносных сосудов и усиливает всасывание отравляющего вещества. При попадании на кожу фенола, крезоло обрабатывать ее целесообразно не только водой, но и растительным маслом, полиэтиленгликолем.

Относительно частым повреждением у детей является проглатывание кристаллов перманганата калия или настойки йода. В первом случае применяют обработку слизистой оболочки полости рта 0,5–1% раствором аскорбиновой кислоты или смесью равных объемов 3% раствора перекиси водорода и 3% раствора уксусной кислоты (эти сильные окислители предотвратят образование атомарного кислорода, едкого калия и двуокиси марганца), а во втором — 5–10% раствор крахмала.

Некоторые лекарства и яды способны проникать через неповрежденную кожу у ребенка и оказывать системное действие. К факторам, имеющим наибольшее значение для резорбции, относят растворимость яда в жирах. Высоколипофильные соединения (бензол и его гомологи, фосфорорганические соединения — ФОС, изопропиловый спирт, четырехлористый углерод, дихлорэтан и т. д.) представляют большую опасность при контакте детей с ними, так как способны оказать резорбтивное действие в течение 30 мин после контакта. Во избежание развития интоксикации, клиническая картина которой в подобных случаях соответствует избирательному токсическому действию яда, в течение этого промежутка времени раствор отравляющего вещества следует удалить сухим тампоном. Затем кожу обмывают большим количеством мыльной воды (работать в резиновых перчатках!), 10–15% раствором нашатырного спирта или 5% раствором гидрокарбоната натрия и вновь обрабатывают теплой водой с мылом. Процедуру полезно повторить.

### **Диагностика медиаторного синдрома, обусловленного воздействием отравляющего вещества**

Существует достаточно четкая закономерность развития симптоматики отравления, которая связана с направленностью действия яда, его токсикокинетикой и органными повреждениями и осложнениями. Основными мишенями для его действия являются функциональные системы организма, за счет которых развивается ведущий (или ведущие) клинический синдром интоксикации у ребенка.

Основные механизмы, которые обеспечивают это повреждающее действие (если оно не приводит к гибели за счет физического разрушения структур), проявляются нарушением нейрогуморальных процессов, обеспечивающих работу функциональных систем, в первую очередь, за счет изменения баланса вегетативной иннервации. Развиваются так называемые

мые **автономные или медиаторные синдромы**, отражающие преимущественное действие яда. Эта особенность позволяет идентифицировать токсикант или его фармакологическую группу, прогнозировать органность поражения и своевременно принять лечебно-тактические решения по выбору антидота и по профилактике соматогенных проявлений.

Большинство лекарственных соединений и промышленных ядов взаимодействуют с различными или с несколькими медиаторными системами одновременно. Эффекты могут быть вызваны либо избыточной стимуляцией одной из частей вегетативной иннервации, либо блокадой противоположно работающей системы организма.

«Медиаторные» синдромы можно условно подразделить на:

*Синдромы, обусловленные изменениями функций адренергической системы*

1. « $\alpha$ -адренергический»
2. « $\beta$ -адренергический»
3. « $\alpha$ - $\beta$ -адренергический»
4. «Симпатолитический»

*Синдромы, обусловленные изменениями функций холинергической системы*

5. «Н-холинергический»
6. «М-холинергический»
6. «Н-, М-холинергический»
7. «Антихолинергический».

Анализ клинической картины медиаторного синдрома желательно провести перед этапом стабилизации состояния ребенка, чтобы исключить возможное влияние начатой терапии. Следует отметить, что в практической работе не всегда удается четко классифицировать медиаторный синдром соответственно вышеприведенному жесткому подразделению, так как в настоящее время отравления у детей нередко развиваются от приема смеси лекарств, часто с противоположными механизмами действия в отношении автономной нервной системы. Сочетаемость симптомов в медиаторном синдроме также зависит от времени экспозиции яда и его токсичности в целом.

Основными составляющими медиаторного синдрома являются клинические признаки, характеризующие состояние центральной гемодинамики. По ним, в первую очередь, определяют характер синдрома, его тяжесть, показания к терапии на этапе стабилизации состояния ребенка, а их динамика отражает эффективность лечения.

Главным ориентиром в дифференциальной диагностике синдрома является изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС), в зависимости от которой выделяют две принципиальные группы токсикантов (табл. 268).

Таблица 268

**Распределение автономных синдромов по изменению частоты сердечных сокращений (хронопозитивному и хрононегативному сдвигу) (Афанасьев В. В., 1994)**

Синдром	Пuls	Давление	Зрачок	Влажность кожи, слизистых оболочек	Перисталь- тика кише- чника
Хронопозитивные синдромы					
«Антихолинергический» (димедрол, циклодол, атропин и др.)	↑	↑↑	↑↑	↓↓	↓↓
«Адренергический» (эфедрин, кокаин, амфетамины, мелипрамин, эуфиллин, амитриптилин* и др.)	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑-	↓-
«а-Питический» (аминазин, пахикарпин, амитриптилин** и др.)	↑↑	↓↓	↑	↓↓	↓↓
Хрононегативные синдромы					
«Холинергический» (холиномиметики, сердечные гликозиды, барбитураты, героин*, резерпин* и др.)	↓	↓	↓↓↓	↑↑	↑↑
«b-Блокирующий» (b-блокаторы, хинидин, хинин, далагил и др.)	↓↓	↓	-	↑	↑-
«Симпатолитический» (резерпин, октадин, клофелин, верапамил, кордарон, героин** и др.)	↓↓↓	↓↓↓	↓	↓	↓-

*Примечание:* ↑ — увеличение; ↓ — снижение; (-) — эффект не выражен либо непредсказуем.

\* При короткой экспозиции (4–12 ч).

\*\* При длительной экспозиции (более суток).

- **хрононегативные яды (ХНЯ)**, действие которых сопровождается снижением ЧСС. Помимо брадикардии, среди других неспецифических симптомов при отравлении ХНЯ отмечают артериальную гипотензию, развитие миоза, гипергидроза и активацию перистальтики кишечника;
- **хронопозитивные яды (ХПЯ)**, действие которых сопровождается увеличением ЧСС. Помимо тахикардии, среди других неспецифиче-

ских симптомов при отравлении ХПЯ отмечают артериальную гипер(нормо-)тензию, мидриаз, сухость кожи и слизистых оболочек, признаки пареза кишечника.

Чем больше адренергическая стимуляция при действии яда, тем больше снижается ударный объем (УО) [Афанасьев В. В., 1994] и тем больше осложнений встречается в токсикогенной фазе отравления. Такие же данные получены при отравлении кокаином и амфетаминами, которые резко увеличивают общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) и создают условия для крайне непроизводительной работы сердца. Клинические проявления такого токсического действия — артериальная гипертензия, субъективная жалоба большинства больных на боль за грудиной.

Аминазин, финлепсин, пахикарпин, несмотря на то, что они представляют различные фармакологические группы, при остром отравлении вызывают развитие  $\alpha$ -адреноблокирующего синдрома (тахикардия + гипотензия), специфической особенностью которого является выраженное снижение ОПСС.

При отравлении хрононегативными средствами состояние гемодинамики характеризуется гипокинетическим типом кровообращения, причем, в зависимости от пути поступления яда и его токсических свойств, может развиваться мгновенная декомпенсация, приводящая к летальному исходу, например, при отравлении ФОС.

Характерным для отравлений  $\beta$ -адреноблокаторами является увеличение ОПСС при глубоком угнетении сократительной способности миокарда. Отравления кардиодепрессантами — кордароном, верапамилом, клофелином, героином и хинидином — в поздней фазе действия вызывают выраженные нарушения показателей системной гемодинамики, главным образом, за счет снижения УО.

Для окончательного распознавания типа автономного синдрома необходимо оценить воздействие синаптотропного яда на изменение активности других органов, получающих иннервацию вегетативной нервной системы (симпатического и парасимпатического отделов): состояние зрачков (их диаметр), кожи и слизистых оболочек (их влажность и окраска), перистальтику кишечника (усиление или замедление). Косвенным признаком гиперактивности адренергии является гипертермия.

*Диаметр зрачка* (миоз, мидриаз) (табл. 269), состояние аккомодации и внутриглазное давление зависят от типа яда.

Изменение *моторики кишечника*, тонуса гладких мышц кишечной стенки, сфинктеров, характера секреции пищеварительных желез может сопровождаться болевым синдромом, диареей и приводить к нарушениям водно-электролитного баланса.

Таблица 269

## Лекарства и яды, изменяющие диаметр зрачка при отравлении

Миоз	Мидриаз
<p><b>Вещества, повышающие активность холинергической системы:</b>  М-холиномиметики (алкалоиды, мускарин, пилокарпин), антихолинэстеразные с М-потенцирующим действием (аминостигмин, ФОС и др.).</p> <p>Опиаты, резерпин, сердечные гликозиды, барбитураты и т. д.</p> <p><b>Вещества, понижающие активность адренергической системы:</b>  клофелин и его гомологи (гуанфацин, лофексидил), депримирующие средства</p> <p>промышленные агенты: инсектициды-карбаматы</p>	<p><b>Вещества, повышающие активность адренергической системы:</b>  непрямые адреномиметики (амфетамины, эфедрин, кокаин), предшественники катехоламинов (Л-допа, дофамин), ингибиторы ферментов, инактивирующих катехоламины (ингибиторы MAO), LSD-25.</p> <p><b>Вещества, понижающие активность холинергической системы:</b>  атропин и его гомологи, антигистаминные средства, трициклические антидепрессанты (ТЦА)</p>

Ослабление моторики, особенно при одновременном увеличении тонуса сфинктеров, создает условия для формирования депо яда в кишечнике (табл. 270).

Таблица 270

## Действие ядов на желудочно-кишечный тракт

Симптом или синдром	Повреждающий фактор
Боли	
– в подложечной области	Салицилаты, химические ожоги слизистой оболочки пищевода и желудка, железо, органическая ртуть, мышьяк, отравление грибами, алкалоидами растений (соланин)
– вследствие усиления моторики кишечника	Холинергические яды (ФОС, мускарин, опиаты, и др.)
– за грудиной	Ожоги пищевода, инородные тела, перфорация
Слюноотделение	«Холинергические» яды, никотин, фенциклидин
Сухость слизистых	Антихолинергические, антигистаминные вещества
Снижение моторики (запор)	Антихолинергические средства, опиаты, седативно-гипотонические средства
Рвота	Центрального происхождения: опиаты, никотин, сердечные гликозиды, камфора и др. аналептики; местное раздражение слизистых оболочек: салицилаты, уксусная и др. кислоты (щелочи), растворители, детергенты, колхицин, металлы (ртуть, таллий, мышьяк), соли металлов (хлорид цинка, хлорид меди), пищевые токсикоинфекции
Понос	Холинергические средства, адреноблокаторы, фторурацил, слабительные, колхицин, соланин, грибы, тяжелые металлы, химические ожоги (трихлоруксусная кислота)

*Гипертермия* — необязательный, но достаточно частый симптом медиаторного синдрома в детском возрасте. К его возникновению предрасполагают более лабильная, чем у взрослых, терморегуляция и физиологическая симпатикотония, ограничивающая потери тепла. В отличие от взрослых, у детей гипертермия сопровождается синдромом гипердинамии кровообра-



щения. Повышение температуры тела чаще всего встречается при отравлениях следующими препаратами: амфетамины, кокаин, эфедрин (снижение теплоотдачи за счет вазоконстрикции); антигистаминные препараты, алкалоиды белладонны, ТЦА; фенотиазины (за счет нарушения секреции потовых желез); антипсихотические нейролептики; динитрофенол, салицилаты (разобщение окисления и фосфорилирования, выработка энергии, переходящей в тепло). Следует учитывать, что гипертермия, увеличивая перспирацию, может приводить к внутриклеточной дегидратации, которая также поддерживает лихорадку. Поэтому обязательно следует обеспечить нормогидратацию больного за счет внутривенного введения растворов (5% раствор глюкозы), образующих свободную воду, но так, чтобы осмотическая концентрация сыворотки снижалась не более чем на 10–15 мОсм/л. При гипертермии на фоне острых отравлений жаропонижающие средства, как правило, мало эффективны.

Редким, но прогностически крайне неблагоприятным вариантом гипертермии является злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), который в настоящее время рассматривают как вариант острого дефицита допамина. Он возникает либо на фоне отравлений антихолинергическими препаратами, стрихнином, либо осложняет терапию нейролептиками или синдром отмены агонистов допамина. Клинически ЗНС проявляется злокачественной гипертермией выше 40 °С, мышечной ригидностью, симпатикотоническим кризом, экстрапирамидной симптоматикой, расстройствами сознания. ЗНС опасен не только сам по себе, но и своими осложнениями (рабдомиолизом, гипертонической дегидратацией, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием — ДВС, острой почечной недостаточностью — ОПН и очаговыми некрозами ЦНС).

В лечении ЗНС дополнительной важной задачей является ликвидация мышечной ригидности и дефицита допамина. Больному назначают Дантролен (в/в 1 мг/кг каждые 3 мин, в общей дозе — 10 мг/кг), бензодиазепины, агонист допамина (бромокрипин — 5 мг через рот 3 раза в день), нифедипин. При отсутствии эффекта необходимы релаксанты конкурирующего типа (панкурониум) и искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Таким образом, диагностика автономного (медиаторного) синдрома с поиском его симптомов является первой задачей в оценке резорбтивного действия яда.

### **Специфические клинико-лабораторные симптомы, характеризующие действие яда**

Многие лекарства и промышленные агенты после резорбции и распределения при острых отравлениях у детей проявляют свое токсическое действие нарушениями слуха и зрения, восприятия запаха и вкуса, изменением кожи ребенка, определенной окраской мочи и рвотных масс. Эти и ряд других симптомов нередко могут отражать избирательное действие не

столько какой-то фармакологической группы токсикантов, сколько конкретного яда, поэтому их относят к категории специфических. Хотя некоторые из симптомов появляются не с первого часа отравления и нередко их можно определить только у больных с сохранным сознанием, но они дополнительно помогают идентифицировать яд (табл. 271).

Таблица 271

### Специфические симптомы острых отравлений

Симптомы	Токсикант
1	2
<b>Цвет рвотных масс</b>	
фиолетовый	Калия перманганат, соли кобальта
голубой	Соли меди
желтый	Пикриновая кислота, азотная кислота
ярко-красный	Азотная кислота
черный, «кофейная гуща»	Ксантины, препараты железа
коричневый	Хлористо-водородная кислота
<b>Запахи токсических соединений</b>	
горького миндаля	Цианиды
тухлых яиц	Сероводород, меркаптаны, тетурам
моркови	Цикута
табака	Никотин
дезинфектантов	Фенол, креозот
чеснока	Фосфор, теллур, селен, таллий, мышьяк
горелой травы	Марихуана, опиий
«алкогольный» запах	Атанол
ацетона (сладкий, фруктовый)	Хлороформ, трихлорэтилен, хлористый метил, изопропанол
<b>Снижение порога обоняния (гипосмия)</b>	Кадмий, акрилаты, формальдегид, бромистый метил, двуокись серы, летучие углеводороды, сероводород
<b>Извращение обоняния (дизосмия, чувство запаха при отсутствии раздражителя)</b>	Метронидазол, местные анестетики, карбамазепин, дифенин, каптоприл, диазоксид, НПВС (бутадиион), соли золота, метилтиоурацил, Л-допа, диметилсульфоксид, инсектициды, литий, витамин D
<b>Яды, формирующие «металлический привкус» во рту</b>	Свинец, медь, мышьяк и его соединения, соли железа, кадмий, органические соединения ртути, иод
<b>Изменение органа зрения</b>	
пигментация роговицы	Миодарон, аминазин, хингамин, препараты меди, золота, ртути, серебра, витамина D (отложение кальция)
развитие катаракты	глюкокортикостероиды, динитрофенол, тринитротолуол

Окончание табл. 271

1	2
развитие миопии	Тетрациклины, ацетазоламид, сульфаниламиды, диуретики (тиазиды, верошпирон)
развитие диплопии	Барбитураты, транквилизаторы, индометацин, тяжелые металлы
повреждение сетчатки глаза	Аминазин, хинин, дефероксамин, препараты дигиталиса, этамбутол, винкристин, таллий, сернистый углерод,
токсическое поражение зрительного нерва	Винкристин, аминазин, изониазид, левомицетин, этамбутол, сернистый углерод, динитробензол (толуол), свинец, таллий
изменения глазного дна	Оксись углерода (ярко-красное), метгемоглобинообразователи (цианотичное), цианиды (венозная гиперемия сетчатки)
<b>Потеря слуха</b>	Аминогликозиды (канамицин, стрептомицин, амикацин), противоопухолевые средства (винкристин, цис-платина и др.). Свинец, мышьяк, ртуть, толуол, ксилол, стиролы
<b>Звон в ушах</b>	НПВС (салицилаты), антидепрессанты (карбамазепин, имипрамин), галоперидол, аминогликозиды, противоопухолевые средства, β-адреноректоры, хинин, хинидин, фуросемид, местные анестетики, оральные контрацептивы, кофеин, эуфиллин, антигистаминные средства, соли брома
<b>Изменение пигментации кожи</b>	
темно-голубой оттенок	Резорцин, тетрациклин, щавелевая кислота
серо-голубой оттенок	Амиодарон, фенотиазины, хинин, ртуть, осмий, серебро, соли висмута, мышьяк
бронзовый оттенок, коричневый оттенок	Фторурацил, имипрамин, метилдофа, леводопа, фенацетин, нитриты, нитраты, хром, диоксин
зеленоватый оттенок	Соединения меди
красный оттенок	Борная кислота, рифампицин, ртуть
желтый оттенок	Каротин, нитразепам, тринитротолуол, азотная кислота
<b>Алопеция</b>	Аллопуринол, андрогены, антикоагулянты (непрямые), противоопухолевые средства (антиметаболиты), антитиреоидные средства, β-адреноректоры, каптоприл, борная кислота, карбамазепин, циметидин, НПВС, вальпроат натрия, соли золота, мышьяк, свинец, селен, таллий, ртуть, гексахлорбензол
<b>Цвет мочи</b>	
голубая	Метиленовый синий
от коричневой до черной	Анилин, нафталин, нитрофураны, фенолы, резорцин, тимол
от красной до красно-бурой	Амидопирин, дифенин, гемолизирующие яды, фенолы, фенолфталеин, ураты
от желтой до зеленой	Рибофлавин, комплекс витаминов В
от красной до черной	Салицилаты, антикоагулянты, соли висмута
от желтой до красной	Сантонины

## Лечение острых отравлений

Лечение острых отравлений у детей сводится к последовательному решению следующих задач:

1. Оценка степени недостаточности витальных функций и проведение мероприятий по первичной стабилизации состояния ребенка.
2. Удаление невсосавшегося яда и выбор антидота.
3. Удаление всосавшегося яда.

Выполнение этого плана терапевтических мероприятий необходимо полностью только при отравлениях тяжелой степени, в остальных случаях требуется решать только проблему детоксикации (деконтаминации).

### Стабилизация состояния ребенка при отравлениях тяжелой степени

Терапия по стабилизации состояния пострадавшего состоит из трех последовательных шагов:

- 1) определение тяжести дыхательной недостаточности и проведение замещающей или поддерживающей респираторной терапии;
- 2) распознавание нарушений кровообращения и выбор мер для поддержания адекватной гемодинамики;
- 3) выяснение характера и степени тяжести неврологических расстройств, их причин и необходимости лечения.

#### **1. Оценка адекватности дыхания и терапия дыхательной недостаточности**

Гипоксемия при острых отравлениях чаще всего смешанного генеза, однако наиболее экстренная терапия нужна, когда дефицит кислорода обусловлен дыхательной недостаточностью. Лабораторным критерием гипоксемии является снижение парциального давления кислорода в артериальной крови ( $p_aO_2$ ). Оно может быть результатом гиповентиляции либо следствием паренхиматозной (шунто-диффузионной) дыхательной недостаточности с нарушением диффузии кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану (некардиогенный интерстициальный или альвеолярный отек легкого или синдром дыхательных расстройств взрослых, СДРВ), либо его обуславливают другие нарушения, изменяющие соотношение вентиляция / кровоток в легких (низкая обструкция дыхательных путей, ателектазы и внутрилегочный артериовенозный шунт).

Отсюда лечение дыхательной недостаточности включает диагностику и коррекцию нарушений вентиляции, выяснение причин гипоксемии и уменьшение ее степени.

Нарушение легочной вентиляции в виде гиповентиляции или гипервентиляции — самые частые дыхательные расстройства при острых отравлениях у детей. Вентиляционную дыхательную недостаточность вызывают следующие причины:

### ***Синдром гиповентиляции***

- *Яды, угнетающие дыхательный центр* — опиаты, барбитураты и другие седативно-гипнотические средства, клофелин, трициклические антидепрессанты (ТЦА), спирты;
- *Яды, блокирующие работу дыхательной мускулатуры* — фосфорорганические соединения (ФОС) и карбаматы, стрихнин, миорелаксанты, змеиные яды, тетрадоксин, ботулотоксин, столбнячный токсин;
- *Метаболические и патофизиологические расстройства* — гипокалиемия, гипогликемия, парез кишечника, судорожный синдром, нарушения носового дыхания.

### ***Синдром гипервентиляции***

- *Яды, вызывающие тахи- и гиперпноэ* — салицилаты, камфора, амфетамины, этиленгликоль, метанол, никотин, симпатомиметики, эуфиллин, ФОС, карбаматы, цианиды, метгемоглобинообразователи, фенолы.

Ниже приведены факторы, которые могут обусловить возникновение шунто-диффузионной дыхательной недостаточности при острых отравлениях:

- *патологические состояния, осложняющиеся некардиогенным отеком легких* — синдром Мендельсона (регургитация и аспирация кислого желудочного содержимого), аспирация угля при энтеросорбции, септический шок, постреанимационный период;
- *яды, повреждающие альвеолярно-капиллярную мембрану* — пары углеводородов (бензин, керосин), окиси металлов (никеля, железа), соединения хлора, оксиды азота, кокаин, опиаты, салицилаты, токсические дымы и газы;
- *яды, обуславливающие вероятность кардиогенного отека легких* —  $\beta$ -адреноблокаторы, клофелин, метилдофа, опиаты, барбитураты, блокаторы кальциевых каналов, хинидин, соединения фтора, адреномиметики.

Перед началом детоксикации на этапе стабилизации состояния ребенку прежде всего следует создать условия для адекватного газообмена. Их можно достичь *либо* вспомогательной терапией, обеспечивающей свободную проходимость дыхательных путей и дополнительную оксигенацию,

либо заместительной и поддерживающей терапией в виде искусственных дыхательных путей (эндотрахеальная интубация или трахеотомия) и управляемого дыхания. Только после этого можно приступить к решению второй задачи этапа стабилизации состояния.

## **2. Оценка и поддержание адекватного кровообращения:**

- а) ликвидация декомпенсированных сердечных аритмий;
- б) поддержание такого уровня артериального давления, который необходим для эффективной тканевой перфузии;
- в) обеспечение адекватного периферического кровотока.

Экстренную *терапию аритмий* на этапе стабилизации состояния нужно проводить только в тех случаях, когда аритмии приводят к синдрому малого сердечного выброса (СМСВ) и артериальной гипотензии. Наличие аритмии является абсолютным показанием для ЭКГ-мониторинга, так как лечение четко зависит от характера нарушения ритма. Мероприятия, эффективные при желудочковых аритмиях, могут вызвать осложнения при наджелудочковых, и наоборот.

При острых отравлениях по приоритетности оценки и оказания экстренной помощи все аритмии, приводящие к СМСВ, можно разделить на 3 группы: желудочковые дизритмии (трепетание и фибрилляция желудочков, желудочковая пароксизмальная тахикардия), брадикардии и брадиаритмии, тахикардии и тахиаритмии.

*Трепетание и фибрилляция* желудочков возможны при отравлениях сердечными гликозидами, солями бария, трициклическими антидепрессантами, ядами с адренергическим токсикосиндромом. Терапию этих аритмий в виде электрической дефибрилляции миокарда осуществляют на фоне аналгезии неингаляционными анестетиками и проводимых первичных реанимационных мероприятий. Мощность заряда у детей первого года жизни — 2–3 кВт, от 1 года до 7 лет 3–4 кВт, в школьном возрасте и у детей с выраженной мышечной массой или ожирением — 5–7 кВт. Эффект электродефибрилляции до и сразу после разряда нужно контролировать электрокардиографически. Если ритм не восстановился после 3–4 разрядов, необходимо провести фоновую терапию внутривенным введением лидокаина (1–3 мг/кг). При получении эффекта продолжают дальнейшие мероприятия по поддержанию гемодинамики.

*Брадикардии и брадиаритмии* при острых отравлениях встречаются двух типов: синусовые — при блокаде симпатических или стимуляции парасимпатических нервов (отравление холиномиметиками, блокаторами каналов кальция, противоаритмическими средствами, клофелином,  $\beta$ -блокаторами и т. д.) и вызванные синоаурикулярной и атриовентрикулярной

блокадой. СМСВ возникает, если частота сердечных сокращений составляет менее 65–70% от возрастной нормы.

Терапию синусовых брадикардий осуществляют одно-двукратной инъекцией возрастных доз атропина (внутривенно или в мышцы дна полости рта). Это, как правило, быстро нормализует частоту сердечных сокращений. Более активного лечения требуют брадикардии, сопровождающие отравления хрононегативными ядами с холинопозитивным мускариновым или  $\beta$ -адренолитическим токсикосиндромами (яды некоторых мухоморов, фосфорорганические вещества,  $\beta$ -блокаторы, опиаты, барбитураты, антагонисты кальциевых каналов). В этих случаях дозу атропина увеличивают в 5–10 раз и добавляют микроструйно инфузию изадрина (изопротренола), дозу которого титруют до эффекта от первоначальной — 3–4 мкг/кг в мин.

Следует принимать во внимание, что поддерживающая фармакотерапия брадиаритмий при отравлениях мало эффективна, и, по возможности, ее дополняют временной трансвенозной эндокардиальной электрокардиостимуляцией.

*Тахикардии* при отравлениях имеют значение только тогда, когда приводят к СМСВ. Это характерно для ядов с антихолинергическим либо с симпатомиметическими токсикосиндромами (алкалоид белладонны, трициклические антидепрессанты, антигистаминные препараты, теофиллин, амфетамин и др.). В этих случаях после электрокардиографической дифференциальной диагностики при наджелудочковых тахисистолиях используют блокаторы кальциевых каналов (изоптин-верапамил) или  $\beta$ -блокаторы короткого действия (эсмолол, анаприлин-обзидан), другие  $\beta$ -блокаторы опасны из-за возможности остановки сердца; при желудочковых — препаратом выбора является лидокаин (1–1,5 мг/кг, а затем микроструйно 1 мг/кг/ч). При прогрессирующей недостаточности гемодинамики и развитии СМСВ методом выбора лечения, особенно при фибрилляции желудочков, как было упомянуто выше, является электрическая дефибрилляция (кардиоверсия).

Лечение *артериальной гипотензии* и поддержание артериального давления, обеспечивающего тканевую перфузию, проводят с позиций того, что при острых отравлениях эти расстройства, в большинстве случаев, обусловлены экзотоксическим шоком.

*Эндотоксический шок* проявляется при гиповолемии (гиповолемический шок — при сочетанных травме и отравлениях, отравлениях повреждающими и прижигающими ядами, дегидратации на фоне токсического гастроэнтерита); при СМСВ (кардиогенный шок — аритмии и гипосистолическая сердечная недостаточность при воздействии на миокард и его нервный аппарат  $\beta$ -блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, барбитуратов, опиатов, хинидина, пропофола); при снижении сосудистого тонуса и относительной гиповолемии (распределительный шок — токсическое влияние на то-

нус артериол или центральное угнетение сосудодвигательного центра на фоне отравления железом, колхицином, ТЦА,  $\beta$ -стимуляторами, гидралазином, нитритами, фенотиазидами либо при гипоксической коме). Следует отметить относительную устойчивость детей раннего возраста к сосудорасширяющим адрено- и ганглиолитическим воздействиям. Если ребенок на фоне отравления этими препаратами имеет артериальную гипотензию, у него всегда надо исключать сопутствующую гиповолемию.

### ***Последовательность лечебных мероприятий***

1. Обеспечить надежный доступ к венозному руслу (чрезкожное зондирование периферических вен, венесекция).
2. Начать активную инфузионную терапию:
  - натрийсодержащие кристаллоидные растворы (Рингера, Рингер-лактат, изотонический раствор натрия хлорида) — 40 мл/кг/ч или
  - средномолекулярные коллоидные кровезаменители (реополиглюкин) — 20 мл/кг/ч.
3. Мониторинг ЭКГ (особенно при отравлениях аритмогенными ядами) и контроль АД каждые 10–15 мин. Взять кровь для первичного исследования газов и показателей кислотно-основного состояния, уровня сахара и мочевины электролитов, общего белка плазмы. Назначить клинический анализ крови — количество эритроцитов, концентрация гемоглобина, гематокрит, содержание тромбоцитов, лейкоцитов и лейкоцитарная формула. При возможности провести токсикологический скрининг.
4. Если в первые 20–30 мин инфузионная терапия не дает положительного эффекта, то при наличии у больного адекватного самостоятельного дыхания или на фоне ИВЛ ему вводят гидрокарбонат натрия (дозу из расчета 200–250 мг/кг либо, при возможности, определяют ее с учетом дефицита оснований) и катетеризируют вторую вену (лучше подключичную или яремную — для получения возможности измерять центральное венозное давление, ЦВД).
5. В центральную вену начинают микроструйное введение инотропных и вазоактивных веществ быстрого действия — адреномиметиков — допамина (6–8 мг/кг/мин) и при неэффективности добутамина (5–10 мг/кг в минуту). При артериальных гипотензиях, обусловленных медикаментозной комой, препаратами выбора могут быть более селективные  $\alpha$ -адреномиметики (норадреналин — 2–8 мг/мин или мезатон — 5–20 мг/мин). Все вазоактивные лекарственные вещества



вводят в изотоническом растворе натрия хлорида на фоне продолжающейся инфузионной терапии. Их дозу титруют — увеличивают или уменьшают, добиваясь поддержания эффективного уровня артериального давления, контроль за которым продолжают осуществлять каждые 5–10 мин. Дозирование препаратов и их сочетание сугубо индивидуально у каждого больного.

6. Артериальная гипотензия ниже 70 мм рт. ст., не поддающаяся терапии в течение 30 мин, требует перевода больного на ИВЛ, даже если у него нет дыхательных расстройств.
7. При отсутствии в течение 2 ч эффекта от проводимого лечения необходимо продолжить инфузионную терапию в первоначальном темпе, ориентируясь на динамику ЦВД, повторно корректировать метаболический ацидоз. Если ЦВД выше 12 см вод. ст. и над легкими больного появились влажные хрипы, а для эффективности оксигенотерапии требуются повышающиеся концентрации кислорода, то на фоне снижения темпа внутривенных вливаний ребенку следует увеличить дозу инотропных препаратов с одновременным повышением положительного давления конца выдоха (ПДКВ) при ИВЛ.
8. Как только АД удастся поддержать выше 70 мм рт. ст., больному проводят активную детоксикацию.

После того, как проведено лечение аритмий с декомпенсацией кровообращения, артериальное давление у больного превышает 70 мм рт. ст. (на фоне инотропной поддержки или без нее), ему продолжают мероприятия по нормализации периферического кровотока, терапию ДВС и переходят к финальным лечебно-диагностическим мероприятиям периода первичной стабилизации — оценке тяжести неврологических расстройств.

### **3. Оценка тяжести неврологических расстройств**

Выяснение степени угнетения или возбуждения ЦНС — третья задача начального осмотра больного. Прежде всего необходимо выяснить, не являются ли неврологические расстройства маркерами степени тяжести недостаточности дыхания и кровообращения. На этапе стабилизации состояния оценка функции ЦНС важна для прогнозирования течения отравления, так как его окончательный исход тесно связан с продолжительностью неврологических нарушений. При острых отравлениях встречаются различные степени расстройств сознания — от сомнолентности до терминальной комы, причем по своей тяжести они могут прогрессировать.

Глубину расстройства сознания определяют по результатам оценки следующих неврологических функций: рефлекторной реакции на раздражение и боль, ширины зрачков и их реакции на свет, движения глазных яблок,

положения конечностей и их двигательной активности. Косвенным показателем глубоких неврологических расстройств является стойкое снижение температуры тела ребенка — гипотермия (табл. 272).

Таблица 272

### Соединения, отравления которыми сопровождаются гипотермией

Нарушение восприятия холода	Угнетение центра терморегуляции	Увеличение теплоотдачи	Угнетение углеводного обмена
Опиаты, этанол, седативно-гипнотические средства, окись углерода, средства, понижающие уровень сахара крови	Фенотиазины, общие анестетики, этанол, опиаты, окись углерода, барбитураты	$\alpha$ -Адреноблокаторы, фенотиазины, холиномиметики, $\beta$ -адреномиметики	Препараты, понижающие уровень глюкозы в крови

Для экстренной неврологической прогностической оценки больного в коматозном состоянии, особенно при диффузных поражениях инфекционного и токсико-метаболического происхождения, а также для выделения больных, нуждающихся в инвазивной терапии, полезна шкала ком Глазго [Rogers M. et al., 1990]. Данные, требующиеся для нее, всегда могут быть получены в неотложной ситуации медицинским персоналом, недостаточно квалифицированным в неврологии, но способным оценить витальные функции (табл. 273).

Таблица 273

### Шкала ком Глазго

Признаки	Реакция	Оценка
Движения глазных яблок	Никакой реакции	1
	На боль	2
	На слово	3
	Осознание	4
Словесная реакция	Никакой реакции	1
	Непонятные звуки	2
	Неосознанные слова	3
	Дезориентированная речь	4
	Ориентация в пространстве	5
Двигательные реакции и положение	Никакой реакции	1
	Децеребральная ригидность	2
	Декортикационная ригидность	3
	Чрезмерное разгибание	4
	Локализация боли	5
	Ответ на команды	6
Суммарная оценка		

Оценка по шкале Глазго менее 9 баллов подтверждает наличие очень тяжелого повреждения ЦНС и определяет необходимость обеспечения свободной проходимости дыхательных путей и ИВЛ. Эти больные имеют плохой прогноз и считаются потенциальными кандидатами для постоянного контроля внутричерепного давления и для мониторинга показателей гемодинамики. Дети с более высокой оценкой по шкале, в основном, выздоравливают.

*Судороги* — одно из наиболее частых проявлений тяжелых отравлений у детей. Обычно они обусловлены гипоксическим или токсическим повреждением центральной нервной системы и отеком-набуханием мозга. Также они могут быть результатом отравлений судорожными ядами. При отравлении судорожными ядами необходим дифференцированный подход к терапии, так как противосудорожные препараты могут усугублять действие принятого яда (табл. 274).

Таблица 274

### Возможные терапевтические сочетания для устранения судорог при острых отравлениях

Препарат	Яды	Доза	Побочные эффекты	Комментарий
Диазепам (седуксен)	Приоритет-ФОС, ХОС, этанол Неизвестная этиология судорог	0,3 мг/кг или 2,5 мг/мин	Угнетение дыхания Артериальная гипотензия	Усиление дыхательных расстройств на фоне барбитуратов
Гексенал, Люминал	Приоритет — опиаты, ксантины, антигистаминные препараты, антихолинергические средства. Судороги с ВЧГ*	5–10 мг/кг или 1 мг/кг/ч 10–20 мг/кг в/в 20 мин	Угнетение дыхания Артериальная гипотензия Брадиаритмии	Чрезмерная кумуляция при барбитуровой коме > 24 ч
Оксибутират натрия (γ-оксимасляная кислота, ГОМК)	Приоритет — нейрелептики, атропин Постгипоксические судороги	100–150 мг/кг медленно или 20 мг/кг/ч	При длительном применении гипокалиемия	—
Фенитоин		15–20 мг/кг	Артериальная гипотензия, брадиаритмии	Максимально допустимая скорость введения — 40 мг/мин
Магния сульфат	Атропин Коенанты Судороги с ВЧГ*	В/м 25% р-р В/в 6% р-р 50 мг/кг	Угнетение дыхания	В/в скорость — не более 1 мл в 1 мин
Миорелаксанты + ИВЛ	Стойкий судорожный синдром	—	«Косметическая» терапия не изменяет судорожную активность	Проводить на фоне противосудорожных средств

\* Внутричерепная гипертензия.

При судорогах всегда основное внимание должно быть уделено прежде всего диагностике и устранению дыхательной недостаточности и недостаточности кровообращения, так как, если есть признаки гипоксии, то она может быть не только причиной судорожной активности, но и ее следствием.

Если нет условий или необходимости в интубации трахеи и ИВЛ, то сразу после купирования судорог ребенку очищают дыхательные пути, начинают кислородотерапию и придают устойчивое положение на боку, что уменьшает вероятность регургитации. Судорожный пароксизм в этих случаях снимают препаратами, не вызывающими угнетение дыхания. Одновременно начинают меры по лечению отека мозга.

Таким образом, этап стабилизации состояния или первой врачебной помощи у детей при острых отравлениях тяжелой степени, как минимум, включает в себя следующую *последовательность лечебных мероприятий*:

- обеспечение адекватного газообмена и его поддержание (терапия и профилактика гипоксии и гиперкапнии) — восстановление свободной проходимости дыхательных путей, кислородотерапия, при необходимости — ИВЛ;
- обеспечение и поддержание эффективной гемодинамики — доступ к вене и экстренное лечение аритмий с СМСВ, ликвидация гиповолемии (инфузия кристаллоидных растворов со скоростью 40 мл/кг/ч), введение *ex juvantibus* 100 мг/кг 20% раствора глюкозы, коррекция декомпенсированного метаболического ацидоза (внутривенно растворы гидрокарбоната натрия), выбор инотропных и вазоактивных препаратов быстрого действия и титрование их доз;
- начало терапии отека-набухания мозга (ОНМ), внутричерепной гипертензии и профилактика синдрома вклинения мозга — ИВЛ в режиме гипервентиляции (либо 2 МОД, либо достижение  $p_a\text{CO}_2$  28–30 мм рт. ст., внутривенно 10% раствор альбумина (1г/кг) и 10% раствор маннитола (0,5 г/кг) или лазикс (1–2 мг/кг болюсно), дексазон (0,2–0,4 мг/кг и затем 0,1–0,2 мг/кг каждые 6 ч в течение двух суток). При ОНМ, осложненном судорогами, в течение 12–24 ч проведение барбитуровой комы (гексенал –5–8 мг/кг/ч);
- противосудорожная терапия;
- контроль баланса жидкости, почечного диуреза, осмолярности и электролитов крови и мочи, кислотно-основного состояния крови. Особое внимание следует уделять поддержанию нормальной температуры тела.

## Удаление невсосавшегося яда и выбор антидота

*Удаление невсосавшегося яда* — первый компонент терапии отравлений. Мероприятия по уменьшению абсорбции яда наиболее эффективны в первый час после его приема.

*Рвоту* следует вызвать как можно скорее, так как она является основой доврачебной помощи при острых отравлениях у детей. К ней следует также прибегать и при оказании медицинской помощи, особенно при отравлениях ягодами, грибами и крупными таблетками, поскольку при промывании желудка они могут не пройти через зонд. Наиболее просто стимулировать рвоту рефлекторным раздражением корня языка, но эффект достигают только у  $\frac{1}{3}$  детей раннего возраста. Рвоту можно вызвать, если дать ребенку 1–2 столовые ложки рапы — концентрированного раствора пищевой соли (2–4 чайных ложки на стакан теплой воды), при этом раздражение слизистой оболочки желудка приведет к спазму пилорического сфинктера и этим задержит поступление яда в кишечник. Как рвотное средство может быть использован порошок горчицы (1–2 чайные ложки на стакан теплой воды). Назначение рвотных средств или рефлекторный вызов рвоты противопоказаны при отравлении бензином, керосином, скипидаром, сильными кислотами или щелочами, фенолом, крезолом и другими веществами, повреждающими слизистые оболочки, из-за опасности перфорации стенок желудка и попадания рвотных масс, содержащих эти вещества, в дыхательные пути. Рвоту ни в коем случае нельзя вызывать у детей с расстройствами сознания из-за опасности аспирации и бронхопневмонии. Рвота опасна при отравлении кардиотоксическими хрононегативными ядами, так как усиливает тонус блуждающего нерва и брадикардию.

*Спонтанная или вызванная рвота не исключает необходимости последующего промывания желудка.*

*Промывание желудка* является обязательной составной частью первой врачебной помощи при приеме яда внутрь. Практически можно считать, что при острых отравлениях противопоказаний к этой манипуляции не существует. Ее следует временно отложить у детей с судорожным синдромом, декомпенсированной недостаточностью кровообращения и дыхания до момента стабилизации состояния ребенка. Если больной в коме, ему перед промыванием желудка необходимо предварительно интубировать трахею (после инъекции атропина, если к нему нет противопоказаний).

При отравлениях ядами, прижигающими или повреждающими слизистую оболочку желудка или пищевода, промывание желудка возможно только в ранние сроки после приема яда (первые десятки минут) из-за опасности перфорации зондом измененной стенки этих органов. При отравлениях ядами, снижающими тонус гладких мышц (барбитураты), промывание желудка следует делать в первые 2–3 ч после приема яда. В более

поздние сроки лучше проводить только отсасывание желудочного содержимого. Следует помнить, что через 4–6 ч у таких больных происходит расслабление кардиального и пилорического жомов, что способствует регургитации. В ряде случаев необходимо производить повторные промывания желудка с интервалами 2–3 ч. Такая необходимость возникает по следующим причинам:

- 1) некоторые препараты, используемые для инактивации яда в желудке, обладают временным антитоксическим действием (танин), поэтому их надо своевременно удалять и заменять другими веществами;
- 2) если яд был в таблетках, то их остатки могут находиться в складках слизистой оболочки желудка еще 24–48 ч, постепенно растворяясь;
- 3) некоторые яды (алкалоиды, слабые основания) из кровеносного русла могут вновь поступать в желудок, задерживаться в нем на некоторое время, а затем повторно всасываться.

Поэтому при отравлениях анальгином, бутадиионом, ФОС, резерпином, никотином, морфином, кодеином производят повторные промывания желудка. У отравленных анальгином и бутадиионом для этой цели применяют слабые растворы лимонной или соляной кислоты, что способствует диссоциации яда и этим задерживает его всасывание из желудка.

При всех отравлениях предпочтительно орогастральное зондирование из-за возможности использовать толстый зонд, положение которого необходимо часто менять. Глубину его введения определяют по расстоянию от края зубов до мечевидного отростка грудины.

Количество жидкости, необходимой для промывания желудка, зависит от возраста больного, характера и дозы отравляющего вещества. Обычно промывают до чистых промывных вод порциями по 30–50 мл, но желательно, чтобы общий объем не превышал 3 л. В раннем возрасте надо тщательно учитывать соотношение между количеством жидкости, взятой для промывания желудка ребенка, и объемом полученных обратно вод. Объем, задержавшийся в желудке больного, не должен превышать 150–200 мл, в противном случае возникает опасность водного отравления.

Для промывания желудка обычно используют водопроводную воду либо раствор Рингера (предпочтительно для детей до 3 лет) со слабым (0,1%) раствором перманганата калия. Чистая вода чаще всего является жидкостью выбора.

По окончании промывания желудка для адсорбции оставшегося в нем яда необходимо ввести через зонд *энтеросорбент* — чаще всего активированный уголь (АУ). Назначение АУ следует считать оправданным, поскольку применение рвотных средств и промывание желудка не гарантируют полную эвакуацию содержащегося в желудочно-кишечном тракте

яда. В настоящее время в Европейских странах активированный уголь и его разновидности являются основным средством оказания первой помощи при острых отравлениях. Энтеросорбцию проводят в сочетании с промыванием желудка и хирургическими методами детоксикации. Активированный уголь связывает соединения с молекулярной массой от 100 до 1000 дальтон. К ним относятся многие лекарственные препараты и токсины, поэтому сформировалось мнение, что назначение АУ (или иного адсорбента) следует проводить при всех, без исключения, отравлениях. При большинстве интоксикаций используют многократное назначение АУ (в виде энтеросорбции). При отравлении быстро всасывающимися ядами уголь следует назначить как можно скорее. Например, при отравлениях барбитуратами средней длительности действия (барбамил, этаминал натрия) прием угля в течение первых 30 мин обеспечивает хороший терапевтический эффект. Назначение его через 1 ч уже мало эффективно. При отравлениях медленно всасывающимися ядами (люминал) прием угля дает гораздо лучший результат. Особо следует подчеркнуть важность повторных назначений активированного угля для прерывания циркуляции ядов, особенно при отравлении препаратами, которые совершают энтерогепатический и особенно энтеро-энтеральный циклы (имизин, амитриптилин, гликозиды наперстянки и др.).

Однако есть соединения, которые АУ не связывает вовсе (ряд металлов, например, свинец, литий, бор; некоторые токсические соединения, например, борная кислота, малатион, ДДТ, сульфат железа, цианиды, крепкие кислоты и этанол; лекарственные препараты, например, тобрамицин).

В нашей стране применяют сорбенты различных марок. Основными представителями энтеросорбентов, разрешенных к клиническому применению, являются карболен, актилен, полифепан и паста лигносорб. Два последних соединения — полимеры гидролизованного лигнина, которые, наряду с развитой внутренней структурой, имеют поверхность, содержащую функциональные группы, обеспечивающие высокие сорбционные свойства.

*Дозы энтеросорбентов.* АУ назначают из расчета 1 г/кг массы. Таким образом, доза для детей 3–16 лет составляет 25–50 г, для взрослых — 50–100 г. Суточная доза лигнинсодержащих препаратов составляет 0,1–0,5 г/кг массы. Считают, что в среднем объем сорбента должен в 10 раз превышать объем принятого яда. Обычно необходимую дозу энтеросорбента размешивают в 200 мл воды (в среднем в соотношении 1 : 4) и вводят через зонд или дают выпить. АУ или иной сорбент может быть назначен однократно или многократно (энтеросорбция).

Осложнения энтеросорбции проявляются в виде: динамической либо механической непроходимости кишечника, требующей хирургического

вмешательства; регургитации энтеросорбента в легкие у больных, находящихся в состоянии сомнолентности, сопора или комы. Их профилактика сводится к усилению моторики кишечника (назначить метоклопрамид или мотилиум) и предотвращению рвоты (назначить ондансетрон или китрил). Относительная простота и дешевизна, быстрое наступление эффекта на фоне высокого системного клиренса яда при энтеросорбции обеспечили ее преимущества перед другими методами детоксикации.

### **Антидоты и антагонисты**

Специфические антидоты есть всего для нескольких токсикантов, и они различны по механизмам действия. Даже если антидот существует, его использование зависит от клинического состояния больного, лабораторных данных (рН плазмы,  $P_aO_2$ ,  $PaCO_2$ , концентрации ионов в сыворотке крови и пр.) и факторов, определяющих фармакологическое действие токсина (время экспозиции яда, его токсикодинамика, принятая доза и т. д.). Следует отметить, что назначение антидотов является далеко не безопасным мероприятием. Однако понятно желание врача назначить фармакологически активное средство, приводящее к обратному развитию токсического эффекта. Некоторые антидоты вызывают серьезные побочные реакции, поэтому риск их назначения должен быть сопоставлен с вероятной пользой. Время полужизни многих из них меньше, чем токсина (например, опиаты и налоксон), поэтому после периода первоначального улучшения может наступить повторное ухудшение состояния (синдром отмены). Следовательно, после применения антидота необходимо продолжать наблюдение за больным. Тем не менее, разработка представлений о медиаторных токсикосиндромах позволяет значительно расширить группу антидотов за счет включения в нее фармакологических антагонистов токсических веществ. Многие токсические соединения являются синаптотропными ядами, которые взаимодействуют не только с различными внутрисинаптическими образованиями, но и с различными синаптическими системами организма. Пресинаптическая и постсинаптическая мембраны представляют собой рецепторное поле, на которые можно воздействовать фармакологическим антагонистом токсиканта.

Препараты-антагонисты часто называют функциональными или фармакологическими антагонистами. Среди них различают антагонисты обратимые, которые со временем диссоциируют и освобождают рецептор, и необратимые, которые формируют стабильные комплексы с рецептором или диссоциируют очень медленно.

В табл. 275 представлена краткая характеристика наиболее широко применяемых в настоящее время антидотов и фармакологических антагонистов.



Таблица 275

## Противоядия

Токсическое вещество	Антидот	Доза	Применение, осложнения	Примечания
1	2	3	4	5
Метгемоглобинообразователи	Метиленовый синий	1–2 мг/кг 1% раствор медленно	Тошнота, рвота, боли (в груди, животе), головокружение, цианоз, угнетение сознания, гемолиз	Противопоказан при цианидах, если проведено лечение нитритом натрия
Цианиды	Натрия нитрит, натрия тиосульфат	Натрия нитрит 1–2% раствор – 10–20 мл. Натрия тиосульфат 30% раствор до 50 мл на введение	Снижение артериального давления и образование метгемоглобина	–
Металлы, металлоиды	Хелатообразователи 1 CaNa <sub>2</sub> ЭДТА	1–1,5 г/м <sup>2</sup> 0,5% раствора, в/в, капельно	Повреждение канальцев почек, ВЧД	Отравления: свинцом, кадмием, медью, цинком
	Десферал	15 мг/кг в час, в вену не более 80–90 мг/кг в первые 8 ч	Быстрое введение – эритема, уртикарная сыпь и артериальная гипотензия	Для иона Fe <sub>3</sub> . В желудке создают щелочную среду с NaHCO <sub>3</sub> (до pH > 5) для перевода Fe <sub>2</sub> в Fe <sub>3</sub>
	D-пеницилламин	Внутрь: до 5 лет – 150 мг, от 5 до 10 лет – 300 мг, более 10 лет по 420 мг два раза в день. 5–6 дней	Протеинурия, сыпь, угнетение костного мозга, почечная и печеночная недостаточность, синдром Гудпасчера	Лечение отравлений медью, свинцом, висмутом и мышьяком. Угнетает активность пиридоксальфосфатной системы, поэтому вводят пиридоксин
	Унитиол	В/в, в/м – 0,05 г на 10 кг массы тела больного	Увеличение артериального давления	Тяжелые металлы, связанные тиаловыми ферментами
Токсические продукты обмена – «летальный синтез»	Этанол	В/в 5% р-р, насыщающая доза – 15 мл/кг; поддерживающая – 2–3 мл/кг	В/в – концентрация менее 10%. Могут развиваться постуральные реакции. При назначении внутрь – рвота, гастрит	Блокирует биотрансформацию: метанола в муравьиную кислоту и формальдегид, этиленгликоля – в гликолевую, глиоксильную и шавелевую кислоты
Парацетамол	Ацетилцистеин	Внутрь – 10% раствор (1,4 мл/кг) или 20% (0,7 мл/кг) Поддержание – 70 мг/кг г 6 раз, 4–5 дней	Внутрь – тошнота, рвота; в/в – могут быть артериальная гипотензия и чувство жара	Предотвращает образование гепатотоксических метаболитов парацетамола, четыреххлористого углерода и хлороформа
		В/в в 5% глюкозе: насыщение – 140 мг/кг. Поддержание – 50 мг/кг/ 4 ч	Максимально эффективен 8–12 ч после отравления, через 16 ч не эффективен. АУ не показан	–

1	2	3	4	5
Бензодиазепины, «бензодиазепиновая» кома	Флюмазенил (анексат)	Начинают с 0,05 до 0,1 мг/кг. Суточные дозы от 1 до 10 мг	Иногда тошнота, рвота, тремор, головокружение, возбуждение, тревога. После окончания действия – рецидив комы	На фоне бензодиазепинов действие Флюмазенила развивается через 1–2 мин и продолжается в течение 2–5 ч
Отравление адренергическими средствами (амитриптилином, эфедрином)	Аминостигмин	0,01–0,02 мг/кг; 1 мг в/м через 7 ч (легкая степень «антихолинергического» синдрома); 1 мг в/в + 1 мг в/м через 7 ч (средняя степень тяжести); 2 мг в/в + 2 мг в/м (тяжелая степень)	Действие контролируют по изменению ЧСС, АД и длительности QRS (не более 0,12 мм). А. комбинируют с реланиумом при отравлении димедролом	Антихолинэстеразный препарат с выраженной мускариновой активностью, липофильный, длительного действия
Фармакологические и функциональные антагонисты				
Отравления ФОС и ядами с холинопозитивным действием (барбитураты, сердечные гликозиды, резерпин)	Атропин	ФОС – 0,015 мг/кг каждые 15 мин Кардиотоксические яды: 0,001–0,005 мг/кг в/в	Выраженная сухость слизистых оболочек, дисфагия, ателектазы легких, «атропиновый делирий»	–
Клофелин	Метоклопрамид (реглан, церукал)	Насыщение 0,5 мг/кг; поддержание 0,25 мг/кг за 4–5 ч	Экстрапирамидные явления при больших дозах	Антагонист дофаминовых рецепторов
Отравление опиатами с угнетением ЦНС и депрессией дыхания	Налоксон, нарканти	по 0,4–0,8 мг/ч в 5% растворе глюкозы	При быстром введении – гипертензия, тахикардия, аритмия, отек легких	Антагонист $\mu$ , $\kappa$ и $\sigma$ опиатергических рецепторов
$\beta$ -блокаторы	Глюкагон	Насыщение – 0,15 мг/кг, поддержание 0,005–0,1 мг/кг/ч	Гипергликемия, тошнота, рвота	Увеличивает внутриклеточное содержание цАМФ не адренергическим путем
Гидразиновые производные (изониазид, грибы рода <i>gyrometrin</i> )	Пиридоксин (вит. В <sub>6</sub> )	1 г пиридоксина на 1 г гидразина (70 до 357 мг/кг). Этиленгликоль: по 50 мг каждые 6 ч до устранения ацидоза	Показания к назначению пиридоксина – судорожный синдром	Дополнительная терапия отравлений этиленгликолем

Примечание: CaNa<sub>2</sub>ЭДТА – кальцийдинатриевая соль этилендиаминтетраацетата.

### Удаление всосавшегося яда

В настоящее время при лечении острых отравлений у детей, помимо антидотной терапии, получили распространение следующие методы активной детоксикации.

#### 1. Методы стимуляции естественных процессов очищения организма

- форсированный диурез;
- водно-электролитная нагрузка с гемодилюцией плазмозамещающими препаратами (гемодез);
- осмотический диурез;
- салуретический диурез;
- кислотный диурез;
- гипербарическая оксигенация (окись углерода, цианиды).

## ***II. Методы искусственной физико-химической детоксикации***

### **1. Аферетические (разделение крови на фракции):**

- гемаферез — замещение крови (метгемоглобинообразователи);
- плазмаферез.

### **2. Диализные, фильтрационные и сорбционные методы:**

- экстракорпоральные методы;
- гемо (плазмо-, лимфо-)диализ;
- гемодиафильтрация;
- гемо (плазмо-, лимфо-)сорбция;
- ультрафильтрация;
- биосорбция (ксеноперфузия селезенки, клеток печени);
- интракорпоральные методы;
- перитонеальный диализ;
- кишечный диализ;
- энтеросорбция.

Чем раньше от момента приема токсического вещества начато лечение, тем более показано применение методов стимуляции функции естественных путей элиминации (желудочно-кишечного тракта, почек). При выраженных клинических проявлениях отравления после проведения мероприятий по стабилизации состояния больного обычно в комплекс терапии включают методы искусственной детоксикации.

Физико-химические свойства токсиканта, особенности его фармакокинетики и степень расстройства функциональных систем организма пострадавшего, а также профессиональная умелость и техническая оснащенность медицинского персонала определяют, какой из способов афереза, диализа, сорбции или их комбинации показаны данному больному.

### Стимуляция выведения яда и его метаболитов почками

Значительное число токсических веществ и их метаболитов элиминируются из организма почками. Этот путь элиминации можно существенно ускорить сочетанным применением инфузионной терапии и диуретиков.

*Методы инфузионной терапии:*

1. Форсирование диуреза за счет дополнительной водно-электролитной нагрузки (через рот или парентерально).
2. Усиление выведения токсина путем регуляции рН крови и мочи с учетом рК яда (щелочной или кислотный диурез).
3. Снижение фракции свободного токсина в крови за счет его адсорбции коллоидными кровезаменителями — гемодилувантами и последующего усиленного выведения с мочой.
4. Форсирование диуреза за счет назначения диуретиков (осмотических или салуретиков).

Выбор метода форсирования диуреза зависит от тяжести состояния пострадавшего и характера принятого яда. Если ребенок в сознании и способен пить, то ему на 6 ч назначают полиионный раствор, например, Оралит или Регидрон в объеме, соответствующем  $\frac{1}{2}$  возрастных потребностей в воде (табл. 276).

Таблица 276

#### Суточные потребности в воде у детей старше 1 мес

Масса тела в кг	Водная нагрузка	
	мл/сут	мл/кг/ч
до 10	100 мл/кг	40–50
11–20	1000 + 50(n–10) мл	50–65
> 20	1500 + 20(n–20) мл	65–80

*Примечание:* n — масса тела ребенка в кг.

При повторной рвоте или наличии клинических признаков нарушения витальных функций лечение начинают с инфузионной терапии, включающей гемодилуцию низкомолекулярными коллоидными синтетическими кровезаменителями (гемодез — 10 мл/кг). Внутривенное введение глюкозо-солевых растворов осуществляют в течение 4–6 ч со скоростью 15 мл/кг/ч. Наиболее эффективна эта методика при отравлениях ядами с первичной биотрансформацией в печени (тубазид, борная кислота), водорастворимых или образующих водорастворимый метаболит (обзидан). В зависимости от рК принятого яда инфузионную терапию проводят с добавлением

ощелачивающих или подкисляющих растворов. При отравлениях барбитуратами, трициклическими антидепрессантами, салицилатами, уксусной эссенцией в инфузионную программу включают 2–4% растворы натрия гидрокарбоната от 200 до 600 мг/кг в сутки; при отравлениях ФОС, стрихнином, фенотиазидами — 2 г аскорбиновой кислоты (1–5% раствор). Окончательно дозировку этих добавок контролируют по измерению рН мочи. При щелочном диурезе пределы рН = 7,5–8,0; при кислотном — менее 6,5.

При осложненных и тяжелых степенях острых отравлений больному для усиления диуреза дополнительно с водной нагрузкой и регуляцией рН мочи назначают мочегонные средства. В этих случаях период форсированного диуреза делят на 2 этапа. Задача первого из них — ликвидировать сопутствующую дегидратацию (например, при отравлениях салицилатами) и исключить олигурическую стадию острой почечной недостаточности (отравления гемолитическими ядами и др.). Цель второго этапа — непосредственное проведение активного форсированного диуреза.

Терапию начинают с обеспечения доступа к сосудистому руслу ребенка. В подобной ситуации предпочтение следует отдать чрезкожному зондированию центральных вен (подключичной или яремной) с тем, чтобы иметь возможность длительной и, при необходимости, быстрой внутривенной инфузии больших объемов жидкости под контролем центрального венозного давления. Одновременно больному в мочево́й пузырь помещают постоянный катетер. Затем в течение двух часов проводят внутривенную водную нагрузку из расчета 15–20 мл/кг/ч инфузионной смесью из синтетических низкомолекулярных кровезаменителей и глюкозо-солевых растворов. По характеру реакции больного на нее на основе клинико-лабораторных данных оценивают, ликвидирована ли исходная дегидратация и какова функция почек ребенка.

При отсутствии у ребенка клинико-лабораторных признаков почечной недостаточности с третьего часа лечения переходят к следующему этапу форсированного диуреза. Начинают применять диуретики, переходят на режим щелочной или кислотной нагрузки, назначают внутривенно калий-содержащие препараты (1,5–2 мл 7,5% раствора KCl, то есть 1,5–2 экв  $K^+$  на 100 мл инфузионной среды), резко увеличивают количество внутривенно вводимой жидкости (в 2–3 раза в сравнении с возрастными потребностями — см. табл. 276).

Стимуляцию диуреза осуществляют осмотическими (маннитол, сорбитол) или салуретическими (лазикс) мочегонными средствами. Чем меньше возраст пострадавшего, чем более выражены у него декомпенсации кровообращения и дыхания, тем больше следует отдавать предпочтение лазиксу (одномоментная доза внутривенно — 1–3 мг/кг). При отеке мозга положи-

тельный эффект оказывают осмотические диуретики, которые вводят в виде концентрированных (10–15%) растворов со скоростью 2–3 мл/мин в дозе 0,5–1 г сухого вещества на 1 кг массы тела. Полезно их сочетать с реополиглюкином (реоглюманом) или с 5% раствором альбумина.

В каждом конкретном случае необходимый объем водной нагрузки регулируют в соответствии с характером диуретической реакции с тем, чтобы на фоне усиленного диуреза суточный баланс жидкости не выходил за пределы — 1,5–2% массы тела больного. Контроль за лечением методом форсированного диуреза осуществляют по динамике почного диуреза, относительной плотности или осмотической концентрации мочи и ее рН. Часовой диурез до выхода пострадавшего из состояния интоксикации должен превышать возрастную норму в 2–3 раза, реакция мочи в зависимости от рН яда должна быть щелочной или кислой, а относительная плотность ниже 1,008.

Показанием к повторному назначению диуретиков служат снижение часового диуреза до нормы на фоне сохраняющейся симптоматики интоксикации или (при применении осмотически активных препаратов) относительная плотность мочи ниже 1,018.

Наиболее частыми осложнениями форсированного диуреза являются гипергидратация и дизэлектролитемия.

### **Активная экстракорпоральная детоксикация**

*Абсолютные показания к экстракорпоральной детоксикации при отравлениях:*

1. Трудно поддающаяся терапии интоксикация с расстройством витальных функций, особенно с арефлексией, при отсутствии декомпенсации центральной гемодинамики.
2. Осложнения соматогенного периода (гипергидратация, застойная сердечная недостаточность — ЗСН, отек мозга, стойкий парез кишечника).

При отравлениях ядами, угнетающими ЦНС.

3. Признаки тяжелой интоксикации: кома дольше 48 ч с почечной и печеночной недостаточностью и/или нулевая линия на ЭЭГ.

*Относительные показания к экстракорпоральной детоксикации при острых отравлениях:*

1. Прием потенциально летальной дозы препарата с его высокой биоусвояемостью.
2. Потенциально летальный уровень яда в сыворотке крови.

3. Отравление веществом, биотрансформация которого приводит к образованию токсических метаболитов (летальный синтез).
4. Неэффективность традиционной терапии.
5. Присоединение потенциально опасных осложнений.
6. Сочетанные отравления препаратами с синергидным механизмом действия (например, барбитураты, алкоголь, седативные средства, транквилизаторы).
7. Наличие предшествующих заболеваний, тяжесть которых может возрасти при отравлении.

*Факторы, влияющие на эффективность методов физико-химической детоксикации:*

1. Состояние больного. Степень декомпенсации центральной гемодинамики и возможность поддержания эффективного перфузионного кровотока (систолическое АД выше 60 мм рт. ст.).
2. Наличие клинических признаков расстройств гемостаза и их характер: например, гипокоагуляция, как фактор риска кровотечения на фоне гепаринизации или использования других антикоагулянтов, необходимых для поддержания искусственного кровообращения.
3. Возможность доступа к сосудистому руслу ребенка для обеспечения экстракорпорального кровотока в объеме более 20–40 мл/мин.

*Особенности токсического вещества:*

- *характеристика яда:* наличие свободных активных групп радикалов, аффинность к сорбенту, конфигурация и размер молекулы вещества, связь с белками и гидрофильность;
- *фармакокинетика яда, улучшающая адсорбцию:* медленное распределение, малый объем распределения;
- *характеристика адсорбента и мембраны:* наличие на поверхности активных функциональных групп, развитая пористая структура, конфигурация пор, аффинность к яду, структура поверхности, покрытие поверхности;
- *параметры процедуры:* большее поглощение при низкой скорости экстракорпорального кровотока и большом суммарном объеме перфузии (4–6 ОЦК), рН крови, ее температура и вязкость.

Методы афереза в большей степени эффективны при отравлениях токсическими веществами, хорошо растворимыми в липидах, имеющими высокий процент связи с белками плазмы крови и замедленное распределение: дифенин, дигоксин, тобрамицин; препараты с летальным синтезом —

тубазид (переход в изониозиды). Отравления  $\beta$ -блокаторами, такими как: обзидан, тимолол — требуют интенсивного плазмообмена (в сутки не менее 3 ОЦП больного). Заменную трансфузию крови, как метод гемафереза при острых отравлениях, в настоящее время применяют редко. Одним из немногих показаний к ее использованию осталось лечение интоксикаций метгемоглибинообразователями.

Редко при острых отравлениях целесообразно сочетать различные методы экстракорпоральной детоксикации одновременно либо менять их в процессе лечения. Так, при отравлениях ФОС показано максимально раннее применение сорбционных методов с последующим присоединением плазмафереза. Аналогичной тактики следует придерживаться при терапии острых отравлений препаратами железа.

### **Осложнения методов искусственной физико-химической детоксикации**

*Осложнения сосудистого доступа:* повреждение, воспаление кровеносного сосуда, экстравазация.

*Осложнения экстракорпоральной циркуляции:* нарушение притока и оттока крови, повреждение или разгерметизация экстракорпорального контура, артериальная гипотензия, ознобы.

*Осложнения искусственной гипокоагуляции:* кровотечения и тромбоз.

*Специфические осложнения метода детоксикации:*

*Гемодиализа* — дизэлектролитемия, синдром отдачи, анафилактический шок;

*Перитонеального диализа* — перитонит;

*Гемосорбции:* тромбоцитопения, лейкопения, снижение уровня Са, К, глюкозы; синдром отдачи — для яда;

*Аферез* — аллергические и анафилактические реакции.



## ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

---

**Иммунитет** — способ обеспечения и поддержания антигенного гомеостаза. Антигенное постоянство внутренней среды, то есть присутствие в организме лишь «своего», необходимо для регуляции функции собственных клеток (чужое «ускользает» от контроля). Иммунологическое реагирование — часть иммунонейроэндокринного уровня ауторегуляции организма в целом. Уничтожение «чужого» как в виде инфекционного агента и его продуктов, так и в виде аллогенных клеток (перелитой крови, трансплантата); собственных клеток, пораженных вирусами или измененных под влиянием химических; физических факторов и соматических мутаций, является необходимым условием обеспечения антигенного гомеостаза и репродукции. К аутологичным белкам в норме должна поддерживаться аутоотолерантность.

Обеспечение постоянства «своего» предполагает, прежде всего, наличие механизмов его распознавания, то есть «самораспознавания», объектом которого служат молекулы главного комплекса гистосовместимости (ГКГ, МНС — Major histocompatibility complex или HLA — Human leukocyte antigen) на клетках. Формирование механизма самораспознавания происходит антенатально в тимусе (см. ниже) и состоит в отборе (селекции) клонов Т лимфоцитов, способных к взаимодействию с собственными клетками через HLA-контакты (подробнее о функциях HLA-системы см. ниже). Уничтожению в тимусе подлежат клоны как неспособные к такому взаимодействию, так и те, которые очень прочно связываются с собственными HLA-молекулами (высокоаффинные).

Схема иммунного ответа представлена на рис. 155.

Различают *врожденный* иммунитет и *приобретенный* (адаптивный) иммунитет. **Врожденный иммунитет** обеспечивают защитные механизмы физиологических барьеров кожи и слизистых оболочек, включающие лимфоидную ткань слизистых (ЛТС) оболочек, тучные клетки, мигрирующие из крови тромбоциты, лейкоциты, в частности эозинофилы, и все растворимые медиаторы воспаления. Натуральные (естественные) киллеры (НК/НК — Natural killer cells) обеспечивают неспецифический цитолиз клеток, инфицированных вирусами, и опухолевых клеток. Лизис «своих» нормальных клеток тормозится вследствие контакта («узнавания») рецепторов НК с одной из молекул ГКГ I класса на аутологичных клетках.

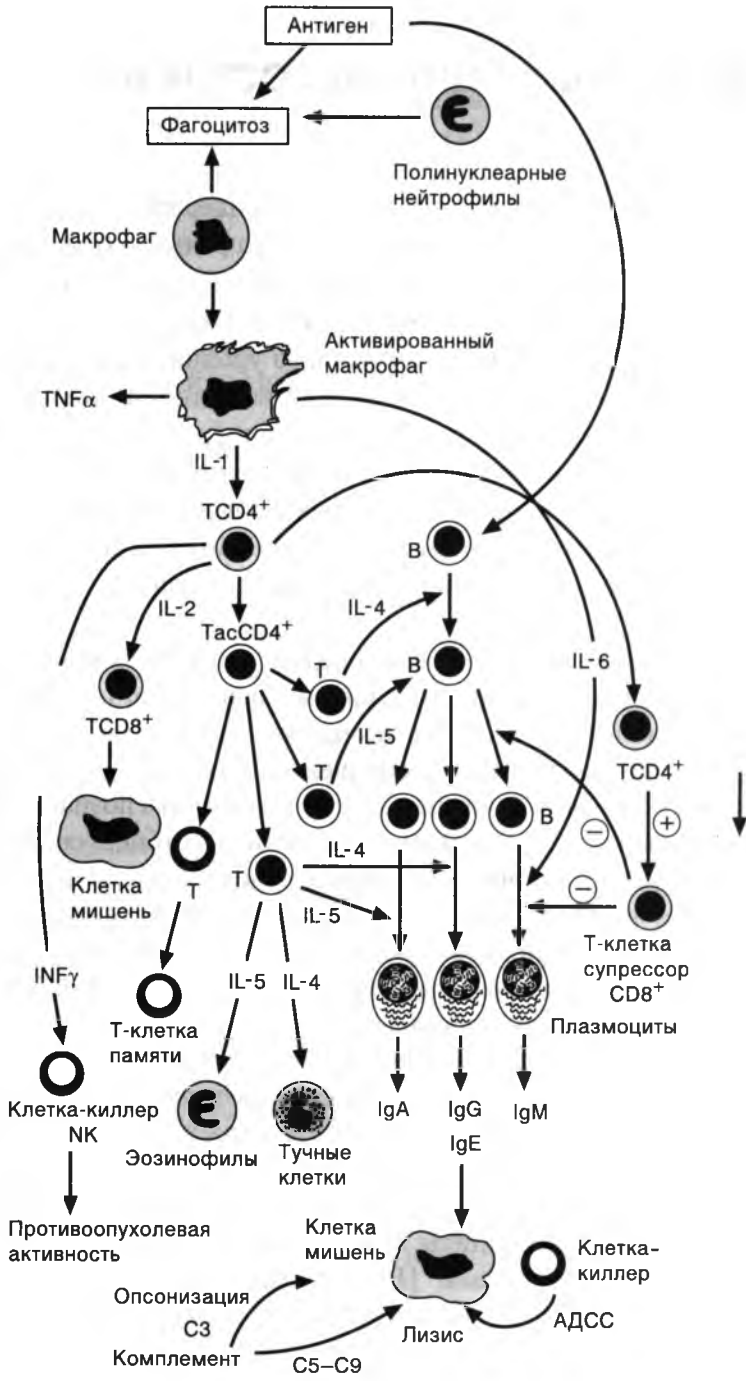


Рис. 155. Схема иммунного ответа.

Неспецифические (и специфические) IgE участвуют в регуляции и взаимодействии тучных клеток, эозинофилов и тромбоцитов, благодаря наличию общего для этих клеток и данного класса иммуноглобулинов рецептора. Естественные (неиммунные) антитела (IgM класса), продуцируемые отдельной субпопуляцией В-клеток [B-1 (CD5+)], а также, возможно, часть  $T\gamma/\delta$  — цитотоксическими лимфоцитами, которые также следует отнести к факторам врожденного иммунитета. Необходимо отметить участие в неспецифической противоинойфекционной защите интерферонов (ИФ) и факторов некроза опухоли (ФНО), продукция которых может непосредственно индуцироваться вирусами или липополисахаридами грамотрицательных бактерий. ИФ- $\alpha$  продуцируется макрофагами, ИФ- $\beta$  — фибробластами, а ИФ- $\gamma$  — Т-хелперами (Th1). Вместе с фагоцитами и системой комплемента перечисленные факторы составляют первую линию защиты от инфекций. Врожденный иммунитет не обладает специфичностью и «памятью».

Моноциты и полиморфноядерные гранулоциты являются «профессиональными» фагоцитами, захватывающими и устраняющими корпускулярные антигены. Бактерицидность фагоцитов обусловлена лизосомальными ферментами, лизоцимом, лактоферрином, катионными белками, а также антибиотическими белками — дефензинами. Дыхательный взрыв в активированном фагоците ведет к образованию токсичных метаболитов кислорода.

Недостаточность хемотаксиса, адгезии, или дефект бактерицидных факторов фагоцитов проявляется тяжелыми рецидивирующими инфекциями. С другой стороны, активация нейтрофилов иммунными комплексами через  $Fc\gamma R$ , вызывая экзоцитоз содержимого гранул, приводит к повреждению ткани. Это основа патогенеза воспаления при болезнях иммунных комплексов. Дегрануляция тучных клеток и привлеченных ими эозинофилов составляют основу противогельминтного иммунитета.

Система комплемента включает более 25 сывороточных белков, общая функция которых — регуляция воспаления. Активация комплемента — каскадный процесс частичного протеолиза, в результате которого образуются пептиды, вызывающие спектр эффектов: опсонизацию микроорганизмов, хемотаксис, освобождение медиаторов из тучных клеток (C5a- и C3a-анафилатоксины), лизис микроорганизмов и инфицированных клеток, специфическое расщепление иммунных комплексов, активацию В-лимфоцитов.

Альтернативный путь активации комплемента — механизм врожденного иммунитета, а классический путь, индуцируемый антителами, принимает участие в реакциях специфического приобретенного иммунитета. Бла-

годаря присутствию на собственных нормальных клетках регуляторных молекул (CD59), подавляющих активацию комплемента, обеспечивается защита «своего» от «не своего».

В случае генерализованной активации (при сепсисе), при аутоиммунных реакциях в тканях, в очаге некроза (при инфаркте) система комплемента вызывает патогенный эффект. Недостаточность системы комплемента может влиять на элиминацию ЦИК, воспаление, фагоцитоз и бактериолиз. В частности, дефицит C3 и его рецептора сопровождается гнойными инфекциями вследствие дефекта опсонизации. Недостаточность компонентов мембран-атакующего комплекса ассоциируется с высокой восприимчивостью к заражению *Neisseria meningitidis*. Наследственный дефицит ингибитора C1 сопровождается периодическим развитием ангионевротического отека.

Развитие отека опосредовано брадикинином и пептидом кинин-С2, вследствие неингибируемой активации не только системы комплемента, но и связанных с ним трех плазменных каскадных протеолитических систем: кининовой, тромбиновой и фибринолитической.

Ведущую роль в реакциях *приобретенного иммунитета* играют лимфоциты: Т-клетки и В-клетки, благодаря наличию на их мембранах рецепторов, способных распознавать (специфически связывать) антиген (АГ<sup>1</sup>). Антитела представляют собой растворимую форму антигенсвязывающих В-клеточных рецепторов. Специфическая защита от внеклеточных инфекционных агентов и их токсинов осуществляется при участии АГ, а внутриклеточных — при участии Т-лимфоцитов. Специфический иммунитет включает также неспецифический элемент: участие молекул адгезии, цитокинов, вторичных внутриклеточных посредников, комплемента, а также вовлечение различных клеток крови и соединительной ткани в регуляцию и реализацию эффекта. Таким образом, механизмы врожденного и приобретенного иммунитета тесно переплетены. Специфический иммунный ответ характеризуется формированием клеток «памяти».

**CD-классификация.** Все клетки-участники неспецифического и специфического иммунного ответа несут поверхностные молекулы, которые можно идентифицировать с помощью моноклональных АГ. Эти молекулы сведены в единую CD-классификацию кластеров дифференцировки (CD-Cluster of differentiation). CD-молекулы могут служить *маркерами популяций* клеток (например, CD3 имеется на всех Т-лимфоцитах); *субпопуляций* (CD4-хелперов; CD8-киллеров/супрессоров; CD56 — НК-клеток); маркерами *активации* (CD25) (табл. 277).

<sup>1</sup> В роли АГ могут выступать также гормоны, биологически-активные вещества (БАВ), их рецепторы молекулы адгезии, HLA-молекулы и различные фрагменты иммуноглобулинов (табл. 278).

Таблица 277

**Основные кластеры дифференцировки (CD молекулы)\***

Номер CD	Локализация	Функция
CD2	T- и NK-клетки	Молекула адгезии, лиганд функционального АГ лимфоцитов и CD58; рецептор к эритроцитам барана
CD3	T-клетки	В комплексе с TCR участвуют в распознавании АГ
CD4	T-хелперы	Корецептор МНС -II кл., рец. для ВИЧ
CD5	T-зрелые	Лиганд CD72 на B-лимфоцитах
CD8	T-цитотоксические / супрессоры	Корецептор МНС – I класса
CD11a	Большинство лимфоидных и миелоидных клеток	Молекула адгезии, (α-цепь LFA-1 интегрина) взаимодействует с ICAM** -1 / CD54
CD11b	Гранулоциты, моноциты, NK	Интегрин, фагоцитоз опсонизированных частиц
CD11c	Моноциты, гранулоциты, NK	gp. 150, 95; интегрин, рецептор iC3b
CD16	Активированные МФ, нейтрофилы	FcRg III для IgG <sub>1</sub> и IgG <sub>3</sub> фагоцитоз
CD32	Неактивированные МФ, гранулоциты, тромбоциты, B-лимфоциты, эндотелий, клетки трофобласта	FcRg II-воспаление, АЗКЦ, фиксация ЦИК с низкой молекулярной массой
CD64	Покоящиеся макрофаги, нейтрофилы	FcRg 1 – киллерные реакции типа АЗКЦ
CD19	B-клетки	В комплексе с Ig-рецептором участвует в передаче сигнала
CD25	Активированные T, B и МФ	IL-2Ra цепь, маркер активации
CD28	Активированные CD4+ клетки	Рецептор CD80 / B7
CD34	Предшественники гемопоэтических клеток, эндотелий	Сиаломуцин, лиганд для L-селектина
CD40	B-клетки	Рецептор CD40L на активированных T-клетках
CD41	Тромбоциты	Рецептор фибриногена и фибронектина
CD42	Тромбоциты, мегакариоциты	Рецептор фактора Виллебранда
CD54	Многие активированные клетки	Молекула адгезии ICAM-1, рецептор для риновирусов
CD80	Дендритные клетки, МФ, активированные B-клетки	Костимулятор T-клеточной активации лиганд CD28 на T-лимфоцитах
CD95	Клетки-мишени для ФНО	Рецептор для ФНО, индуцирующий апоптоз

\* CD-классификация насчитывает в настоящее время более 100 кластеров, присутствующих на различных клетках и выполняющих функции рецепторов, корецепторов, лиганд, контрлиганд для различных молекул и клеток.

\*\* ICAM-intracellular adhesion molecule.

CD-молекулы выполняют роль рецепторов, в частности CD8 – для продуктов генов МНС I класса; а CD4 являются рецепторами для молекул МНС II класса, CD25-рецептор для интерлейкина (ИЛ) 2. Одновременно

CD-молекулы могут быть рецепторами для вирусов (например, CD4 — для вируса ВИЧ, а CD21 — для вируса Эпштейна—Барр).

Таблица 278

### Виды АГ и последствия взаимодействия АГ с АТ или рецептором Т-лимфоцита

Виды АГ	Эффекты
1. <b>Чужеродный АГ:</b> инфекционный, опухолевый лекарственный иммуноглобулины	Цитотиз
2. <b>Ауто-АГ:</b> а) растворимый белок	
б) мембранный белок	
в) БАВ: гормон, цитокин, нейропептид	Блокада
г) HLA -молекулы	
д) молекулы адгезии	Регуляция функции клетки
е) рецепторы (для БАВ)	
3. Антитела: идиотипы, Fc-фрагмент	Ауторегуляция иммунного ответа
4. <b>Супер АГ:</b> стафилококки микоплазмы, онковирусы	Гиперцитокинемия (характер зависит от Т-хелперов 1 или 2-го типа) и как следствие — острая интоксикация шок кома
5. <b>Поликлональный активатор В-лимфоцитов:</b> Т-независимые АГ в высоких дозах (липополисахарид декстраны, паразитарные продукты, ВИЧ-инфекция на ранних стадиях)	Аутоиммунные заболевания (АИЗ) иммунодефицитные состояния (ИДС)

Многие CD-кластеры служат молекулами адгезии (селектинами и интегринами), выполняя роль костимулирующих («вторых» сигналов) при презентации АГ, обеспечивая межклеточные контакты, передачу сигналов во внутриклеточную среду и активацию вторичных внутриклеточных посредников. При дефиците костимуляции (например, при отсутствии CD28, CD80) распознавание АГ может привести к клональной анергии. CD 16, 32, 64 являются рецепторами для гамма цепей константного участка иммуноглобулинов и опосредуют неспецифические эффекторные функции АТ и ЦИК.

## КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

Морфологическим субстратом специфического иммунного ответа является лимфоидная ткань, представленная центральными лимфоидными органами (тимус, костный мозг) и периферическими: лимфоузлы (ЛУ), селезенка и ассоциированные со слизистыми оболочками лимфоид-

ные образования — ЛТС). Функционально различают Т-хелперы (Th), Т-супрессоры (Ts)/киллеры (Тц/ ЦТЛ), клетки памяти. В-лимфоциты — продуценты АТ. Среди них также имеются супрессоры и клетки памяти. Неспецифическими участниками иммунного ответа являются антигенпрезентирующие клетки (АПК), костимулирующие молекулы, цитокины и их рецепторы.

**Т-лимфоциты.** Предшественники тимоцитов мигрируют из костного мозга в тимус, где проходят этапы пролиферации и дифференцировки. Выявлено два типа Т-клеточных рецепторов (ТКР) в тимусе:  $\gamma/\delta$  Т-клетки (1%), роль которых, по-видимому, заключается в защите барьеров и  $\alpha/\beta$  CD3 Т-клетки (99%), которые, взаимодействуя с молекулами HLA I и II классов на стромальных клетках, превращаются в CD4+ (предшественники хелперов) или CD8+ лимфоциты (предшественники супрессоров и цитотоксических лимфоцитов — ЦТЛ)

В тимусе происходят 3 важнейших процесса:

- отбор (положительная селекция) клонов, способных к самораспознаванию, при этом ответ CD4+ лимфоцитов функционально ограничен (рестриктирован) HLA II класса, а ответ CD8+ рестриктирован HLA-I класса;
- формирование «репертуара» (разнообразия) клонов, обусловленное перестройкой генов варибельного участка ТКР (без участия АГ), дающее  $\approx 10^{10}$  вариантов «наивных» Т-клеток (имеют маркер CD45RA) для последующего отбора с участием АГ в момент презентации;
- клональная инактивация аутореактивных лимфоцитов (отрицательная селекция) вследствие контакта незрелых тимоцитов с собственными антигенами, представленными в виде пептидных фрагментов в щели молекул II и/или I классов главного комплекса гистосовместимости на стромальных клетках тимуса (гибель «запрещенных» клонов — механизм Т-клеточной центральной аутоотолерантности).

Дальнейшую дифференцировку Т-лимфоциты проходят после миграции из тимуса в периферические лимфоидные образования. Т-хелперы могут развиваться по двум функциональным направлениям: Т-хелперы 1-го типа (Th1), продуцирующие преимущественно IL-2, ИФ- $\gamma$ , ФНО- $\beta$ , ответственные за клеточный иммунитет; Т-хелперы 2-го типа (Th2), продуцирующие IL-4, 5, 6, 9, 10, 13, ответственные за гуморальный иммунитет. Среди цитокинов, продуцируемых обеими субпопуляциями хелперов, имеются общие: ИЛ-3 и GM-CSF-факторы роста, стимулирующие миелопоэз. Направление дифференцировки определяется спектром цитокинов. Среди CD8+ клеток также выделяют 2 субпопуляции: Ts1 (дифференцирующиеся под влиянием Иф- $\gamma$  и ИЛ-12) и Ts2 (дифференцирующиеся под влияни-

ем ИЛ-4). Субпопуляция CD8<sup>+</sup>, выделяющая цитокины аналогичные Th<sub>2</sub> типа, выполняет регуляторную и супрессорную функции. Обе субпопуляции обладают цитотоксичностью. Т-лимфоциты в отличие от В-лимфоцитов и АТ, взаимодействующих с нативным АГ, узнают только фрагмент АГ (эпитоп), представленный на мембране презентирющей клетки в комплексе с собственной HLA молекулой (Т-хелперы — с HLA-II, а Т-киллеры — с HLA-I).

**В-лимфоциты.** Предшественники В-лимфоцитов проходят ряд этапов дифференцировки под влиянием стромальных клеток костного мозга. В-лимфоциты представлены двумя субпопуляциями: В<sub>1</sub> (CD5<sup>+</sup>), спонтанно синтезирующие АТ к определенным бактериальным, а также к аутоантигенам (часто выявляют в крови новорожденных), и В<sub>2</sub>, составляющие основную массу В-лимфоцитов периферических лимфоидных образований.

Соматическое разнообразие клонов В-лимфоцитов (вариантов idiotипов антигенраспознающего Ig-рецептора — IgR) обусловлено генетически (реаранжировка генов и соматические мутации), а селекция клонов осуществляется антигенами в процессе презентации и продолжается в ходе иммунного ответа под влиянием АГ. Во время заключительной дифференцировки В-лимфоцитов варибельность исключается, то есть каждая плазматическая клетка синтезирует и секретирует иммуноглобулин определенного изотипа и специфичности. Иммуноглобулины на поверхности В-лимфоцитов служат рецепторами для антигенов. В-клеточный антигенраспознающий рецептор состоит из мембранной формы IgD или IgM и ассоциированных с ними молекул CD19 и CD20 (маркеры В-популяции). Для индукции синтеза АТ к белковым АГ В-клетки нуждаются в помощи Th и костимулирующих молекул (CD40, CD80). В-лимфоциты экспрессируют молекулы HLA-II, позволяющие презентировать фрагменты АГ Th-клеткам и получить сигнал индукции антителообразования. Зрелые В-клетки имеют рецепторы для Fc-фрагмента иммуноглобулинов (FcR) IgG, IgM и IgE.

**Антитела** являются секретированными продуктами В-лимфоцитов (плазматических клеток). Структура молекулы иммуноглобулина представлена на рис. 156. Гиперварибельные участки легких и тяжелых цепей (идиотипы) образуют уникальную по форме полость, которую заполняет соответствующий антиген — эпитоп. Константные фрагменты (Fc) образованы только тяжелыми цепями (γ, μ, α, ε, δ соответственно IgG, IgM, IgA, IgE и IgD классам иммуноглобулинов) и имеют одинаковое строение у антител одного класса/субкласса. Fc-фрагмент выполняет эффекторную функцию, в нем располагается участок связи с C1-компонентом системы комплемента. Через взаимодействие АТ с FcR для соответствующего класса Ig на различных типах клеток осуществляется целый спектр неспецифических реакций, регулирующих иммунный ответ и воспаление. Пассивно



введенные больным IgM-антитела усиливают иммунный ответ, тогда как эффект пассивно введенных IgG-антител зависит от дозы, и в большой дозе они могут его подавлять. Способность пассивно введенных АТ усиливать или подавлять иммунный ответ должна учитываться в клинической практике. Способность введенных в больших дозах IgG подавлять иммунный ответ используют в клинической практике в лечении больных с иммунопатологическими тромбоцитопениями, ревматическими болезнями, болезнью Kawasaki и др.

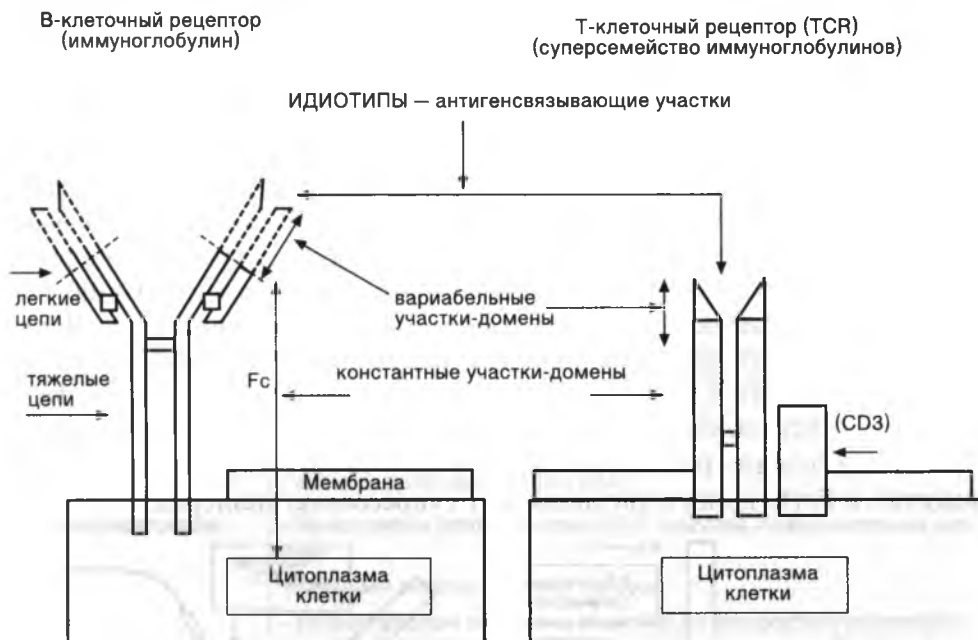
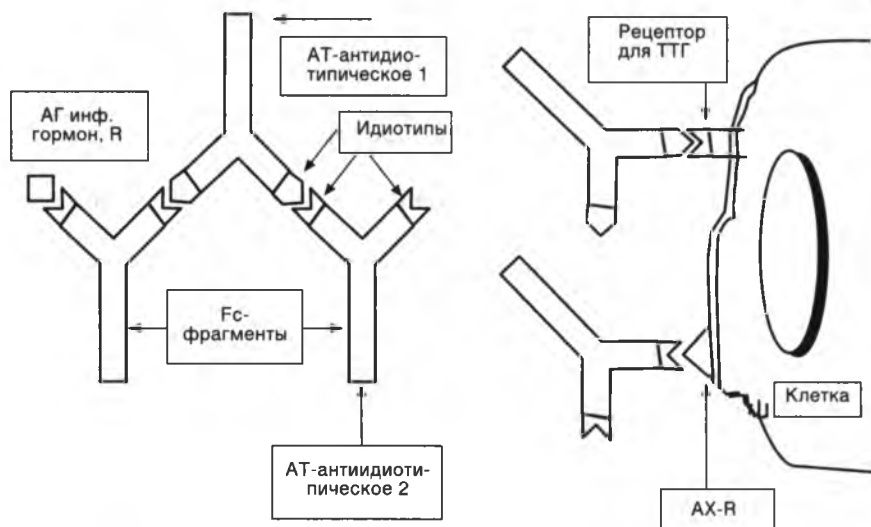


Рис. 156. Рецепторы для антигена на В- и Т-клетках.

АТ всех классов, но в большей степени IgM, подавляют вызванные активированными факторами комплемента разрушение клеток и тканей, угнетают продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 2, 6) и стимулируют высвобождение их антагонистов. IgM обладает максимальной опсонизирующей, агглютинирующей и комплементсвязывающей активностью, IgG-вируснейтрализующей и антитоксической, а в большей дозе — блокирующим эффектом. IgA в растворимой форме нейтрализует токсины и в секретах слизистых обеспечивает их защиту. IgE синтезируется отдельной субпопуляцией В-лимфоцитов, локализованных в слизистых оболочках. Он обладает высокой тропностью к тучным клеткам, регулируя их активность, участвует в защите от гельминтов, а также — атопических реакциях. Суперсемейство иммуноглобулинов включает: иммуноглобулины, TCR, ICAM, CD2, 3, 4, 8, 28, HLA.

**Рецепторы для Fc-фрагментов Ig** различных классов имеются на всех клетках крови, при этом для IgG выявлены 3 типа  $\gamma$ -рецепторов: Fc $\gamma$ I (CD64), играющий ключевую роль в АЗКЦ; Fc $\gamma$ II (CD32) взаимодействует с ЦИК и агрегатами, типичен для тромбоцитов и В-лимфоцитов; Fc $\gamma$ III (CD16) ответственен за фагоцитоз, уникален тем, что связывает определенные субклассы IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>3</sub>, типичен для активированных ПМЯ, макрофагов и НК-клеток. Fc $\alpha$ R имеется на мононуклеарных клетках и нейтрофилах. Fc $\mu$ R экспрессируют активированные В-лимфоциты. IgE связывается с двумя типами рецепторов: Fc $\epsilon$ RI — на тучных клетках и Fc $\epsilon$ RII — на эозинофилах, тромбоцитах, В-лимфоцитах, макрофагах.

Через указанные рецепторы иммунологические механизмы оказываются вовлеченными в регуляцию гемостаза, микроциркуляции, воспаления. На клетках плаценты и в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта новорожденных присутствует особый FcRn, обеспечивающий транспорт материнских антител. Молекулы иммуноглобулинов и через антигенсвязывающие участки (специфически), и через Fc-фрагменты (неспецифически) осуществляют ауторегуляцию самого иммунного ответа. Специфическая ауторегуляция осуществляется через «сеть регуляторных идиотипов» (рис. 157), при этом антиидиотипические антитела 1-го порядка стимулируют синтез антител к данному конкретному антигену, а 2-го порядка — тормозят, то есть обеспечивают угасание иммунного ответа. Неспецифическая ауторегуляция реализуется через Fc $\mu$ R, присутствующих на В-лимфоцитах, и Fc $\gamma$ R, присутствующих на Т супрессорах/киллерах.



**Рис. 157.** Гормоны, рецепторы для гормонов и идиотипы антител в роли антигенов (сеть регуляторных идиотипов).

R — рецептор; АХ-R — рецептор для ацетилхолина; ТТГ — тиреотропный гормон.

**Цитокины** — это обширная группа (более 100) растворимых пептидных медиаторов, обеспечивающих межклеточные взаимодействия. Они включают несколько групп: *интерлейкины* (в настоящее время клонированы все 18 известных интерлейкинов), *колониестимулирующие факторы*, *интерфероны*, *факторы некроза опухоли*, *факторы роста*, *хемокины*, продуцируемые, в основном, активированными Т-лимфоцитами и моноцитами/макрофагами. Цитокины регулируют процессы воспаления, кроветворения и иммунитета. (табл. 279). Однако все они в той или иной степени обладают полифункциональностью. Из комплекса цитокинов, действующих на отдельную клетку, образуется цитокиновое «слово», которое и определяет конечную реакцию клетки.

Таблица 279

### Цитокины в регуляции воспаления и иммунитета

Функция	Цитокины и их эффекты
<b>Гемопэтическая</b>	стимулируют: Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ ; ингибируют: МВБ-1 $\alpha$ (макрофагальный белок воспаления)
<b>Иммуностимулирующая</b>	— пролиферация стволовых клеток, предшественников Т- и В-лимфоцитов, — индукция иммунного ответа — синтез: ИЛ-1, 3, 6; — дифференцировка в ЦТЛ и в Th <sub>1</sub> : ИЛ-12, ИЛ-15; — активация синтеза антител: ИЛ-1, ИЛ-6
<b>Иммуносупрессивная</b>	— блокада синтеза ростовых факторов (ИЛ-2), продукции «провоспалительных» цитокинов, — связывание рецепторов ростовых факторов; — усиление продукции растворимых рецепторов для факторов роста (эффект блокады): ИЛ-10, РАИЛ (рецепторный антагонист ИЛ-1), ТФР- $\beta$
<b>Провоспалительная</b>	ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ИЛ-16, 18, хемоаттрактирующие факторы макрофагов (МХАФ), лимфоцитов (ЛХФ), МВБ-1 $\alpha$ , $\beta$
<b>Противовоспалительная</b>	ИЛ-6, ИЛ-10, РАИЛ, ТФР- $\beta$ (через ингибицию провоспалительных цитокинов и усиление продукции растворимых рецепторов этих цитокинов)

Особое место в «цитокиновой сети» занимают ИЛ-1 и ИЛ-6. ИЛ-6 обладает как провоспалительным и иммуностимулирующим, так и противовоспалительным эффектами, а также свойствами фактора роста. ИЛ-6 продуцируется многими клетками: макрофагами, фибробластами, клетками сосудистого эндотелия, эпителиальными, а также клетками эндокринных желез, нейроглии и нейронами отдельных областей мозга. ИЛ-1 и ИЛ-6 активируют ось гипоталамус-надпочечники, действуя как на нейроны гипоталамуса, так и на клетки передней доли гипофиза. В зависимости от преимущественной активации Th1 или Th2 зависит спектр цитоки-

нов («цитокиновый бульон») и, следовательно, общая направленность иммунного ответа (гуморальный или клеточный). Массовую неспецифическую стимуляцию Т-лимфоцитов к продукции цитокинов могут вызывать так называемые суперантигены, свойственные стафилококкам, микоплазме, онкогенным вирусам, вирусу бешенства.

Эффекты цитокинов опосредованы соответствующими рецепторами, которые состоят из двух полипептидных цепей: лиганд специфического рецептора и общего передатчика сигнала. Наличие общего передатчика для различных цитокинов и, следовательно, общего гена, контролирующего эффекты одновременно многих цитокинов, объясняет клинику X-сцепленного SCID (Severe combined immunodeficiency disease), тяжелого комбинированного иммунодефицита (ТКИН) в случае мутации гена, кодирующего гамма цепь IL-2R. Субъединицы цитокиновых рецепторов могут секретироваться клеткой («соскальзывать») во внеклеточное пространство и попадать в кровоток. В этом случае их называют растворимыми рецепторами. В отличие от мембранных, они, связывая цитокины вне клетки, выполняют роль их естественных ингибиторов, поддерживающих баланс в цитокиновой сети

*Иммунитет интегрирован в единую иммунейроэндокринную систему регуляции организма.* Большая часть лимфоидных тканей имеет симпатическую иннервацию. Лимфоциты экспрессируют рецепторы для многих гормонов: тимуса, стероидов, катехоламинов, энкефалинов, эндорфинов, гормона роста, тироксина, инсулина, вещества Р, вазоактивного кишечного пептида (ВИП). Лимфоциты сами способны реагировать на кортикотропин-рилизинг гормон синтезом собственного АКТГ. Этой же способностью обладают активированные макрофаги, кроме того, они могут выделять β-эндорфин и тимозин. Гормоны контролируют экспрессию мембранных рецепторов на лимфоцитах, экспрессию HLA-молекул на клетках и пролиферацию. Дексаметазон снижает экспрессию FcR, глюкокортикостероиды смещают спектр цитокинов в сторону Th2, индуцируют образование ТФР-в, подавляющего иммунный ответ, дигидроэпиандростерон — в сторону Th1, эстрон, прогестерон обеспечивают неспецифическую иммуносупрессию при беременности. Пролактин стимулирует тимус плода, а гормоны тимуса контролируют созревание Т-лимфоцитов в периферических лимфоидных образованиях.

Между клетками-продуцентами цитокинов, железами внутренней секреции и нервной системой имеется тесная двусторонняя связь. ИЛ-1 и ИЛ-6, являясь, с одной стороны, стимуляторами иммунного ответа, а с другой — мощными стимуляторами продукции глюкокортикоидов, играют роль модуляторов взаимодействия иммунной и эндокринной систем. Спо-

способностью синтеза обоих цитокинов обладают нейроны и клетки глии, а также клетки, локализованные в гипофизе и надпочечниках.

Неслучайным, по-видимому, является факт принадлежности рецепторов для СТГ, пролактина и цитокинов ИЛ-2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12 к одному суперсемейству.

Специфические аутоантитела к рецепторам для тиреотропного гормона (ТТГ), стимулирующие клетки щитовидной железы — патогенетический механизм гипертиреоза (болезни Гревса) (см. рис. 157). АТ к рецепторам для ацетилхолина на мышечных клетках вызывают блокаду нервно-мышечной передачи — патогенетический механизм тяжелой миастении. Участие аутоантител в физиологической регуляции функций соматических клеток, в частности, желез внутренней секреции не подлежит сомнению, однако эта область иммунологии менее изучена, чем участие иммунологических механизмов в противоинойфекционной защите и аутоиммунных расстройствах. Наличие FcR на клетках гипофиза предполагает участие в регуляции функций эндокринных желез не только цитокинов, но и непосредственно иммуноглобулинов. Участок Fc-фрагмента иммуноглобулинов, содержащий 4 аминокислоты (*тафцин*), освобождающийся при их катаболизме, является гормоноподобной структурой с тимопоэтической активностью.

**Первичный иммунный ответ** формируется на основе генетически обусловленного первичного иммунологического статуса и определяется многими факторами. Имеет значение химическая структура АГ, его молекулярная масса, доза, путь проникновения (через естественные барьеры или непосредственно в кровь), участие адъювантов. На характер и силу иммунологического ответа влияют: эндокринный статус, питание, сопутствующие инфекции, стресс, лекарственные препараты и многие другие факторы.

Схема первичного иммунного ответа представлена на рис 155. Первичный иммунный ответ на инфекцию заключается в активации неспецифического звена: системы комплемента и фагоцитов бактериальными продуктами и травмой. Привлеченные в очаг воспаления фагоциты, прежде всего нейтрофилы, а затем моноциты, поглощают опсонизированные бактерии, оказывают бактерицидное действие и расщепляют бактериальные продукты. Активированные макрофаги продуцируют провоспалительные и иммуностимулирующие цитокины. Антигенпрезентирующие клетки (АПК) кожи (клетки Лангерганса) и слизистых оболочек после захвата АГ на барьерах мигрируют в регионарный лимфатический узел (ЛУ), чем обеспечивается доставка АГ Т-клеткам и начало процессинга. Центральную роль в индукции специфического первичного иммунного ответа играют Т-хелперы.

Все природные белки содержат несколько эпитопов, поэтому нуждаются в предварительном процессинге. Процессинг представляет собой совокупность явлений: расщепления, фрагментации и комплексования антигенной детерминанты (эпитопа) с HLA-II молекулой. Специализированные АПК, предоставляющие фрагменты АГ (эпитопы) Т-клеткам, входят в систему мононуклеарных фагоцитов. АПК локализованы преимущественно в коже, лимфоузлах (фолликулярные дендритные клетки), селезенке, эпителиальном и субэпителиальном слое слизистых оболочек и в тимусе. Презентация комплекса на мембрану позволяет выбрать (селекция) из генетически обусловленного разнообразия вариантов Т-хелпер, имеющий оптимальный идиотип Т-клеточного рецептора (ТКР/TCR) для последующего накопления данного клона. В отличие от АТ, антигенраспознающий центр ТКР связывает не только эпитоп, но и участки презентирющей его молекулы HLA-II класса. Таким образом, белки являются тимусзависимыми АГ.

Взаимодействие АПК с Т-клетками (рис. 158, 159) осуществляется через комплекс TCR/CD3, при участии молекул адгезии: ICAM (Intracellular adhesion molecule — внутриклеточная молекула адгезии входит в то же суперсемейство иммуноглобулинов, также как Ig, TCR, CD-2, 3, 4, 8, 28, HLA) и LFA (Lymphocyte functional antigen — функциональный антиген лимфоцитов). Они взаимодействуют друг с другом, связывая мембранные структуры Т-лимфоцитов и АПК клеток, и играют роль дополнительного сигнала в активации клеток. Генетическая неполноценность молекул LFA-1 причина «*синдрома дефицита адгезии лейкоцитов*». Роль различных ферментов и путей активации находит свое отражение в патогенезе некоторых первичных иммунодефицитных состояний. Так, дефицит тирозинкиназы, ассоциированной с зета цепью TCR (ZAP-70), приводит к дефициту CD8+ и нарушению функций CD4+ лимфоцитов (комбинированный ИДС). Дефицит гамма цепи рецептора ИЛ-2 вызывает X-сцепленную форму тяжелой комбинированной иммунологической недостаточности (ТКИН). Активированные в результате взаимодействия АПК и Th начинают продуцировать цитокины, от спектра которых зависит направление иммунного ответа. Будет ли иммунный ответ формироваться по гуморальному пути или клеточному зависит от спектра цитокинов, продуцируемых Th1 и Th2. В присутствии ИЛ-12 и ИФ-γ баланс смещается в сторону превалирования воспалительных Th1, а в присутствии ИЛ-4 и ИЛ-10 — в направлении Th2, запускающих синтез специфических АТ. Источником ИЛ-12 являются макрофаги, а ИФ-γ — НК-клетки, активированные в раннюю фазу ответа на внутриклеточные бактерии и вирусы. Первичным источником ИЛ-4 могут быть тучные клетки, активирующиеся при повреждении барьеров. Между Th1 и Th2, хотя и имеются антагонистические отношения, но в динамике инфекционного процесса эффективным механизмом элиминации «чужого»

может оказаться преимущественно один из данных способов специфической иммунологической защиты.

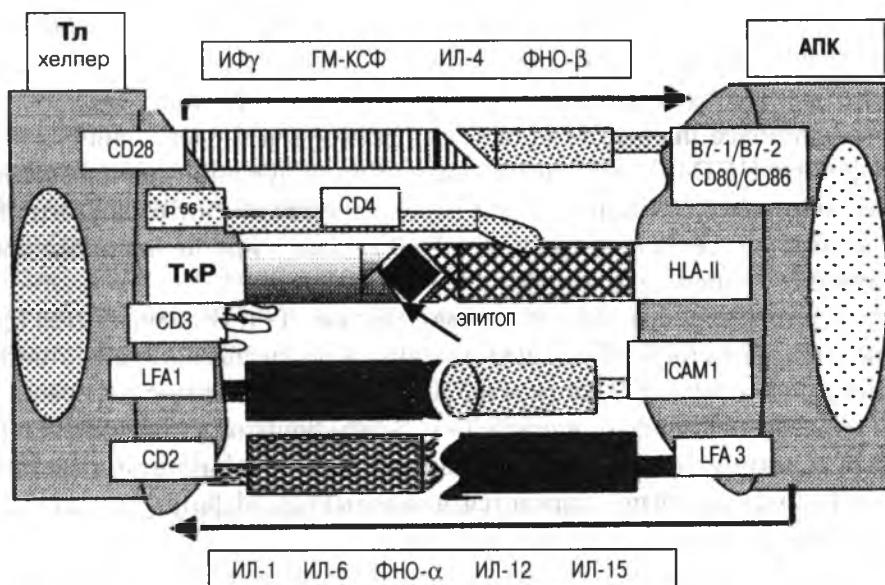


Рис. 158. Молекулы, наиболее важные для презентации антигена.

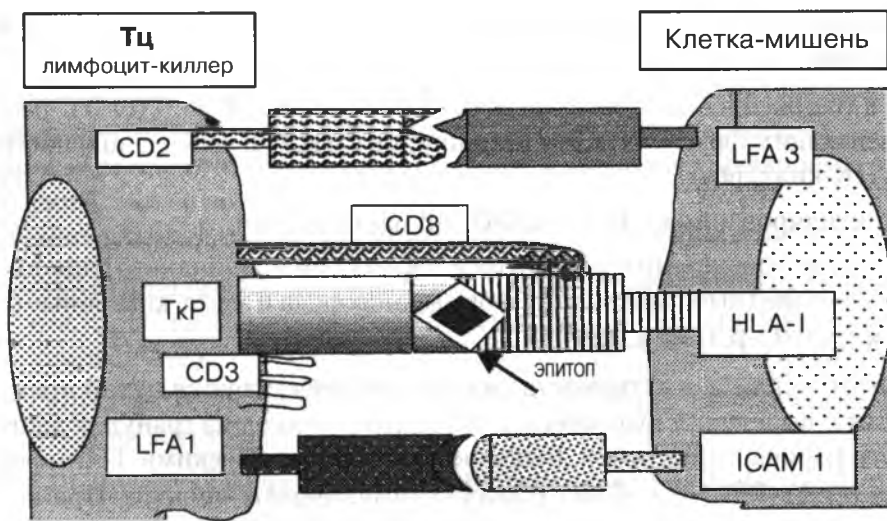


Рис. 159. Взаимодействие между цитотоксическими Т-лимфоцитами и их мишенями.

В-лимфоцитам для индукции синтеза АГ к белковым пептидам необходимы два процесса: 1-й — взаимодействие «нативного» АГ с Ig-рецептором В-лимфоцита; 2-й — стимуляция сигналами от Т-хелпера, взаимодействующего (через TcR со связанным с HLA-II АГ, процессированным В-клеткой). При этом Т- и В-лимфоциты распознают разные детерминанты антигена. Необходимо также участие костимулирующих молекул, из которых наиболее значимым является сигнал от взаимодействия CD40 на В-лимфоците с CD40L на Т-лимфоците, индуцирующий пролиферацию, дифференцировку В-лимфоцитов и переключение на синтез другого изотипа /класса АГ. Дефект молекулы CD40 выявлен при первичном иммунодефиците — гипер-IgM синдроме

В результате кооперативного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов происходит межклеточный обмен цитокинами и их связывание с соответствующими рецепторами. В частности, ИЛ-2 обеспечивает пролиферацию и таким образом накопление клонов Т- и В-лимфоцитов, отобранных в результате селекции (клональная экспансия). В ходе иммунного ответа селекция В-лимфоцитов продолжается, что повышает аффинность антител и соответственно напряженность иммунитета.

Липополисахариды не требуют участия Т-хелпера, то есть являются тимуснезависимыми АГ, стимулирующими одновременно много клонов (поликлональная активация) В-клеток различной специфичности, среди которых могут быть и аутореактивные. Это — один из возможных механизмов срыва аутоотолерантности.

***Клеточный иммунитет осуществляется рядом эффекторных механизмов:***

- цитотоксическим действием специфических CD8<sup>+</sup> (ЦТЛ), распознающих фрагмент АГ в ассоциации с HLA-I, и неспецифических НК-киллеров;
- активированными ИФ- $\gamma$  и ФНО- $\beta$  макрофагами;
- активированными при участии АГ клетками миелоидного ряда, выделяющими высокоактивные формы кислорода и азота, катионные белки, ФНО- $\beta$ , С3 $\alpha$  и другие.

Цитотоксическая активность киллеров осуществляется путем прямого контакта, выделения цитокинов и экзоцитоза белков из гранул, в частности перфорина и гранзимов. Выделяемые цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ) ФНО- $\alpha$  и ФНО- $\beta$  могут стимулировать апоптоз. При неэффективности реакций клеточного иммунитета или персистенции АГ в тканях возникает хронический воспалительный процесс или образуются гранулемы.



*Итогом первичного иммунного ответа на белковые АГ* является накопление спектра специфических антител и клеток-эффекторов. Эффекторным механизмом гуморального иммунитета являются АТ, обладающие киллерным, блокирующим и стимулирующим действием. Эффекторным механизмом клеточного иммунитета являются Т-лимфоциты, НК-клетки и макрофаги, активированные цитокинами Th1 (участвуют также базофилы, эозинофилы, полиморфноядерные нейтрофилы). Одновременно повышается содержание цитокинов, активных компонентов системы комплемента, возрастает активность фагоцитов, меняется клеточный и белковый состав крови (белки острой фазы), повышается прокоагулянтная активность.

Завершение иммунного ответа должно восстановить баланс в иммунной системе (апоптоз клонов и формированием Т- и В-лимфоцитов памяти). Клетки памяти отличаются по поверхностным маркерам, спектру выделяемых цитокинов, рециркуляции, в частности Т-клетки памяти выбирают для рециркуляции кожу, легкие, ЖКТ (то есть естественные барьеры) и продуцируют ИЛ-3, 4, 6, Иф- $\gamma$ .

*Вторичный иммунный ответ* отличается ускоренной пролиферацией клеток памяти и синтезом сразу антител IgG класса. Особенностью реакции новорожденного и детей грудного возраста на первый контакт с антигеном является отсутствие клеток памяти и появление их после повторных контактов (необходимость ревакцинации!).

## ИММУНИТЕТ И АНТЕНАТАЛЬНЫЙ ОНТОГЕНЕЗ

Иммунитет, благодаря разнообразию специфических иммунологических эффектов (цитолизу, блокаде, регуляции), а также связям с нейро-эндокринной системой, обеспечивает репродукцию на всех этапах. Все формы иммунологического реагирования, а не только механизмы толерантности, участвуют в репродукции.

*К механизмам антенатальной специфической супрессии можно отнести:*

- синтез блокирующих АТ (к HLA-II молекулам на клетках трофобласта, к CD4 на Th матери, к трофобластному тканеспецифическому антигену TA-2);
- синтез антиидиотипических АТ, блокирующих иммунологический ответ на антигены плода;
- супрессорный эффект Ts — в регионарных матке лимфоузлах;
- экспрессия на клетках вневорсинчатого пространства плаценты молекулы HLA-области G (недавно открытой), кодирующей белки 1-го класса, ингибирующие активность материнских НК. Почти все гор-

моны и многочисленные супрессорные белки «зоны беременности» участвуют в поддержании неспецифической супрессии механизмов отторжения.

Одновременно иммунологические механизмы обеспечивают регуляцию морфогенеза (особенно одноименных органов матери и плода), формирование антенатально взаимосвязей между нейроэндокринной и иммунной системами и, таким образом, готовность новорожденного к постнатальной жизни.

*Основные элементы иммунной системы плода в норме полностью формируются к 15-й неделе внутриутробного развития*, однако иммунная система новорожденного нуждается в антигенном воздействии для своего созревания. Сформированный антенатально на основе генетической программы и факторов, влияющих на внутриутробное развитие, *иммунологический статус новорожденного получил название первичного*. Его особенности представлены в табл. 280.

Таблица 280

### Особенности первичного статуса новорожденного

Ниже уровня взрослого	Выше уровня взрослого
1) экспрессия мол. HLA-II класса	1) абсолютное содержание Т-л
2) уровень в крови ИЛ-2	2) абсолютное содержание Th0
3) уровень в крови $\gamma$ -интерферона	3) абсолютное содержание Т-супрессоров
4) содержание Т-ЦТЛ	4) содержание В-лимфоцитов, но не плазматических клеток
5) содержание NK-клеток	5) спонтанная реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ)
6) содержание Th1-хелперов	6) ответ на фитогемагглютинин (ФГА)
7) бактерицидность фагоцитов	7) уровень в крови лизоцима
8) уровень в крови С3-комплемента	8) уровень в крови ИЛ-6
9) уровень в крови пропердина	
10) уровни в крови IgG, и особенно низки уровни IgA, IgM	

Трансплацентарно поступивший IgG выполняет одновременно ряд функций: обеспечение специфического пассивного иммунитета и торможение активного антителообразования, то есть поддержание иммуносупрессии через Fc $\gamma$ R на CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитах. В настоящее время обсуждается также возможность стимуляции активного специфического иммунитета у плода и новорожденного через идиотипы антиидиотипических АТ 1 (см. рис. 157), являющиеся копией антигенных детерминант микроорганизмов, с которыми мать имела контакт. Отсутствие свободного транспор-

та IgM от матери (к данному классу относятся естественные материнские антитела, в том числе групповые изогемагглютинины) предотвращает ГБН по АВО в случае гетероспецифической (разные группы крови матери и ребенка) беременности. Низкий уровень пропердина «уравновешивается» высокой концентрацией лизоцима.

Первичный иммунологический статус здорового доношенного новорожденного характеризуется биологической целесообразностью. Высокое абсолютное содержание Т-лимфоцитов и Т-супрессоров, преобладание Th2 при низком уровне ЦТЛ и НК, низкая экспрессия молекул HLA-II класса отражают, с одной стороны, потребность плода в поддержании иммуносупрессии и предотвращении преждевременных родов, а с другой стороны — потенциальную готовность получить в результате антигенной стимуляции и дифференцировки необходимые субпопуляции клеток и начать продукцию АТ. Th2-клетки (а не Th1) и Ts2 (супрессоры) осуществляют *регуляцию* иммунного ответа, что при переходе к внеутробной жизни (стресс, травма, микробное окружение) представляется адекватным. Роды и первые дни жизни требуют максимального напряжения всех механизмов адаптации и регуляции. Высокий уровень ИЛ-6 — модулятора взаимодействия иммунной и эндокринной систем хорошо согласуется с этой точкой зрения.

Таким образом, *первичный иммунологический статус здорового новорожденного при его общей супрессорной направленности оптимально соответствует ситуации «плод—новорожденный»*, но по сравнению с иммунитетом взрослого и возможностям противостоять инфекционной агрессии, *он расценивается как иммунодефицитное состояние (ИДС) переходного периода*. Новорожденный способен к реакциям гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), но не к оптимальной продукции антител, при этом первым начинается синтез эволюционно более раннего класса — IgM. При первичном иммунном ответе не формируются клетки памяти.

Преждевременная стимуляция иммунной системы плода в результате ВУИ или изоиммунизации, спровоцированной гипоксией, нарушает баланс в системе: «мать—плод» со всеми вытекающими последствиями: недонашиванием, ИДС, пороками развития нервной и сердечно-сосудистой систем, онкогенно- и аутоиммунноопасными ситуациями, склонностью к аллергии 1-го типа и иммунокомплексным повреждениям. Одновременно повышается продукция IgM. Особый интерес представляет изучение роли антенатально поступающего эндотоксина из желудочно-кишечного тракта матери на формирование иммунологического статуса здорового новорожденного, возникновение патологии антенатального развития и гестоз, а также влияние характера питания беременной женщины на данный процесс.

Первичный иммунологический статус может быть генетически иммунодефицитным, аутоиммунным, атопическим. И для первично атопического, и для первично аутоиммунного статусов характерно низкое содержание IgA и T-супрессоров.

Нарушение нормальных иммунологических взаимоотношений в системе «мать—плацента—плод» ведет к прерыванию беременности на различных сроках, недонашиванию, порокам развития, нарушению иммунологического созревания плода и, следовательно, к иммунологической недостаточности в неонатальном периоде, повышенной чувствительности к гнойно-септическим процессам. Иммунологические механизмы участвуют в патогенезе *гестоза*, а также ответственны за изоиммунные гемолитические анемии, нейтропении и тромбоцитопении.

### ФУНКЦИИ HLA-СИСТЕМЫ

Области HLA-A, B, C — I класс; HLA-D (DR, DP, DQ) — II класс — это «классические» гены; HLA-E, HLA-F и HLA-G — это дополнительные гены, кодирующие белки HLA I класса. Недавно обнаруженные молекулы HLA-области G, экспрессированные только на клетках трофобласта, ингибируют активность материнских НК, защищая, таким образом, плаценту.

Молекулы главного комплекса гистосовместимости (ГКГ, МНС, HLA) представляют собой группы генов (расположены на 6-й хромосоме) и их продуктов на поверхности клеток, которые, благодаря множественному изоаллелизму (вариантов генов в популяции), создают уникальную индивидуальную генетическую характеристику особи. Это позволяет клеткам иммунной системы отличать «свое» от «не своего».

HLA-система выступает как:

- элемент «информационного сигнала» (процессинга);
- регулятор цитотоксичности; как регулятор силы иммунного ответа через Ig-гены (immune respons gene — ген иммунного ответа HLA-II класса);
- фактор наследственного предрасположения к иммунодефицитным состояниям, аллергии, аутоаллергии, злокачественным новообразованиям.

Однако роль данной системы не сводится к участию в иммунологических процессах. Она участвует в репродукции (на всех этапах, включая роды), регуляции морфогенеза в антенатальном периоде через экспрессию HLA антигенов и продукцию АТ к ним. Она принимает участие также в генетическом контроле активности системы комплемента; уровня тестостерона, чувствительности к стероидам. При ее участии осуществляется

поступление в клетку регуляторных пептидов, к которым относятся большинство нейропептидов, иммуно- и эндокринопептидов, что еще раз подчеркивает единство иммунонейроэндокринного механизма регуляции.

Статистическая связь HLA-антигенов и заболеваний представлена в табл. 281. Относительный риск заболевания определяют по формуле:

$$\frac{\text{Частота признака у больных } \gamma (1 - \text{частота признака в контрольной группе})}{\text{Частота признака в контроле } \gamma (1 - \text{частота признака у больных})}$$

Таблица 281

### Заболевания, ассоциированные с HLA-генами

Заболевания	HLA	Относительный риск
1	2	3
Анкилозирующий спондилит	B27	89,0
Синдром Рейтера	B27	37,0
Артриты, обусловленные инфекциями	B27	18,0
Ювенильный хронический артрит	B27	4,5
	DRw8	3,6
Ревматоидный артрит	Dw4/ DR4	6,0
Псориатический артрит	B27	2,0
	Bw38	6,5
Системная красная волчанка (СКВ)	Bw15	5,1
	DR3	5,8
Синдром Шегрена	Dw3	19,0
Хронический активный гепатит	B8	4,1
	DR3	6,8
Герпетиформный дерматит	B8	4,6
	DR3	16,6
Склеродермия	B7	1,7
Псориаз	Bw17	6,1
	Cw6	4,8
Пузырчатка	A10	5,9
	B5	6,3
	DR4	14,4
Целиакия	DR3	21,0
Пернициозная анемия	DR5	5,4

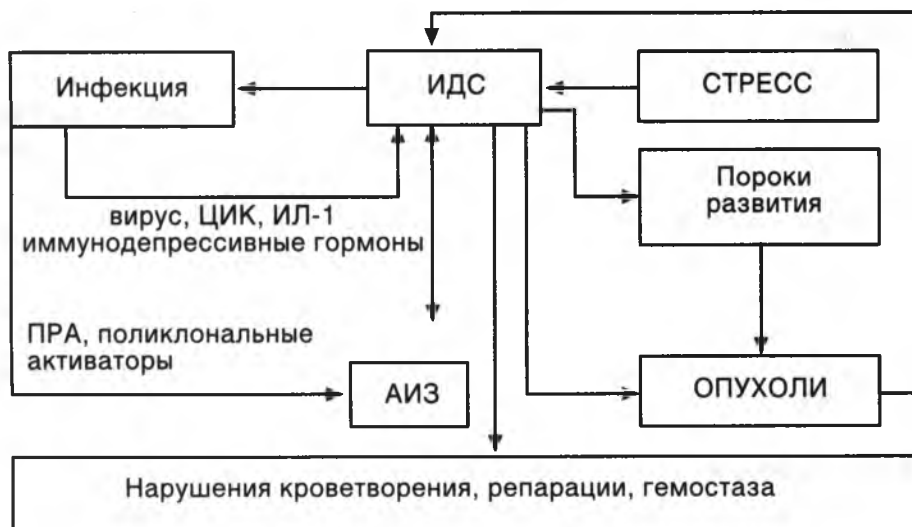
1	2	3
Идиопатический гемохроматоз	A3	8,2
	B14	26,7
	A3, B14	90,0
Лимфогранулематоз	A1	12,0
Сахарный диабет 1-го типа	DR4	6,4
	DR3	3,3
	B8	2,7
	BfF1	15,0
Гипертиреоз	B8	2,9
	Dw3	3,7
Болезнь Аддисона	B8	5,1
	Dw3	10,5
Тиреоидит Хашимото	DR5	3,2
Тиреоидит подострый (синдром де Кервена)	Bw35	16,8
Синдром Кушинга	A1	2,5
Идиопатический мембранозный гломерулонефрит	DR3	12,0
Нефротический синдром с минимальными изменениями	B12	3,5
Синдром Гудласчера	DR2	15,9
Поликистоз почек	B5	2,6
IgA-нефропатия	DR4	4,0
Миастения	B8	4,2
	DR3	2,5
Рассеянный склероз	Dw2	8,2
	DR3	2,5
Шизофрения	A28	2,3

Биологический смысл этого показателя — определение степени риска развития заболевания у носителей антигена HLA по сравнению с индивидами, не несущими данный антиген.

Анализ таблицы свидетельствует о положительной корреляции между частотой встречаемости определенных HLA-антигенов и заболеваний. Подавляющее большинство HLA-ассоциированных болезней являются в той или иной степени иммунопатиями, при которых проявляется аутоиммунный или иммунодефицитный компонент. Генетически обусловленный риск заболевания при наличии определенных генов HLA, по-видимому,

является следствием сильного неравновесного сцепления определенных аллелей DR с аллелями Iг-гена (предполагается многоаллельность данного гена), контролирующего характер иммунного ответа через процесс презентации антигена. DR3 и DR4-аллели могут, по мнению Ю. М. Зарецкой, служить маркерами слабого в целом типа первичного иммунного статуса. Иммунологические феномены, находящиеся под контролем Iг-гена, опосредуются Т-хелперами.

*Заключение.* Изложенное свидетельствует об исключительной сложности функционирования иммунной системы, ее связях с другими регуляторными механизмами и ее полифункциональности. Очевидно, что генетическая природа первичных ИДС исключительно гетерогенна. Первичные и вторичные иммунодефициты проявляются клинически не только в виде инфекций, но и часто сочетаются с гемостатическими расстройствами нарушением роста хряща, процессов репарации после травм кожи и слизистых оболочек, злокачественными опухолями (рис. 160).



**Рис. 160.** Связь различных форм патологии с ИДС.

ИДС — иммунодефицитное состояние; ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы; ПРА — перекрестно-реагирующие антигены; АИЗ — аутоиммунные заболевания или реакции.

## ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Иммунодефициты (ИД) — снижение функциональной активности основных компонентов системы иммунитета, ведущие к нарушению антигенного гомеостаза организма и прежде всего снижению способности организма защищаться от микробов и проявляющиеся в повышенной ин-

фекционной заболеваемости. Особого внимания требует точная номенклатура и стандартизация диагностических критериев ИД, ибо открытия в области молекулярных механизмов иммунитета и генетических основ ИД совершаются постоянно и зачастую первоначальные описания и представления о патогенезе ИД не соответствуют современным иммунологическим технологиям.

Комитет экспертов ВОЗ по первичным ИД (ПИД) в связи с этим собирается каждые 3 года и формулирует уточненные представления о ПИД. В России Минздравом РФ, Межведомственным научным советом по иммунологии и Государственным научным центром — Институтом иммунологии РФ изданы стандарты диагностики и лечения «Иммунология и аллергология» (СтИА) под ред. акад. РАМН Р. М. Хаитова (М., ГЭОТАР-МЭД, 2001, 95 с.), которыми и следует руководствоваться в практической работе с больными, у которых подозревают или диагностирован ИД, атопическая болезнь.

ИД делят на первичные (ПИД) и вторичные (ВТИД).

**Первичные иммунодефициты** — врожденные (генетические или эмбриопатии) нарушения системы иммунитета с дефектами одного или нескольких ее компонентов, а именно: клеточного или гуморального иммунитета, фагоцитоза, системы комплемента. В настоящее время идентифицированы многие десятки врожденных дефектов системы иммунитета, но очевидно, что действительное число ПИД значительно больше. Скрининг на ИД требует исследования у пациента состояния В-клеточных, Т-клеточных и комбинированных В- и Т-клеточных функций. Необходимо определение систем биологической амплификации (комплемента, цитокинов) и базисных эффекторных механизмов (фагоцитоза и воспалительного ответа) [СтИА, 2001].

### **Классификация**

Классификация включает: *комбинированные* иммунодефициты, преимущественно *антительные* дефекты (недостаточность системы *В-лимфоцитов*); преимущественно *Т-клеточные* дефекты; недостаточность системы *комплемента*; дефекты *фагоцитоза*. Отдельно рассматриваются иммунодефициты, связанные или вторичные по отношению к другим заболеваниям, вызванным хромосомной нестабильностью, хромосомными дефектами, общей задержкой роста, аномалией скелета, поражением кожи, врожденными нарушениями метаболизма, гиперкатаболизмом иммуноглобулинов.

Генетический дефект может быть реализован на стадии стволовой клетки, дифференциации Т- и В-лимфоцитов, созревания плазматических клеток или их кооперации в иммунном ответе в связи с дефектом специфических



рецепторов, дефектом молекул адгезии и их лиганд, дефектом цитокинов и их рецепторов, а также дефектом генов, кодирующих ферменты вторичных внутриклеточных посредников.

### Распространение

Распространение первичных наследственных иммунодефицитных состояний точно не установлено. По данным литературы, селективный дефицит иммуноглобулина А встречается 1:300–700 человек; дефицит IgM — 1:1000; тяжелый комбинированный иммунодефицит — 1:20 000–50 000 населения; агаммаглобулинемия Брутона — 1:100 000; синдром Вискотта—Олдрича — 1:200 000; дефицит аденозин-дезаминазы (АДА) — 1:700 000 человек. Суммарная частота наследственных форм ИДС составляет около 2:1000. 50–75% общего количества больных с первичными ИДС составляют дети с дефектом В-лимфоцитов, 5–10% — Т-клеточного иммунитета, а остальные (из идентифицируемых форм) составляют комбинированные ИДС. Дефект фагоцитоза встречается 1:2000–3000, комплемента — 1:1500–3000. Частота минорных транзиторных форм ИДС не установлена.

### Клиническая картина

Клиническая картина ИДС имеет ряд общих черт:

1. *Рецидивирующие и хронические инфекции* дыхательных путей, придаточных пазух, кожи, слизистых оболочек, желудочно-кишечного тракта, часто вызываемые оппортунистическими бактериями, простейшими, грибами, имеющие тенденцию к генерализации, септицемии и торпидные к обычной терапии.
2. *Гематологические дефициты*: лейкоцитопении (обычно за счет лимфоцитопении — см. табл. 282), тромбоцитопении, анемии (гемолитические и мегалобластические).
3. Отставание прибавок массы тела и роста.
4. *Аутоиммунные расстройства*: СКВ-подобный синдром, артриты, склеродермия, хронический активный гепатит, тиреоидит.
5. Нередко ИДС сочетается с *аллергическими реакциями* 1-го типа в виде экземы, отека Квинке, аллергическими реакциями на введение лекарственных препаратов, иммуноглобулина, крови.
6. *Опухоли и лимфопролиферативные* заболевания при ИДС встречаются в 1000 раз чаще, чем без ИДС.
7. У больных с ИДС часто отмечают *расстройства пищеварения*, диарейный синдром и синдром мальабсорбции.

### Доверительные границы лимфоцитарного иммунофенотипа (Европейское бюро ВОЗ 2000)

Показатели		Возраст, мес					
		0–4	4–9	9–12	12–24	24–60	60–взрослые
CD3	5-й центиль	2070* 69**	2280* 57**	1870* 55**	1460* 53**	1610* 62**	887* 59**
	95-й центиль	6540* 87**	6450* 84**	5945* 83**	5440* 81**	4230* 80**	2331* 84**
CD4	5-й центиль	1460* 41**	1690* 36**	1355* 34**	1020* 31**	900* 35**	689* 33**
	95-й центиль	5110* 64**	4600* 61**	4100* 58**	3600* 54**	2860* 51**	1566* 39**
CD8	5-й центиль	650* 16**	720* 16**	645* 16**	570* 16**	630* 22**	262* 15**
	95-й центиль	2450* 35**	2490* 34**	2360* 36**	2230* 38**	1910* 38**	1066* 39**
CD4 : CD8	5-й центиль	1 32	1 2	1 08	0 95	1 05	0 92
	95-й центиль	3 47	3 48	3 22	2 95	2 07	3 8
В клетки	5-й центиль	680* 13**	635* 12**	1067* 17**	480* 15**	260* 12**	90* 5**
	95-й центиль	2890* 44**	2789* 42**	3275* 42**	2819* 40**	1510* 35**	543* 21**
Лимфоциты	5-й центиль	2920* 55**	3610* 45**	2895* 45**	2180* 44**	2400* 38**	1320* 23**
	95-й центиль	8840* 78**	8840* 79**	8555* 76**	8270* 72**	5810* 64**	3216* 47**
Число лейкоцитов	5-й центиль	4400	640	5650	4900	3900	3600
	95-й центиль	16000	15400	15100	14800	15400	10200

\* Абсолютное количество клеток в 1 мкл.

\*\* Процент от числа лимфоцитов.

8. Больные с ИДС отличаются *необычными реакциями на вакцинацию*, а применение у них живых вакцин опасно развитием сепсиса.

9. Первичные ИДС часто сочетаются с *пороками развития*, прежде всего с гипоплазией клеточных элементов хряща и волос. Кардиоваскулярные пороки описаны, главным образом, при синдроме Ди Георге.

Общность клинических проявлений ПИД во многом определяется изменениями тимуса при них. Еще в 1976 г. Ш. Незелоф писал, что структурные дефекты тимуса являются основным маркером нарушений иммунного статуса, особенно в детском возрасте. Видный отечественный детский патологоанатом Т. Е. Ивановская (1996), находила дисплазию тимуса при таких тяжелых комбинированных иммунодефицитах, как дефицит аденозиндезаминазы, синдром Незелофа, гипоплазию его — при синдромах Вискотта—Олдрича и Луи-Бар, несвоевременную (преждевременную) жировую трансформацию тимуса — при агаммаглобулинемии Брутона, синдромах гипер-IgM и дефиците IgA, Чедиака—Хигаси, хронической гранулематозной болезни, генерализованных формах гистиоцитоза Лангерганса.

По характеру возбудителей инфекций (преимущественно бактериальные или преимущественно вирусные и микобактериальные) можно заподозрить дефект гуморального или клеточного звеньев иммунитета. Так, освобождение организма от микробов, киллинг которых успешно осуществляется в фагоцитах, обеспечивается главным образом механизмами гуморального иммунитета (В-клеточного). Микроорганизмы, не погибающие в фагоцитах: микобактерии, микоплазмы, простейшие, а также вирусы, уничтожаются вместе с клеткой путем специфического и неспецифического цитолиза, контролируемого Т-лимфоцитами. Так как среди Т-клеток имеются как регуляторные, так и эффекторные субпопуляции, то дефект ранних стадий их дифференцировки или дефект общего звена в трансдукции сигнала к внутриклеточным посредникам может проявиться и в виде нарушений клеточного иммунитета, и в синтезе антител на тимусзависимые антигены.

### **Диагностика первичного иммунодефицита**

При персистирующих или повторных инфекциях, вызванных необычными или оппортунистическими микроорганизмами, следует подозревать первичный или вторичный иммунодефицит. Особенно характерным являются хронические рецидивирующие кандидозы кожи и слизистых оболочек, инфекции, вызванные простейшими. Задержка роста, стойкая гипотрофия, диарейный синдром, экзема, необъяснимый гематологический дефицит свидетельствуют в пользу ИДС. Вероятность диагноза иммунодефицита возрастает, если в семье в данном или предыдущем поколениях уже наблюдались подобные заболевания, а также случаи смерти детей в раннем детском возрасте.

Скрининговое исследование следует начинать с количественного определения основных клеточных популяций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов. Следует определить концентрацию сывороточных иммуноглобулинов, включая IgM, IgG, IgA и IgE. Анализ основных эффекторных механизмов должен включать систему комплемента, фагоцитоз и воспалительную реакцию. Оценку антительного ответа можно провести после иммунизации и однократной ревакцинации вакцинами дифтерии/столбняка.

У неиммунизированных детей рекомендуют определение уровня «естественных» антител:  $\alpha$  и  $\beta$  изогемагглютининов, антистрептолизина, бактерицидных антител против *E. coli*. Для оценки гуморального ответа на углеводные антигены применяют пневмококковый полисахарид, однако они противопоказаны детям младше 2 лет, а у детей до 5 лет интерпретация результатов затруднена.

Т-клеточный иммунитет можно исследовать на основании ответа лимфоцитов периферической крови на фитомитогены и универсальные антигены *in vitro*.

Бактерицидность фагоцитов оценивают по степени восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) после обработки клеток стимуляторами фагоцитоза или по оценке киллинга микроорганизмов, или продукции перекисных радикалов с помощью хемилюминесценции.

Воспалительную реакцию можно оценить путем измерения хемотаксиса и хемокинеза, а также продукции и секреции отдельных воспалительных цитокинов.

Количество В-лимфоцитов можно оценить на основании мембраносвязанных иммуноглобулинов или при использовании моноклональных антител к специфическим В-клеточным антигенам: CD19 и CD20. Аналогичным методом определяют содержание субпопуляций Т-лимфоцитов: анти-CD3-антитела метят все Т и NK клетки, анти-CD4 антитела выявляют хелперы/индукторы, анти-CD8 — супрессоры/киллеры.

Активированные Т-лимфоциты можно подсчитать с помощью моноклональной сыворотки против CD25 (IL-2Ra) или против CD71 (рецептора к трансферрину), а их активность — по концентрации IL-2 в супернатантах, активированных фитогемагглютинином мононуклеарных клеток.

Для диагностики и классификации ИДС всегда необходим анализ крови, а в некоторых случаях пункция костного мозга. У большинства больных с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (ТКИД) имеется стойкая лимфопения (менее  $1 \times 10^9$ /л). Нормальное количество лимфоцитов не исключает ТКИД. Для больных с общей вариабельной иммунной недостаточностью и селективным дефицитом IgA показано исследование ткани кишечника иммуногистологическими и гистологическими метода-

ми на предмет выявления плазматических и лимфоидных клеток (в норме эти клетки находят в биоптатах кишечника у здоровых детей старше 15–20 дней).

Специальные исследования: при подозрении на ТКИД или Т-клеточные дефекты обязательно определение уровня аденозиндезаминазы (АДА) и пурипнуклеозидфосфорилазы (ПНФ) эритроцитов у всех пациентов. У больных с неврологическими заболеваниями и при атаксии с телеангиэктазией (АТ) полезно определение концентрации  $\alpha$ -фетопротейна в крови (она повышена у 95% больных с АТ), а также исследование хромосом. У больных с ТКИД необходимо исследовать экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС – II класса) на мононуклеарных клетках для исключения дефицита МНС II.

## Комбинированные иммунодефициты (CID)

Комбинированные иммунодефициты включают в себя группу заболеваний, клинически и иммунологически характеризующуюся дефектом как Т-, так и В-лимфоцитов. Диагностические критерии обычно включают начало заболевания в раннем возрасте в виде тяжелых, потенциально смертельных инфекций, глубокое нарушение клеточного иммунитета, дефицит антител и лимфопению. Клинически выявляют: задержку роста и моторного развития, персистирующие, вялотекущие, упорные инфекции, вызванные низковирулентными микроорганизмами (например, *Candida*, *Pneumocystis carinii*, *Cytomegalovirus*), что требует дифференциальной диагностики с ВИЧ-инфекцией у младенцев.

В табл. 283 представлены основные варианты ТКИН.

Обычно в первые три месяца жизни рост и развитие детей более или менее нормальные, особенно если не сделана прививка ВСГ, но затем замедляются прибавки массы и длины тела, развиваются гипотрофия, стойкие молочница и нарушения трофики кожных покровов, диарея. Характерны: лимфоцитопения, интерстициальная пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, тяжелые инфекционные процессы, обусловленные цитомегаловирусом и другими герпетическими вирусами, аденовирусом, грибами. Трансплацентарная передача материнских лимфоцитов может вызвать реакцию «трансплантат против хозяина» в виде кожной эритематозной или папулезной сыпи и поражения печени.

При лабораторном исследовании выявляют гипогаммаглобулинемию, снижение пролиферативной активности лимфоцитов. Близкое к норме количество лимфоцитов может являться результатом трансплацентарной передачи лимфоцитов от матери.

**Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), тип наследования и иммунологические нарушения (Кондратенко И.В., 2004)**

Иммунодефицит	Тип наследования	Сывороточные иммуноглобулины	Циркулирующие лимфоциты		
			Т	В	НК
Ретикулярная дисгенезия	АР	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
RAG1/RAG2 ТКИН	АР	↓↓	↓↓	↓↓	N
Синдром Оменна	АР	↓↓	v/ N	↓↓	N/↑
Радиочувствительная ТКИН	АР	↓↓	↓↓	↓↓	N
X-сцепленная ТКИН	X-сцепл.	↓↓	↓↓	N/↑	↓↓
Дефицит JAK3	АР	↓↓	↓↓	N/↑	↓↓
Дефицит IL-7R	АР	↓↓	↓↓	N/↑	N
Дефицит CD45	АР	↓	↓↓	N/↑	↓
Дефицит аденозиндезаминазы	АР	↓↓	↓↓	↓	↓
Дефицит пуриинуклеозидфосфорилазы	АР	↓/N	↓↓	↓/N	↓/N
Дефицит ZAP70	АР	↓/N	v(wCD8)	N	N
Дефицит CD25	АР		↓	N	N
Дефицит CD3γ	АР	N	N(vCD3)	N	N
Дефицит CD3ε	АР	N	N(↓CD3)	N	N
Дефицит TAP	АР	N	↓(↓↓CD8)	N	N
Дефицит MHC II	АР	N	↓(↓↓CD4)	N	N

Примечания: N – норма; ↓ – снижение; ↓↓ – резкое снижение.

**RAG1/RAG2 ТКИН** – обусловлена мутацией recombination activating genes (RAG1 и RAG2), инициирующих формирование иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов.

**Дефицит CD45** – характеризуется отсутствием трансмембранной протеинкиназы.

**Дефицит IL-7R.** Экспрессия рецептора для IL-7 критична для развития Т-лимфоцитов, но не В-лимфоцитов.

**Дефицит TAP** (Transporter for Antigen Presentation) характеризуется низкой экспрессией молекул HLA I класса на поверхности клеток, селек-

тивным дефицитом  $IgG_2$ , отсутствием антительного ответа на полисахаридные антигены, тяжелым течением респираторных бактериальных инфекций, гранулематозными поражениями кожи. Возможно позднее клиническое проявление иммунодефицита.

**Дефицит CD25** обусловлен мутацией гена  $\alpha$ -цепи IL-2, приводит к нарушению пролиферации Т-клеток, апоптоза в тимусе, экспансии аутореактивных клонов и лимфоидной инфильтрации тканей.

**Синдром Оменна** — вариант ТКИД, характеризующийся развитием вскоре после рождения генерализованной эритродермии, алопеции, десквамации эпителия, диареи, гипотрофии, гепатоспленомегалии, гиперэозинофилии и выраженного подъема концентрации IgE в крови. В крови и тканях повышено количество Th2-клеток. Уровни В-лимфоцитов, иммуноглобулинов А, М, G, продукция IL-2,  $INF\gamma$  — резко снижены.

**Синдром Незелофа** — вариант ТКИД с нормальным уровнем иммуноглобулинов и сохраненной лимфоидной тканью, но резко сниженными уровнями CD4 и CD8-лимфоцитов (при нормальном соотношении между ними), характеризующийся хроническим кандидозом слизистых оболочек и кожи, диареей, гипотрофией из-за мальабсорбции, легочными и другими инфекционными процессами, сепсисом.

**Дефицит аденозиндезаминазы (АДА)** наследуется аутосомно-рецессивно. Генетический дефект вызван мутациями в пределах гена 20-й хромосомы, кодирующего АДА. Прогрессивно снижаются уровни Т- и В-клеток и иммуноглобулинов в связи с накоплением токсических метаболитов (dATФ и S-аденозилгомоцистеина), ингибирующих рибонуклеотидредуктазу и, таким образом, синтез ДНК и пролиферацию клеток. С иммунологическими дефектами ассоциированы аномалии хрящей (ребер с расширением их передней части, нарушениями их соединения с позвонками, утолщением зон роста, лопаток, таза). Диагноз ставят на основании обнаружения в моче дезоксиаденозина и отсутствия в лизатах эритроцитов фермента аденозиндезаминазы.

**Дефицит пурипнуклеозидфосфорилазы (ПНФ)** является результатом мутации гена, локализованного в 14-й хромосоме и ответственного за синтез данного фермента. Токсический метаболит — гуанозинтрифосфат (dГТФ), накапливающийся в результате дефицита фермента, нарушает пролиферацию клеток. Т-лимфоциты более чувствительны к dГТФ, чем В-лимфоциты, и поражаются в большей степени. В этом состоит иммунологическое различие между дефицитами АДА и ПНФ. Ассоциированными признаками являются: аутоиммунные гемолитические анемии и неврологические симптомы в виде судорог, спастической тетраплегии, атаксии.

**Дефицит молекул II класса МНС** («синдром лысых лимфоцитов»). Это гетерогенная группа заболеваний (выделено, по крайней мере, 3 подгруппы), обусловленных дефектом в белках, запускающих транскрипцию молекул II класса, в результате чего нарушается функция распознавания антигена с участием CD4<sup>+</sup>лимфоцитов. При этом содержание Т- и В-клеток существенно не изменено, но уменьшена субпопуляция Т-хелперов, нарушен клеточный иммунитет и синтез антител. Иммунологические расстройства ассоциируются с задержкой развития и затяжной диареей.

**Ретикулярная дисгенезия** — это редкое, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание. Оно является результатом нарушения созревания как лимфоидных, так и миелоидных предшественников (дефект стволовой клетки). Заболевание характеризуется резко выраженной лимфопенией, гранулоцитопенией, тромбоцитопенией, септическим течением инфекционного процесса с летальным исходом в первые недели жизни.

**Дефицит CD3 $\gamma$  или CD3 $\epsilon$**  протекает при нормальном содержании в крови Т-, В-клеток и иммуноглобулинов. В связи с различной степенью экспрессии CD3 рецепторов на мембране Т-клеток клинические проявления такого дефицита варьиабельны даже в одной семье.

**Дефицит CD8 лимфоцитов** встречается редко, наследуется аутосомно-рецессивно, обусловлен мутацией гена, расположенного на 2-й хромосоме, кодирующего протеинкиназу, ассоциированную с  $\zeta$ -цепью Т-клеточного рецептора (ZAP70), и участвующего в передаче сигнала в клетку. Количество CD4<sup>+</sup> клеток нормально или повышено, но они функционально неактивны, CD8<sup>+</sup> клетки вообще отсутствуют. Клиника типична для ТКИН. Трансплантация костного мозга у некоторых детей привела к коррекции дефицита.

**Лимфопролиферативный синдром, сцепленный с X-хромосомой (болезнь Дункана)** — сочетанное расстройство Т- и В-клеточного иммунитета, развивающееся после заражения вирусом Эпстайна—Барр. До контакта с этим возбудителем дефекта иммунитета нет, но после инфицирования, которое может произойти в любом возрасте, развиваются гипогаммаглобулинемия, снижение синтеза  $\gamma$ -интерферона и соотношения хелперных/супрессорных клеток, активности клеток — естественных киллеров. Цитотоксические Т-клетки атакуют зараженные вирусом Эпстайна—Барр аутологичные Т-клетки, что приводит к тяжелому течению мононуклеоза с печеночной недостаточностью и смерти в  $\frac{3}{4}$  случаев.

**Радиочувствительная ТКИН** идентифицирована в 1998 г. и характеризуется нарушением восстановления разрывов ДНК, происходящих при рекомбинации генов иммуноглобулинов и TCR. У больных нарушена ак-



тивность ДНК-зависимой и других протеинкиназ, отвечающих также за репарацию разрывов ДНК, индуцированных радиацией. Ген назван Artemis.

### **Комбинированные иммунодефициты, связанные с другими крупными дефектами**

В данную группу включены заболевания, при которых иммунодефицит является одним из основных синдромов, но не единственным.

**Синдром Вискотта—Олдрича** является X-сцепленным заболеванием, клинически характеризующимся триадой признаков: рецидивирующими инфекциями, атопическим дерматитом и геморрагическим синдромом вследствие тромбоцитопении. Лишь у трети больных выявляется полная триада признаков, у остальных — комбинация или изолированная тромбоцитопения (20% больных), иммунодефицит (15% больных). В основе лежит дефект цитоскелета гемопоэтических стволовых клеток. Дефектный ген локализуется в коротком плече X-хромосомы (Xp11.22). Ген клонирован, он кодирует белок, состоящий из 501 аминокислоты и названный белком синдрома Вискотта—Олдрича (функция его пока неизвестна). Поверхностные гликопротеиды мембран лейкоцитов и тромбоцитов нестабильны. Лимфоциты при сканирующей микроскопии имеют характерный «лысый» вид (это может быть использовано для пренатальной диагностики). Количество В-лимфоцитов нормальное, но продукция антител (в первую очередь IgM) нарушена, особенно к полисахаридным антигенам. Далее развивается прогрессирующая лимфопения, преимущественно за счет Т-лимфоцитов.

Нарушение иммунологического контроля аутоагрессивности и онкогенеза реализуется в виде присоединения аутоиммунных расстройств (тяжелый васкулит, гломерулонефрит) и злокачественных лимфопролиiferативных опухолей. В крови отмечают низкий титр изогемагглютининов и 80% тромбоцитов имеют диаметр менее 2 мкм. Уровни иммуноглобулинов, сыворотки крови: IgG — норма, IgM — снижен, IgA и особенно IgE — высокие. Заболевание проявляется в младенческом или раннем детском возрасте. Лечение — трансплантация костного мозга или стволовых клеток.

**Атаксия-телеангиэктазия** (синдром Луи-Бар) имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. В его основе лежат нарушения регуляции клеточного цикла, приводящие к хромосомной нестабильности и высокой чувствительности к ионизирующей радиации (последнее может быть использовано для пренатальной диагностики). В лимфоцитах выявляют по-

ломки хромосом, инверсии, транслокации, затрагивающие участки генов Т-клеточного рецептора и комплекса генов иммуноглобулинов.

Клинически синдром проявляется в виде прогрессирующей мозжечковой атаксии, мелких гемангиом и телеангиэктазий (особенно на мочках ушей и склерах), пятен «кофе с молоком» на коже и, наконец, у 70% больных развивается иммунодефицит в виде рецидивирующих синопульмональных инфекций, хотя и не всегда в раннем детстве. Общий риск опухолей у гетерозигот повышен в 3,5 раза. Смерть обычно наступает в молодом возрасте, чаще всего от злокачественных новообразований. Заболевание имеет очень много генетических вариантов (идентифицировано уже 6 групп). Иммунологически отмечают переменное снижение иммуноглобулинов и Т-лимфоцитов. Характерным признаком данного синдрома является очень высокий уровень  $\alpha$ -фетопротеина.

**Аномалия Ди Георге (Ди Джорджи)** является эмбриопатией с повреждением развития тимуса и множественными органными дефектами. У 80–90% пациентов имеется делеция 22-й хромосомы, сочетающаяся с симптомокомплексом: пороки сердца + патология лицевого скелета + гипоплазия тимуса + «расщепление неба» + гипокальциемия из-за гипоплазии околощитовидных желез (так называемый САТСН— акроним из названий вовлеченных органов). Характерные черты лица (диспластичные ушные раковины, гипертелоризм, широкая переносица, «рыбий рот», антимонголоидный разрез глаз, микрогнатия, дольчатая мочка уха, расщелина неба), судороги в связи с гипокальциемией, сердечная недостаточность позволяют предположить диагноз.

Инфекции не являются ведущим симптомом. Только у 20% больных снижено количество и функция Т-лимфоцитов, но характерна диссоциация между низким уровнем НК-клеток и повышенным В-лимфоцитов. Уровни Ig — норма. Со временем у выживших детей возможно приобретение естественным способом функциональных Т-лимфоцитов и коррекция иммунодефицита. Прогноз в этом случае зависит от возможности корригировать порок сердца, гипокальциемию. У всех выживших в первый месяц жизни больных имеется грубая задержка нервно-психического развития.

**Комбинированные иммунодефициты могут сопутствовать множеству врожденных и наследственных заболеваний:** *хромосомной нестабильности с дефектами репарации* (например, синдром Блума, анемия Фанкони); *хромосомным дефектам* (например, синдром Дауна, синдром Тернера); *аномалиям скелета и иммунологической недостаточности с общей задержкой роста* (например, синдромы: Дубовица, Шимке, Гетчинсона—Гилфорда, Грисцелли); *иммунодефициты с дерматологическими дефектами* (напри-

мер, врожденный дискератоз, энтеропатический акродерматит, синдром Нетертона, синдром Папийона—Лефевра); *наследственным дефектам метаболизма* (например, дефицит транскобаламина 2, метилмалоновая ацидемия, наследственная оротовая ацидурия, биотинзависимая недостаточность карбоксилазы, маннозидоз, болезнь накопления гликогена 1b типа). Диагностируют эти болезни на основании характерных клинических данных, и ИДС выносят в осложнение. Например, для *наследственной оротовой ацидурии* характерны: рецидивирующая диарея, отставание в росте, мегалобластная анемия, лимфоцитопения за счет снижения числа Т-клеток с нарушением их функции и повышенная частота инфекционных процессов.

### Преимущественно Т-клеточные дефекты

Кроме иммунодефицитных состояний, включающих дефект Т-системы и изложенных в разделе комбинированных ИДС, описаны отдельные случаи первичных иммунных дефектов с нарушением функций субпопуляций Т-лимфоцитов.

***Хронический кожно-слизистый кандидоз*** — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся склонностью к хронической кандидозной инфекции кожных покровов, ногтей и слизистых оболочек, частыми бактериальными и вирусными инфекциями и нередко эндокринными расстройствами — гипопаратиреоз, болезнь Аддисона. Генетический дефект неизвестен. Лечение — симптоматическое и основное — антикандидозные препараты.

***Первичный дефицит CD4 клеток***, сопровождающийся прогрессирующим снижением CD4+Т-лимфоцитов, поражением клеточного иммунитета (не связанным с ВИЧ инфекцией) и проявляющийся клинически в виде криптококкового менингита и кандидоза ротовой полости. Генетика и патогенез этого нарушения не выяснены. Рекомендуют оценку количества CD4+ у других членов семьи.

***Первичный дефицит CD7 Т-клеток***. У ребенка с ТКИН был описан дефицит CD7+Т-лимфоцитов. Генетическое наследование не установлено.

***Дефицит ИЛ-2*** описан у ребенка с ТКИН при нормальном количестве циркулирующих Т-клеток. Установлена неспособность к транскрипции гена ИЛ-2. Тип наследования этого дефекта не установлен.

***Множественная недостаточность цитокинов***. Описан ребенок с ТКИН, страдающий дефицитом ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5 и  $\gamma$ -интерферона. В его клетках отсутствовал ядерный фактор активированных Т-клеток (промо-тер). Генетика дефекта еще не известна.

**Дефект передачи сигнала.** У нескольких детей с ТКИН выявлено нарушение кальциевого потока и синтеза диацилглицерола после антигенной стимуляции их Т-клеток. Генетика не выяснена.

## **Иммунодефициты с преимущественным дефектом синтеза антител**

**Х-сцепленная агаммаглобулинемия** (болезнь Брутона) известна как первая описанная форма иммунодефицита (1952 г.). Наследуется рецессивно, встречается у мальчиков и начинает проявляться на первом году жизни в виде рецидивирующих гнойных инфекций: бронхолегочной системы (бронхиты, пневмонии), ЛОР-органов (гнойные отиты, синуситы), кишечника (энтериты, колиты), глаз (конъюнктивиты), кожи (пиодермии), лимфоузлов (лимфадениты). Обычно миндалины у этих детей гипоплазированы, лимфоузлы часто не пальпируются. Генетический дефект локализуется на длинном плече X хромосомы (Xq21.3–Xq22) и заключается в мутации ранее неизвестного гена цитоплазматической протеинкиназы, обозначаемой как *btk* (Bruton tyrosine kinase, или В-клеточная тирозинкиназа). У некоторых больных первые симптомы  $\alpha$ -гаммаглобулинемии появляются в дошкольном возрасте.

Диагностическими критериями являются: выявленная по крайней мере двукратно низкая концентрация в крови всех изотипов иммуноглобулинов в результате отсутствия синтеза антител (уровень IgG — менее 2 г/л, а на первом году — менее 1 г/л, уровни IgA и IgM у детей школьного возраста менее 0,2 г/л), низкое количество циркулирующих В-клеток (обычно менее 5/1000 лимфоцитов). В лимфоузлах, даже после повторных иммунизаций, отсутствуют герминальные центры и плазматические клетки. Структура вилочковой железы, количество и функция Т-лимфоцитов не изменены, у части детей повышен уровень Т-супрессоров. Для больных детей характерны рецидивирующие инфекции (синуситы, отиты, пневмонии, менингит), вызванные пневмококками, гемофильной палочкой, стрептококками и стафилококками, микоплазмами, на фоне отсутствия увеличения лимфатических узлов миндалин, селезенки, лейкоцитоза даже при тяжелом течении. У  $1/3$  больных отмечается транзиторная, циклическая или постоянная нейтропения. Устойчивость к вирусным инфекциям в целом сохранена, хотя встречаются случаи летального течения гепатита В, тяжелых энтеровирусных энцефалитов, полирадикулоневритов и поствакцинального полиомиелита. У старших детей часто развиваются бронхоэктазы, фиброз легких, легочное сердце, возможен сепсис.

При длительном наблюдении у 20–25% больных отмечен артрит (по типу ювенильного ревматоидного); у 25% — синдром мальабсорбции;

у 20–25% — экзема; у 5–10% — злокачественные лимфоретикулярные опухоли. Типично отставание в физическом развитии. Клиника переменна даже в одной семье.

С тех пор как идентифицирован генетический дефект, обнаружено, что его клинические проявления гораздо шире, чем думали раньше. Поэтому все мальчики с преимущественным дефектом антителообразования должны быть обследованы на наличие мутации гена *btk*.

Описана форма ***X-сцепленной гипогаммаглобулинемии с дефицитом гормона роста***, ранее известная как семейная форма иммунодефицита. Болеющие мальчики из разных семей имели или не имели мутации в гене *btk*. Гены, кодирующие гормон роста и его рецепторы, не картированы на X-хромосоме, поэтому механизм связи данных двух дефектов пока не ясен.

***Гипер-IgM синдром*** представляет группу агаммаглобулинемий. Выделены 5 форм наследуемых:

- а) X-сцепленно (70% случаев);
- б) аутосомно-рецессивно (30%).

При ***X-сцепленной форме*** установлен генетический дефект в виде мутации в гене лиганда (рецептора для CD40) — CD40L, экспрессирующегося на активированных Т-лимфоцитах (табл. 277) и обеспечивающего контакт с В-лимфоцитом через CD40 (рецептор В-клетки), необходимый для переключения синтеза изотипов (классов). CD40L сходен с фактором некроза опухолей.

У большинства больных данный лиганд не экспрессируется вообще, но у части детей — экспрессируется аномальный (нефункциональный) белок. В последнем случае проявления заболевания будут менее тяжелыми. Типичны такие же рецидивирующие и тяжелые гнойно-бактериальные инфекции, как и при агаммаглобулинемии в сочетании с нейтропенией, тромбоцитопенией, гемолитическими и гипопластическими анемиями. У некоторых больных выявляют дефекты клеточного звена иммунитета. В отличие от агаммаглобулинемии типичны гиперплазия небных миндалин, гепатоспленомегалия, увеличение периферических лимфоузлов. Лабораторная диагностика основана на выявлении (минимум двукратно) сывороточной концентрации IgG менее 2 г/л, IgA менее 0,05 г/л, отсутствии IgE при IgM более 3 г/л.

***Гипер-IgE-синдром*** — ПИД, названный первоописателями С. Девисом и соавт. (1966) именем библейского Иова (***синдром Иова***). Наследование — аутосомно-доминантное с неполной пенетрантностью. Ген идентифицирован на 4-й хромосоме.

Характеризуется:

- очень высокой концентрацией IgE в крови (более 1000 МЕ при неоднократных определениях) в сочетании с выраженной эозинофилией;
- появляющейся в первые 2 мес жизни рецидивирующей экзематозной сыпью в сочетании с «холодными» (не сопровождаются эритемой) абсцессами кожи и подкожной клетчатки, вызываемыми обычно золотистым стафилококком (с обнаружением стафилококковых IgE-антител);
- рецидивирующими бактериальными инфекционными процессами респираторного тракта (нередко абсцедирующие пневмонии с последующим формированием бронхоэктазов), глаз, придаточных пазух, костей и суставов, мочевыводящих путей, лимфоузлов;
- грубыми чертами лица (широкая переносица, большой нос, непропорциональное развитие щек, нижней челюсти);
- нередко рыжий цвет волос и светлая кожа;
- часто кандидозные поражения кожи и слизистых оболочек;
- нередко остеопороз и перелом костей, сколиоз.

Лечение — симптоматическое, длительная антибиотикотерапия. У некоторых больных положительный эффект оказывает длительная базисная терапия кетотифеном (Задитен), цитиризином (Зиртек). Иногда положительное влияние оказывает плазмаферез.

**Гипер-IgD-синдром** смотри главу 6.

**Делеция генов тяжелых цепей иммуноглобулинов** встречается у 5–10% европеоидов. Генетический дефект состоит в делеции и дупликации в участке гена хромосомы 14, кодирующем константный регион тяжелых цепей иммуноглобулинов. У гомозигот с такими делециями отмечается недостаток соответствующих классов и субклассов иммуноглобулинов. Гетерозиготы в большинстве случаев клинически здоровы, но некоторые могут страдать от повторных гнойных инфекций.

**Дефицит к-цепей** описан в нескольких семьях. Обнаружена мутация в гене к-цепи, локализованном во 2-й хромосоме. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Количество циркулирующих В-клеток и Ig может быть сниженным или нормальным.

**Селективный дефицит субклассов IgG с или без дефицита IgA** связан с дефектами дифференцировки изотипов. Диагностическим критерием является нормальный общий уровень сывороточного IgG со снижением уровня одного или более субклассов IgG. Для взрослых наиболее характер-

но снижение  $IgG_3$ , а для детей —  $IgG_2$ , особенно в сочетании с низким ответом на полисахаридные антигены. Уровень  $IgG_4$  в норме широко варьирует, у многих здоровых людей не выявляется с помощью стандартных методов, поэтому его изолированный дефицит трудно как-либо интерпретировать. Так как  $IgG_1$  является основным субклассом сывороточного  $IgG$ , его дефицит не может не вызвать снижение общего уровня  $IgG$ , и в этом случае заболевание относится к «*Общей вариабельной иммунной недостаточности*». Содержание  $IgA$  при данном дефиците часто снижено.

**Дефицит антител с нормальным уровнем иммуноглобулинов.** Диагностическим критерием является отсутствие ответа на определенный специфический антиген и нормальный ответ на другие антигены, а также нормальный уровень сывороточных  $IgG$  и  $IgM$ . Большинство людей клинически здоровы, но некоторые страдают от повторных синопульмональных инфекций. Снижение антительного ответа на полисахаридные антигены часто выявляют у больных серповидно-клеточной анемией, асплений, синдромом Вискотта—Олдрича и синдромом Ди Георге. Люди, не отвечающие на полисахаридные антигены, хорошо продуцируют антитела на конъюгированные вакцины. Наследование неизвестно.

**Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН).** Этот термин в англоязычной литературе (CVID) используют для описания группы еще не дифференцированных синдромов, общим признаком которых является дефект синтеза антител. Диагноз базируют на исключении всех прочих известных причин первичных ИДС. Так как это состояние пока не разделено на составляющие синдромы, то ОВИН является одним из наиболее частых первичных иммунодефицитов, его диапазон — от 1:50 000 до 1:200 000.

Клинические проявления чаще всего возникают на втором-третьем десятилетии жизни в виде повторных гнойных инфекций респираторного тракта, включая бронхоэктатическую болезнь. Пациенты с ОВИН в высокой степени предрасположены к желудочно-кишечным заболеваниям, особенно хроническим воспалительным. Мальабсорбция с потерей массы тела, диареей, дефицитом витаминов сходна с проявлениями спру, целиакией (аглутеновая диета может быть неэффективной).

Необычайно высока среди больных ОВИН частота лимфоретикулярных и желудочно-кишечных злокачественных опухолей, у трети больных выявляют диффузную лимфоаденопатию и/или спленомегалию. Значительно повышена частота аутоиммунных заболеваний (не только у больных, но и у членов их семей). Обычно (но не всегда) дефект продукции антител сопровождается снижением уровня сывороточного  $IgG$  и часто  $IgM$ .

IgA не обнаруживают, или он заметно ниже нормы практически у всех больных (суммарная концентрация сывороточных IgG, IgA, IgM менее 3 г/л). Отсутствие повышения титров антител после иммунизации позволяет поставить диагноз у больных с пограничными уровнями иммуноглобулинов крови.

У некоторых больных может быть нарушен и клеточный иммунитет, но клинические проявления больше соответствуют дефекту продукции антител. В семьях, где имеются несколько больных с ОВИН, выявлена повышенная частота определенных аллелей МНС. Иммунологический дефект связывают с нарушением передачи сигнала через Т-клеточный рецептор в процессе презентации антигена. Количество В-лимфоцитов, несущих маркер CD19, может быть снижено, но убедительных данных за внутренний В-клеточный дефект нет. У части больных отмечают сниженную продукцию ИЛ-2.

Среди типов наследования ОВИН возможны аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный и Х-сцепленный, однако чаще всего встречаются спорадические случаи, в которых наследование не прослеживается.

*Дефицит IgA* — самый частый из идентифицируемых иммунодефицитов. Как уже отмечалось, он встречается у европеоидов с частотой 1:300–700 (у японцев — 1:18500), хотя частота клинических его проявлений — 1:30 000. Сущность дефекта состоит в неспособности к конечной дифференцировке в IgA-продуцирующие В-клетки, однако у разных больных этот механизм может быть различным. Общее количество лимфоцитов — нормальное.

Критерий лабораторной диагностики синдрома — уровень IgA в сыворотке крови менее 0,05 г/л при достаточном уровне других иммуноглобулинов и отсутствии признаков других ИДС (например, атаксии-телеангиоэктазии). При полном дефиците IgA отсутствуют оба субкласса IgA<sub>1</sub> и IgA<sub>2</sub> в сыворотке. У большинства индивидуумов нет явных симптомов заболевания, но имеется выраженная склонность к рецидивирующим синопульмональным инфекциям. В типичных случаях к этому присоединяется диарейный синдром (из-за недостаточности поджелудочной железы, атрофического гастрита, синдрома мальабсорбции, в частности, целиакии и др.), часты аутоиммунные расстройства в виде ревматоидного артрита, дерматомиозита, системной красной волчанки, хронического активного гепатита, иммунной тромбоцитопенической пурпуры. У части детей отмечают аллергические реакции 1-го типа: сенная лихорадка, атопическая бронхиальная астма.

Среди лиц с дефицитом иммуноглобулина А зарегистрирована повышенная заболеваемость лимфопролиферативными злокачественными опухо-



лями. У 40% больных выявляют антитела к тяжелым цепям IgA, которые связывают с переливанием препаратов крови, содержащих данный класс иммуноглобулинов. В некоторых семьях установлено аутосомно-рецессивное наследование заболевания. Имеется ассоциация определенных гаплотипов МНС с дефицитом IgA и ОВИН.

В классификацию ВОЗ в раздел первичных ИДС с нарушением продукции антител включена «*Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия*». Как известно, IgG у новорожденного ребенка имеет материнское происхождение. Время начала и скорость синтеза собственных иммуноглобулинов значительно варьирует. Часть доношенных детей (низкий уровень IgG у недоношенных прежде всего связан с тем, что основная масса IgG поступает трансплацентарно в последнем триместре беременности) имеет задержку начала активной продукции антител до 12 и даже 36 мес после рождения. Это особенно часто наблюдают в семьях с иммунодефицитами. Предполагаемый патогенез заключается в задержке созревания хелперной функции. Наследование неизвестно. При отсутствии других дефектов состояние корригируется само по себе и не требует лечения. Диагноз ставят детям в возрасте от 1 года до 5 лет на основании повторных низких уровней одного из сывороточных иммуноглобулинов (IgG ниже 5 г/л, IgA ниже 0,2 г/л, IgM ниже 0,4 г/л) при исключении других ИД.

## Количественные и качественные дефекты фагоцитов

**Наследственные нейтропении** (табл. 284, 285). Содержание нейтрофилов менее 1500 в мкл крови оценивают как нейтропению.

Таблица 284

### Наследственные и врожденные нейтропении

Название, характер наследования*	Суть аномалии	Клиника	Лечение
1	2	3	4
Синдром Костманна — инфантильный агранулоцитоз, АР	В пунктате костного мозга при нормальном количестве миелокарицитов задержка их созревания на уровне промиелоцита. Генез не ясен. У ряда больных найдены хромосомные aberrации, моносомия 7. Уровень гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в крови (Г-КСФ) — норма	Тяжелые возвратные гнойные инфекционные процессы, лихорадки, задержка физического и психомоторного развития, иногда микроцефалия, катаракта на фоне резкой нейтропении (менее 500 в 1 мкл.; чаще менее 200 в 1 мкл крови). У 1–2% больных развиваются миелоидные лейкозы	Симптоматическая антибиотикотерапия.  Рекомбинантные Г-КСФ (ленограстим, филграстим) в нарастающих дозах (3–60 мкг/кг/сутки) подкожно длительно. При неэффективности трансплантация стволовых клеток.

1	2	3	4
Циклическая нейтропения детская, АД или АР	Генез нейтропении не ясен. В пунктате костного мозга выявляются циклические колебания миелопоэза: периодическое увеличение числа зрелых миелоидных элементов и снижение клеток пролиферирующего пула	Обычно на первом году жизни с интервалом 3–4 нед на фоне нейтропении возникают 3–7-дневные лихорадки, стоматиты, фарингиты, синуситы, хотя возможны и пиодермии, пневмонии, увеличение печени и селезенки, боли в суставах и животе (вплоть до картины «острого» живота)	Рекомбинантные Г-КСФ (ленограстим, филграстим) 3–5 мкг/кг/сут подкожно длительно
Синдром Швахмана–Даймонда–Оски, АР	Не установленного генеза комбинация нейтропении с недостаточностью поджелудочной железы, анемией (с повышенным уровнем НbF). Необходимо исключение муковисцидоза	С раннего возраста стеаторея, задержка физического и психомоторного развития, рецидивирующие инфекции (чаще респираторные) на фоне нейтропении. Далее развиваются анемия с ретикулоцитопенией, низкорослость, метафизарный дизостоз, миокардиальный фиброз. Возможен миелодиспластический синдром, развитие лейкоза	Комплексное лечение: нейтропении (Г-КСФ), недостаточности панкреаса (ферменты, диетические ограничения), анемии (преднизолон, даназол), инфекций (антибиотики, иммуноглобулины в/в). При неэффективности – трансплантация костного мозга
Ретикулярный дисгенез, АР, возможно сцеплено с X-хромосомой	Не установленного генеза сочетание врожденных агранулоцитоза, лимфопении с гипоплазией лимфоидной ткани и отсутствием вилочковой железы, клеточного и гуморального иммунитета	Большинство больных – доношенные мальчики, с первых дней жизни развивающие тяжелые инфекционные процессы, сепсис на фоне абсолютной нейтро- и лимфоцитопении	Содержание в стерильных условиях, противоифекционная терапия. Единственный эффективный метод лечения – трансплантация костного мозга
Врожденный дискератоз (синдром Цинссера–Энгманна–Коула)	Смотри главу 16		
Семейная доброкачественная нейтропения, АД	Не установленного генеза уменьшение продукции нейтрофилов и нарушение их перераспределения в сосудистом русле	Клинически протекает доброкачественно, хотя может быть повышена частота стоматитов, фурункулеза	Симптоматическая терапия, прогноз благоприятный. Описаны формы, при которых переливание свежезамороженной плазмы увеличивает число нейтрофилов
Миелокахексия/нейтропения с тетраплоидными лейкоцитами, АР	Не установленного генеза повышенная гибель миелоцитов в костном мозге. Количество двуядерных клеток гранулоцитарного ряда увеличивается с каждой последующей стадией созревания настолько, что $\frac{2}{3}$ этих клеток и фактически все зрелые нейтрофилы тетраплоидны	Вследствие многочисленных аномалий функции нейтрофилов у больных с раннего возраста развиваются тяжелые возвратные инфекционные процессы легких, кожи, кишечника, лимфадениты	Рекомбинантные Г-КСФ (ленограстим, филграстим) 3–5 мкг/кг/сутки подкожно длительно

\* АД — аутосомно-доминантное наследование; АР — аутосомно-рецессивное наследование.

Таблица 285

## Наследственные нарушения морфологии и функции нейтрофилов

Название, характер наследования*	Суть аномалии	Клиника	Лечение
1	2	3	4
Наследственная гиперсегментация нейтрофилов, АД	Количество нейтрофилов, ядра которых состоят из 5 и более сегментов, превышает 5%	Нет	Не требуется
Наследственные гигантские нейтрофилы, АД	Наличие крупных (до 17 мкм) сегментоядерных нейтрофилов с гиперсегментацией ядер (6–10 сегментов)	Нет	Не требуется
Аномалия Алдера–Рейлли, AP	Крупная обильная азурофильная зернистость во всех лейкоцитах; типична для мукополисахаридозов	См. главу 18	См. главу 18
Аномалия Пельгера–Хюста, АД (частота 1 на 5000–6000 населения)	Гипосегментация нейтрофилов (число сегментов не превышает двух) с ядром, напоминающим пенсне, гири, палочки	Специфических проявлений нет, но возможно сочетание с другой наследственной патологией (уродства, мышечная дистрофия и др.)	Не требуется при обнаружении лишь аномалии нейтрофилов
Аномалия Мея–Хегглина, АД	Сочетание обнаружения округлой формы бледно-синих включений (обусловлена РНК) в нейтрофилах и моноцитах, напоминающих тельца Доле, гигантских тромбоцитов и умеренной тромбоцитопении	Кровоточивость по микроциркуляторному типу	Специфического лечения не разработано; симптоматическая терапия
Синдром Фехтнера, АД	Изменения, сходные с вышеописанными при аномалии Мея–Хегглина	Кровоточивость по микроциркуляторному типу в сочетании с нефритом, глухотой, катарактами	Специфического лечения не разработано; симптоматическая терапия
Синдром Чедиака–Хигаши, AP	Наличие гигантских причудливой формы пероксидазаположительных гранул (слившиеся лизосомальные гранулы) во всех клетках организма: нейтрофилах и других клетках крови, клетках эпителия почечных канальцев и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, гепатоцитах; возможны тромбоцитопения и панцитопения. Ген локализован на 1-й хромосоме	Отсутствие или частичная гипопигментация кожи и радужной оболочки, волос (альбинизм), фотофобия, нистагм и другие прогрессирующие неврологические нарушения, кровоточивость по микроциркуляторному типу, рецидивирующие инфекции	Симптоматическая терапия. Эффективна трансплантация костного мозга
Дефицит адгезии лейкоцитов тип 1 (LAD-1 – leukocyte adhesion deficiency), AP	Дефект молекул адгезии Т-лимфоцитов и фагоцитов (CD11a, CD11b, CD11c) вследствие мутации гена 21-й хромосомы и вызванного этим нарушения синтеза общей для этих рецепторов $\beta$ -цепи (CD18 – $\beta_2$ -интегрин) с поражением нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, в том числе НК. Фенотипические проявления зависят от выраженности дефицита $\beta_2$ -интегрина от 0 до 20% и тяжелое течение при экспрессии менее 1% нормы	Инфекционные процессы (абсцессы без гноя) кожи, подкожной клетчатки, полости рта, кишечника, параректальные; сепсис; медленное заживление ран, позднее отпадение пуповинного остатка; персистирующий нейтрофилиез. Наиболее частыми возбудителями являются пиогенные микроорганизмы: стафилококки и энтерококки, протеи, клебсиеллы и др.	Симптоматическая терапия; при тяжелом течении трансплантация костного мозга

1	2	3	4
Дефицит адгезии лейкоцитов тип 2, (LAD-2 – leukocyte adhesion deficiency), AP	Дефект адгезии, связанный с отсутствием способности больных синтезировать фукозу из манозы и в связи с этим образовывать лиганд молекул E-селектина, обеспечивающих подвижность, хемотаксис и прилипание лейкоцитов. Эритроциты больных имеют фенотип «Бомбей» и в них не выявляют антиген Lewis	Рецидивирующие бактериальные инфекционные процессы на фоне отсутствия нейтрофилов в очагах поражения, гиперлейкоцитоза и гипернейтрофилеза + задержка физического и психомоторного развития вплоть до умственной отсталости	Симптоматическая терапия; при тяжелом течении трансплантация костного мозга
Дисфункция актина нейтрофилов, AP	Замедленный хемотаксис и фагоцитоз нейтрофилов в связи с аномальностью актина сниженной экспрессивностью $v_2$ -интегрина (CD18)	Рецидивирующие бактериальные инфекционные процессы кожи, подкожной клетчатки с отсутствием нейтрофилов в очагах поражения, увеличение печени, селезенки, сепсис	Трансплантация костного мозга
Синдром «ленивых» лейкоцитов, AP	Ревкое угнетение хемотаксиса нейтрофилов (отсутствие нейтрофилов в «кожном окне»), вероятно обусловленное патологией белков отростков мембраны	Рецидивирующие инфекции (стоматит, отит, гингивит) на фоне лейкопении и нейтропении. В ответ на инъекцию адреналина или введения липополисахаридов бактериального происхождения количество лейкоцитов в крови не увеличивается	Симптоматическая терапия; иногда большие дозы аскорбиновой кислоты (200–400 мг и более) улучшают хемотаксис
Наследственный дефицит специфических (вторичных) гранул, AP	Нарушение бактерицидности нейтрофилов из-за отсутствия вторичных гранул (при окраске по Райту выявляется только гиалиновая цитоплазма, лишенная гранул), дефензинов, лактоферритина, витамин $B_{12}$ –связывающего белка; двудольчатое ядро нейтрофилов	Рецидивирующие инфекции: поверхностные и глубокие абсцессы кожи, средний отит, мастоидит, респираторные заболевания	Симптоматическая терапия, при тяжелом течении трансплантация костного мозга
Наследственный дефицит миелопероксидазы (МПО), AP (частота в разных странах 1:1400–12 000 населения)	Выявлено несколько генотипов, нейтрофилов и отсюда к более низкой их бактерицидности, особенно <i>Candida albicans</i> . Диагноз ставят при цитохимической окраске мазков крови на пероксидазу	Клинически протекает бессимптомно, но при определенных обстоятельствах (диабет, массивная антибиотикотерапия) склонность к инфекциям, вызванных грибами	Симптоматическая терапия
Дефицит каталазы, AP	Активность каталазы в нейтрофилах – 9–20% нормы, что снижает их антиоксидантную активность	Клинически протекает бессимптомно	Не требуется
Дефицит глутатионредуктазы, AP	Активность глутатионредуктазы в нейтрофилах около 15% нормы, что снижает их антиоксидантную активность	Клинически протекает бессимптомно	Не требуется
Дефицит глутатионсинтетазы, AP	Активность глутатионсинтетазы в нейтрофилах около 5% нормы, что снижает их антиоксидантную активность и бактерицидность	Повышенная частота инфекций	Симптоматическая терапия, возможно длительное назначение витамина E

Окончание табл. 285

1	2	3	4
Дефицит Г-6-ФД, X-сцепленное, неполное доминантное	Нарушена способность генерировать супероксид анион, противостоять оксидантному стрессу и отсюда низкая бактерицидность нейтрофилов. Обычно сочетается и с дефицитом Г-6-ФД эритроцитов	При активности Г-6-ФД ниже 5% нормы развиваются тяжелые рецидивирующие бактериальные инфекции	Симптоматическая терапия, избегать веществ, вызывающих оксидантный стресс
Хроническая гранулематозная болезнь	Смотри ниже		
Гипер-IgE-синдром (синдром Иова)	Смотри выше		

\* АД — аутосомно-доминантное наследование; АР — аутосомно-рецессивное наследование

### *Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ)*

*а) X-сцепленная (Хр21.1)* связана с дефицитом белка 91кД цитохрома b, приводящим к отсутствию продукции перекисных радикалов и, следовательно, нарушению киллерной функции как нейтрофилов, так и моноцитов. Частота ХГБ составляет 1–4 на 1 млн населения. Радикальным диагностическим тестом при ХГБ является отрицательный или резко сниженный НСТ-тест (реакция с нитросиним тетразолием) нейтрофилов.

Клинические проявления ХГБ разнообразны (табл. 286) и могут возникать в различном возрасте (средний возраст к моменту установления диагноза 3,6 лет), но, как правило, в течение первых двух лет жизни (у 50–85% диагноз установлен на первом году жизни).

Таблица 286

### **Клинические проявления ХГБ у 422 больных (Forrest C. et al., 1988)**

Очаг инфекции	Частота, %
Пневмония	77%
Дерматит	68%
Лимфаденит	60%
Печеночные и подпеченочные абсцессы	39%
Остеомиелит	32%
Персистирующая диарея	18%
Септицемия/менингит	17%
Конъюнктивит	16%
Персистирующий ринит	15%
Перианальный абсцесс	14%
Стоматит	14%

Возбудителями, как правило, являются продуцирующие каталазу бактерии: стафилококки, *E. coli*, *Serratia marcescens*, грибы *Nocardia* и *Aspergillus* и другие. Данная форма заболевания встречается чаще у мальчиков. Начинается ХГБ обычно до 2 лет экземой и рецидивирующими гнойными процессами кожи, а вслед за ними развиваются гнойные лимфадениты. Сепсис является закономерной эволюцией инфекции при ХГБ. Другими проявлениями ХГБ могут быть задержка физического развития, БЦЖит, дерматиты, диарея, перианальные и печеночные абсцессы, стоматит, нарушения проходимости ЖКТ и мочевых путей (образование гранулем).

У некоторых больных отмечают делецию короткого плеча X-хромосомы, в этих случаях могут быть обнаружены дополнительные клинические проявления в виде мышечной дистрофии Дюшена, пигментного ретинита, задержки сепарации пупочного канатика.

б) *Аутосомно-рецессивная ХГБ* связана или с дефектом белка (22кД), ген которого находится на 16-й хромосоме, или с патологией одного из двух компонентов фермента NADPH-оксидазы. Нарушается киллерная функция в основном нейтрофилов. Клиника аналогична X-сцепленной форме.

При всех вариантах ХГБ уровни сывороточных иммуноглобулинов и популяций Т и В лимфоцитов, как правило, не изменены. Лечение больных ХГБ заключается, прежде всего, в профилактике инфекций, раннему их выявлению и адекватному лечению в соответствии с клинической картиной и антибиотикограммой выделенного возбудителя. Из антибиотиков в лейкоциты лучше всего проникает рифампицин и триметоприм/сульфаметаксазол (Бактрим, Бисептол и др.).

Профилактическое использование Бактрима (5 мг/кг по триметоприму 2 раза в сутки) удлиняет период между рецидивами инфекций и снижает их частоту. Установлен положительный эффект применения рекомбинантного g-интерферона (по 50–100 мкг/м<sup>2</sup> подкожно 3 раза в неделю), Г-КСФ (филграстима) при нейтропениях, трансплантаций совместимого костного мозга. Описаны успешные попытки генной терапии.

## **Дефекты комплемента**

Система комплемента является фактором неспецифической защиты, а ее компоненты служат медиаторами иммунитета, воспаления и гемостаза, процесс активации которых представляет собой частичный ограниченный протеолиз (вместе с тромбиновой, плазминовой и кининовой системами она составляет взаимосвязанную полисистему плазменных протеаз).

Классическая система комплемента состоит из 9 компонентов (C1–C9) и 5 регуляторных белков (C1 ингибитор, C4 связывающий белок, пропердин, Фактор Н и Фактор I). Классический путь активации начинается с C1q, а альтернативный — с C3.

На различных этапах активации образуются биологически активные компоненты, обеспечивающие целый спектр эффектов: хемотаксис и эозиноцитоз нейтрофилов, опсонизацию, участие в нейтрализации вирусов, элиминацию иммунных комплексов, освобождение гистамина из тучных клеток, усиление сосудистой проницаемости и, таким образом, участие в регуляции микроциркуляции. Литическая способность по отношению к бактериальным и животным клеткам зависит от активации C5–C9 компонентов.

Классический путь активации комплемента важен для растворения иммунных комплексов. Генетические дефекты описаны почти для всех компонентов комплемента человека. Во всех случаях дефекты наследуют фенотипически как аутосомно-рецессивные (исключение составляет пропердин, имеющий X-сцепленное наследование, табл. 287).

Гетерозиготы могут быть выявлены, так как их сыворотка содержит половину нормального уровня дефектного компонента комплемента. Дефицит C1-ингибитора передается по аутосомно-доминантному типу и ассоциируется с наследственным ангионевротическим отеком (**болезнь Квинке**). Гены фактора В, C2, C4 компонентов локализуются на коротком плече 6-й хромосомы между генами HLA-D и HLA-B, то есть сцеплены с генами главного комплекса гистосовместимости. Для многих компонентов системы комплемента выявлен генетический полиморфизм. Имеются расовые различия в частоте дефектов отдельных компонентов комплемента, например, дефицит C9 с большой частотой встречается среди японцев.

Все больные с дефектами системы комплемента в большей или меньшей степени подвержены инфекциям, особенно нейссерияльным, а также вирусным с длительной персистенцией вируса в организме. Другой особенностью данной группы ИДС является высокая частота иммунокомплексных заболеваний (в частности, СКВ-подобного синдрома, иммунокомплексного нефрита, васкулита), что объясняют ролью комплемента в элиминации ЦИК.

Наиболее изученным из дефектов является *наследственный ангионевротический отек*, при котором в сыворотке крови содержится от 5 до 25% нормальной концентрации C1-ингибитора (у 10–15% больных содержание нормальное, но он аномален). Первые проявления болезни относятся к раннему возрасту и выражаются рецидивирующими приступами отека кожи без покраснения и зуда. Возможен отек гортани (круп), кишечника (диарея), а также СКВ-синдром.

## Недостаточность системы комплемента

Комплемент	Тип наследования	Хромосомная локализация	Симптомы
C1q	AP	1	Аутоиммунная болезнь, СКВ-подобный синдром, рецидивирующие инфекции
C1r	AP	12	СКВ-подобный синдром, хронический гломерулонефрит, инфекции, некроз кожи
C1s	AP	12	СКВ-подобный синдром
C4	AP	6	То же +, аутоиммунный хронический гепатит, сахарный диабет 1-го типа, геморрагический васкулит, нефротический синдром
C2	AP	6, сцеплен с HLA-A25,-B18, DR2	СКВ-подобный синдром, геморрагический васкулит, полимиозит, мембранозный гломерулонефрит, хронический лимфолейкоз, герпетиформный дерматит, сепсис
C3	AP	19	Рецидивирующие гнойные инфекции без нейтрофилии, мембранопролиферативный гломерулонефрит, признаки липодистрофии, эритематозная сыпь
C5	AP	9	Нейссерияльные инфекции (гонококковые и менингококковые), СКВ-синдром, артрит, себорейный дерматит, диарея
C6	AP	5	Клинически не проявляется
C7	AP	5	Нейссерияльные инфекции, в том числе менингит
C8a и C8g	AP	1	Нейссерияльные инфекции, СКВ-синдром, пигментная ксеродерма
C8b	AP	1	Нейссерияльные инфекции, СКВ
C9	AP	5	Нейссерияльные инфекции
C1-ингибитор	AP	11	Наследственный ангионевротический отек, СКВ
Фактор 1	AP	4	Повторные гнойные инфекции
Фактор H	AP	1	То же
Фактор D	AP	?	Нейссерияльные инфекции
Пропердин	X-сцепл.	X	То же

Провоцирующими факторами могут быть травма, охлаждение, эмоциональный стресс, менструации. Так как гепарин ингибирует C1 компонент комплемента, то лечение острого приступа проводят гепарином, антигистаминными препаратами и  $\epsilon$ -аминокапроновой кислотой. Однако начинают лечение тяжелого острого приступа при наследственном ангионевротическом отеке с переливания свежей или свежемороженой плазмы в дозе не менее 250–300 мл струйно и затем по 100 мл капельно каждые 4 ч. Тера-



пия наследственных дефектов системы комплемента включает использование антибиотиков, а ангионевротический отек эффективно лечат пролонгированными препаратами андрогенов (метилтестостерон назначают в дозе 0,2 мг/кг в сутки, а даназол — 10 мг/кг в сутки), однако применение этих препаратов у детей ограничено и вместо них можно назначать внутрь  $\epsilon$ -аминокапроновую кислоту (4–12 г в сутки) или транексамовую кислоту (1–1,5 г в сутки) под контролем коагулограммы. К. Геллер и соавт. (1998) с профилактической целью назначали 48 больным пастеризованный концентрат С1-ингибитора (Berinert, CentonPharma) по 500–1000 МЕ 1–2 раза в неделю в течение 2–78 мес. У 50% больных приступы исчезли, у остальных они возникали редко. При повторных нейссерияльных инфекциях в некоторых случаях требуется иммунизация.

## ЛЕЧЕНИЕ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Терапия первичных иммунодефицитов представляет собой весьма сложную задачу. Этиотропная терапия может заключаться в коррекции генетического дефекта методами генной инженерии. Принципиально такая возможность имеется в случае клонирования гена, ответственного за продукцию дефицитного белка, например, при дефиците аденозиндезаминазы (АДА). Однако такой терапевтический подход пока является экспериментальным, так как достичь стабильной экспрессии фермента лимфоидными предшественниками не удается. Еще сложнее обстоит дело, когда в основе лежат аномалии хромосом. К этому следует добавить, что большая часть генетических дефектов еще не идентифицирована.

Основные усилия при установленном первичном иммунодефиците сосредоточены на:

- 1) *профилактике инфекций* (гигиенические мероприятия, асептика, антисептика, закаливание и, иногда, активная иммунизация по специальной методике; живые вакцины не применяют в связи с опасностью сепсиса);
- 2) *заместительной коррекции дефектного звена иммунной системы* в виде трансплантации костного мозга, замещения иммуноглобулинов, переливания нейтрофилов (при сепсисе, вызванном дефектом фагочитов);
- 3) *заместительной терапии ферментами* (при дефиците АДА и ПНФ, а также при наследственной недостаточности поджелудочной железы, сочетающейся с нейтропенией), витамином В<sub>12</sub> и др.;
- 4) в некоторых случаях может быть эффективна *терапия цитокинами* (интерлейкинами, фактором некроза опухолей,  $\gamma$ -интерфероном, ко-

лониестимулирующими факторами). Все эти направления в лечении ИДС можно считать патогенетическими.

Особое место в терапии иммунодефицитов занимает лечение инфекций (выбор антибактериальных, противовирусных и противогрибковых препаратов; выбор схемы, дозы и длительности лечения). Значительные трудности представляет терапия аутоиммунных расстройств, опухолей, лимфо-пролиферативных процессов и сопутствующих гематологических, желудочно-кишечных, кожных и других осложнений ИДС.

Для большинства первичных иммунодефицитов с дефектом клеточного звена иммунитета терапией выбора является пересадка HLA-идентичного костного мозга. **Трансплантация костного мозга** от генетически идентичных доноров (чаще всего сибсов) приводит к полной иммунологической реконструкции многих пациентов с ТКИН, включая пациентов с АДА, ПНФ и даже с ретикулярной дисгенезией. Положительные результаты получены при синдроме Вискотта—Олдрича, нарушении адгезии лейкоцитов и дефиците МНС II класса. Выживаемость больных с ТКИН после трансплантации идентичного костного мозга составляет в среднем 76%, с синдромом Вискотта—Олдрича колеблется от 65% (при HLA-идентичных неродственных) до 90% (при HLA-идентичных родственных). К сожалению, две трети пациентов не имеют совместимых доноров (особое внимание при подборе уделяют совместимости по HLA-D), что требует специальной подготовки реципиентов для предупреждения отторжения трансплантата. В последнем случае восстановление иммунной системы достигается позднее, чем при использовании идентичных доноров.

Реакция «**трансплантат против хозяина**» (РТПХ) является результатом иммунологической реакции Т-лимфоцитов донора против HLA-несовместимых тканей реципиента и может развиваться не только при пересадке костного мозга, но и при переливании крови иммунодефицитному реципиенту. В связи с этим, больным с клеточными формами иммунодефицита никогда не следует проводить переливания крови<sup>1</sup>. Обычно **острая** РТПХ появляется на 8–20-й день после трансплантации и манифестируется лихорадкой, гемолитической анемией с положительным тестом Кумбса, эритемой, макулопапулезной кожной сыпью, диареей, меленой, гепатоспленомегалией, арегенераторной панцитопенией, сердечной и неврологической симптоматикой. Часто РТПХ приводит к смерти. Для преду-

<sup>1</sup> Исключением является полностью насыщенная кислородом, облученная и лишенная таким образом лимфоцитов кровь. Переливания крови также более безопасны после предварительного замораживания крови и последующего центрифугирования, однако жизнеспособные лимфоциты сохраняются даже в образцах отмытых эритроцитов, необработанной плазме, препаратах тромбоцитов.

преждения ее предложено несколько схем, включающих использование циклоспорина А, изолированно или в сочетании с метотрексатом. Применяют также методы элиминации Т-клеток из трансплантата (в частности, с помощью моноклональных антител).

Персистирующее **подострое** течение РТПХ характеризуется гепатомегалией, желтухой, кожными сыпями, диарейным синдромом с потерей массы тела. Оно может продолжаться в течение многих месяцев, становясь хроническим, приводя к тяжелым поражениям (по типу болезни Шегрена), инфекционным осложнениям, циррозу печени. В крови повышен уровень циркулирующих иммунных комплексов.

Эффективность *трансплантации костного мозга* оценивают на основании как клинических, так и лабораторных данных. Клиническими признаками улучшения состояния могут быть, например, прибавка массы тела, быстрое разрешение кандидоза и другие. Лабораторными критериями «становления иммунного ответа» являются: появление в циркулирующей крови Т и В клеток; генетические маркеры доноров, включая ферментативную активность у больных, имевших ее дефицит; нарастание уровней иммуноглобулинов; появление гуморальных антител после антигенной стимуляции; возвращение к нормальному уровню С1; появление клеточноопосредованных реакций.

Наиболее надежным доказательством приживления является установление химеризма (по характеристике HLA антигенов, антигенам эритроцитов и другим признакам). Исследование иммунологического статуса необходимо периодически повторять до тех пор, пока будут сохраняться признаки ИДС по некоторым параметрам. У некоторых детей сразу после коррекции иммунологической недостаточности активизируется предсуществующая пневмоцистная легочная инфекция. Так как возможен летальный исход, рекомендуют профилактическое назначение сульфаметоксазол-триметоприма. Для профилактики вирусных осложнений используется гипериммунный  $\gamma$ -глобулин (например, цитотек — антицитомегаловирусный иммуноглобулин) и другие противовирусные препараты. Вирус Эпштейна—Барр может вызвать у реципиентов трансплантата костного мозга развитие В-клеточной лимфомы, профилактика которой пока не разработана.

**Замещение иммуноглобулинов** в качестве эффективного способа иммунологической коррекции X-сцепленной агаммаглобулинемии предложено более 40 лет назад. В настоящее время общепринято, что больные с первичными специфическими дефектами продукции IgG (но не IgA!) должны получать заместительную терапию препаратами (предпочтительно внутривенно) иммуноглобулинов, что является спасающим жизнь лечением. Своевременно начатая и правильно проводимая заместительная

терапия внутривенными иммуноглобулинами (0,2 г/кг в неделю до 1,2 г/кг в месяц и далее поддерживающая терапия 0,2 г/кг в мес) позволяет прервать цикл рецидивирующих инфекций и прогрессирующее поражение легких даже при наличии бронхоэктазов. Опыт показывает, что для обеспечения оптимального клинического состояния необходимо поддерживать концентрацию сывороточного IgG, по крайней мере, на уровне 3–4 г/л. Препараты IgG для внутривенного введения содержат в основном IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>2</sub>. Показания и дозы для коррекции селективного дефицита субклассов IgG не установлены.

Гипо- и агаммаглобулинемию с гипер-IgM-синдромом лечат так же, как описано выше, но в период начальной терапии при выявлении диагноза наиболее целесообразно вводить иммуноглобулин человека для внутривенного введения, обогащенный IgM — Пентаглобин.

При селективном дефиците IgA заместительная терапия внутривенными вливаниями иммуноглобулинов не показана и более того — противопоказана, ибо у больных с повышенной частотой при этом развиваются аллергические осложнения, в том числе анафилактический шок. СтИА (2001) содержит следующие рекомендации таким больным:

Бронхомунал — утром натошак по 3,5 мг 1 раз в день (10–30 дней). В последующие 3 мес по 1 капсуле в день в течение 10 дней каждого месяца.

Рибомунил — разовая доза составляет 3 таблетки или содержимое из одного пакетика, предварительно растворенное в воде. Препарат принимают утром натошак 1 раз в день в первые 3 нед лечения ежедневно в первые 4 дня каждой недели. В последующие 2–5 мес — в первые 4 дня каждого месяца.

Биостим — первый курс по 2 капсулы по 1 мг утром в течение 8 дней, 3 нед перерыв, второй курс по 1 капсуле по 1 мг утром в течение 8 дней.

Ликопид в возрастных дозировках.

Нуклеинат натрия — по 0,2 г 3 раза в день в течение 3 нед.

Конечно, препараты дают последовательно, чередуя курсы с растительными адаптогенами.

*Замещение ферментов* применяют, как уже указывалось выше, при дефиците аденозиндезаминазы и пуриноклеозидфосфорилазы. Использование для этой цели замороженных и облученных эритроцитов, вводимых повторно 1–2 раза в месяц новорожденным с данным ИДС, успешно лишь у 25–30% детей. Очевидно, что количества ферментов эритроцитов, перерабатывающих пурины, недостаточно для инактивации метаболитов, токсичных для лимфоцитов. Имеются попытки применить бычью АДА, модифицированную полиэтиленгликолем. Этиотропная терапия находится на стадии клинического эксперимента.

*Витаминотерапию* назначают с заместительной целью у больных с наследственной недостаточностью транскобаламина 2 — транспортного бел-

ка витамина  $B_{12}$ , приводящей к нарушению пролиферативных процессов (клеток крови, соединительной ткани, эпителия) и прежде всего функции В-лимфоцитов. Фармакологические дозы  $B_{12}$  (ежедневно внутрь 1–2 мг или внутримышечно 10 мкг/кг) быстро снимают все симптомы. Также может оказаться необходимой фолиевая кислота.

*Применение диеты с ограничением дисахаридов и глютена* показано при сопутствующих ИДС заболеваниях кишечника: целиакии и спруподобном синдроме. Иногда оправдано кратковременное парентеральное питание. Диарейный синдром, вызванный лямблиозом и кампилобактериозом, успешно лечат метронидазолом, кларитромицином (см. соответствующие разделы учебника).

**Лечение инфекций** следует осуществлять своевременно, полными дозами антибактериальных препаратов (после оценки чувствительности) направленного (узкого) спектра действия. Профилактическое применение антибиотиков не рекомендуют в связи с опасностью развития инфекций, вызванных грибами и резистентными микроорганизмами. При лечении больных с персистирующими и тяжелыми вирусными (герпетическими) инфекциями применяют противовирусные препараты, такие как ацикловир. При инфекциях, сопутствующих дефектам фагоцитоза, в случае необходимости применяют хирургическое лечение, а при сепсисе может потребоваться переливание нейтрофилов. Описаны случаи успешного применения  $\gamma$ -интерферона в терапии хронической гранулематозной болезни, а для профилактики инфекций при данном заболевании используют бисептол.

**Применение препаратов вилочковой железы** обосновывают участием гормонов и гормоноподобных биологически активных веществ тимуса в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов. Наиболее перспективным оказалось применение 5-й фракции тимозина при синдроме Ди Георге, Вискотта—Олдрича, Незелофа, гипоплазии вилочковой железы, атаксии-телеангиэктазии и кожно-слизистом кандидозе.  $\alpha_1$ -Тимозин, тимулин и тимопозтин синтезированы методом генной инженерии. Отечественные препараты: Т-активин (АФТ-6) и тималин, являются экстрактами тимуса. Они находят свое применение при вторичных ИДС (см. ниже). Попытки коррекции первичных ИДС трансплантацией эмбриональной печени, вилочковой железы, лимфоидной ткани глоточного кольца хотя и имели определенный успех при синдроме Ди-Георге и кожно-слизистом кандидозе, но отступили на второй план в результате прогресса в трансплантации костного мозга. Возможно, метод получения стволовых клеток из пуповинной крови в будущем окажется перспективным в заместительной терапии комбинированных и Т-клеточных иммунодефицитов.

Подробности о ПИД можно прочесть в обстоятельной монографии И. В. Кондратенко и А. А. Болотова «Первичные иммунодефициты» (М.: Медпрактика-М, 2005).

## ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Вторичные иммунодефицитные состояния, или вторичные иммунодефициты (ВтИД) — нарушения иммунной системы, развивающиеся в постнеонатальном периоде у детей или у взрослых и не являющиеся результатом генетических дефектов. Среди ВтИД *выделены три формы: приобретенная, индуцированная, спонтанная* (СтИА, 2001).

Наиболее ярким примером *приоб­ретенной формы ВтИД* является ВИЧ-инфекция с развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД).

*Спонтанная форма ВтИД* характеризуется отсутствием явной (очевидной) причины, вызвавшей нарушение иммунной реактивности у больного с чередой следующих друг за другом часто вяло текущих инфекционных заболеваний и отсутствием каких-либо отклонений в иммунном статусе (при современном уровне обследования). Согласно СтИА (2001), эта форма является доминирующей среди ВтИД. Однако при этом не учитывают дефекты микронутриентов питания, в частности микроэлементозы, гиповитаминозы и др. (см. главу 5), экологические вредности, дефекты стиля жизни семьи, перекрестную инфекцию в семье, детском коллективе (см. «Введение»), поэтому, на наш взгляд, доминирует у детей безусловно индуцированная форма ВтИД. Спонтанная — это ВтИД с не выявленными причинами.

*Индуцированная форма ВтИД* у детей наиболее часто вызвана дефицитами питания (в том числе и внутриутробными), инфекциями, среди которых особое место занимают внутриутробные, диарейным синдромом.

Значительную роль в возникновении ВтИД играют лекарственные препараты: общеизвестен эффект цитостатиков и стероидных гормонов. Депрессорное же влияние многих антибиотиков, препаратов, применяемых при наркозе, длительный прием М-холинолитиков, β-адреномиметиков, α-адренолитиков, повышающих уровень цАМФ, не всегда принимают во внимание.

Необходимо помнить, что одни и те же препараты в зависимости от дозы могут выступать как в роли иммунодепрессантов, так и стимуляторов (это касается прежде всего глюкокортикоидов и цитостатиков). Подавление Т-супрессоров может оказать стимулирующее действие, в то же время супрессорным эффектом обладают препараты, стимулирующие Т-супрессоры, например, левамизол, Т-активин, вилозен и другие (см. ниже). Меха-

низмы лекарственной иммуносупрессии различны, особенно гетерогенна группа антибиотиков. Тетрациклины, сульфаниламиды, триметоприм, метранидазол оказывают антифолатное действие.

Основные причины ВТД:

1. Дефект питания.
2. Инфекции.
3. Гельминтозы.
4. Протеинурия в связи с болезнями почек.
5. Хроническая почечная недостаточность (уремия).
6. Диарейный синдром.
7. Стресс-синдром.
8. Оперативное вмешательство (наркоз + стресс + травма).
9. Эндокринопатии (сахарный диабет, гипотиреоз и др.).
10. Лекарства (глюкокортикостероиды, антибиотики, цитостатики и другие иммунодепрессанты).
11. Низкая масса тела при рождении.

Глюкокортикостероиды вызывают иммуносупрессию через ряд механизмов:

1. Снижают хемотаксис и секрецию медиаторов моноцитами (в том числе ИЛ-1).
2. Снижают пролиферативную активность в большей степени Т-, но также и В-лимфоцитов, освобождение лимфокинов (в том числе ИЛ-2), цитотоксичность лимфоцитов.
3. Стимулируют супрессорную активность.

Глюкокортикостероиды, стабилизируя мембраны лизосом, рибосом, липосом, подавляют эффекторные механизмы иммунного ответа. При проведении терапии внутривенными препаратами  $\gamma$ -глобулина (особенно на фоне имеющегося ИДС) нужно помнить, что большие дозы блокируют FcR на фагоцитах и В-лимфоцитах со всеми вытекающими последствиями. Препараты, содержащие моноклональные антитела к различным рецепторам (CD4, CD5, CD3, молекулам адгезии, ИЛ-1), вызывают блокаду иммунного ответа на различных этапах воспаления.

Лечебные мероприятия, прежде всего реанимационные, включая операции, наркоз, плазмаферез, облучение, являются причинами временных ВТД. Нельзя недооценивать и роль стресса как иммунодепрессивного фактора (нередко аутоиммунные заболевания манифестируют после тя-

желого стресса). Сочетание нескольких факторов, опасных по развитию ИДС, повышает риск его возникновения или углубляет имеющийся.

ВтИД — спутник сахарного диабета, аутоиммунных процессов, хронической почечной недостаточности, злокачественных новообразований, ожоговой болезни, цирроза печени, старения. Между инфекцией, аутоиммунными заболеваниями (особенно системными), опухолями и иммунодефицитом имеется тесная взаимосвязь (см. рис. 136). ИДС предрасполагает ко всем трем. В свою очередь, каждое из них нарушает механизмы регуляции иммунитета и является причиной ВтИД. Таким образом формируются порочные круги, и не всегда легко определить первопричину. Общность медиаторов иммунитета, воспаления и гемостаза (см. эффекты цитокинов) предполагает наличие как при первичных, так и при вторичных иммунодефицитах, имеющих значительную продолжительность, расстройства пролиферации, кроветворения, тромбоцитопоэза, прокоагулянтной активности, гемостаза.

**Механизмы подавления иммунитета при вторичных ИДС** — различны и, как правило, имеется сочетание нескольких: повреждающее действие на макрофагально/моноцитарное звено с нарушением любой из функций (хемотаксиса, фагоцитоза, бактерицидной и бактериостатической активности; эндоцитоза, процессирования и презентации антигена); секреции эффекторных и регуляторных молекул; прямой и непрямой цитотоксичности (АЗКЦ)); прямой или опосредованный цитотоксический или/и супрессорный эффект на регуляторные (чаще Т-хелперы) и эффекторные популяции/субпопуляции Т- и В-лимфоцитов, естественные киллеры, гранулоциты.

**Инфекции** вызывают ВтИД разной глубины, характера и длительности. Имеет значение не только вид патогена, но и его вирулентность, доза, путь проникновения, а также наследственное предрасположение и преморбидный фон (например, предшествующее голодание, охлаждение, травма, стресс, оперативное вмешательство и другие факторы). Эти же факторы, осложнившие течение основного заболевания, усиливают ИДС, в частности инфекция, предшествовавшая оперативному вмешательству, значительно повышает риск послеоперационных осложнений. Тяжесть заболевания, как правило, коррелирует со степенью иммунодефицита. Острые инфекции вызывают временный ВтИД, пик которого часто совпадает с острым периодом заболевания (корь, краснуха, грипп, острый гепатит, паротит и другие), однако восстановление иммунного статуса может затянуться на месяцы. Общепризнанно, что ВтИД являются важным звеном патогенеза инфекций. С ними связывают развитие вторичных инфекционных осложнений, возбудителями которых часто являются условно-пато-



генные микроорганизмы, простейшие, грибы. Нередко именно они определяют клиническое течение и исход заболевания. Вторичные инфекции проявляются в виде отита, пневмонии, синдрома токсического шока, менингита, сепсиса. При гнойно-септическом процессе не всегда легко понять, каким возбудителем первично вызван инфекционный процесс. Важно помнить, что модуляция иммунного ответа на вторичные инфекции может проявляться и в виде усиления (неспецифического) иммунного ответа, при этом часто в динамике заболевания эффект усиления и подавления сменяют друг друга. Выявление ИДС в ходе инфекционного процесса может быть использовано в прогностических целях. Например, выявление дефекта нейтрофилов при брюшном тифе предшествует рецидиву заболевания; аналогичный прогноз имеет факт снижения количества Т-хелперов при инфекционном мононуклеозе и паротите. На фоне иммунодефицита возрастает риск бактерионосительства. Высокий уровень ЦИК в пуповинной крови, отражающий неблагоприятное течение беременности, повышает риск инфекции в раннем неонатальном периоде. **Хронические инфекции**, особенно вирусные, как правило, подавляют иммунитет и в некоторых случаях пожизненно. Так как различные инфекции вызывают иммунодефицит с разной иммунологической характеристикой, то для оптимизации терапии и ведения больных в периоде реконвалесценции необходимо дальнейшее изучение этого вопроса.

**Паразитарные инфекции** (протозои, гельминты) обладают выраженным иммунодепрессивным эффектом, прежде всего, на систему мононуклеарных фагоцитов, но могут подавлять как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Трипано- и шистосомоз подавляют в большей мере клеточный иммунитет. Иммуносупрессивное действие паразитов реализуется, в частности, через выработку цитотоксинов и супрессивно действующих факторов.

**Вирусы** как облигатные паразиты отличаются тропизмом, в том числе, и к иммунокомпетентным клеткам. Поэтому они оказывают наиболее активное действие на иммунную систему, особенно в случае длительной их персистенции в организме. ВТИД при этом может длиться от нескольких недель (после гриппа, краснухи) до нескольких месяцев (после кори, гепатита) и даже годы. При инфекционном мононуклеозе дефект иммунитета был отмечен даже спустя 250 дней от момента появления клинических признаков заболевания. Вирусная инфекция, как правило, способствует рецидиву бактериальной инфекции.

Механизмы вирусной иммунодепрессии многообразны:

1. Лимфоцитотропные вирусы (например, Эпштейна—Барр или ВИЧ) могут вызывать Т-клеточную лимфопению прямо или через стимуля-

цию апоптоза (запрограммированной смерти клетки) Т-хелперов и НК-клеток при участии фактора некроза опухоли (ТНФ- $\alpha$ ) и интерферона. Вирусы (краснухи, ветряной оспы, ЕСНО, герпеса, полиомиелита) угнетают пролиферацию Т-лимфоцитов и изменяют пути рециркуляции лимфоцитов (вирус гриппа), с чем связывают развитие лимфаденитов.

2. Вирусы способны индуцировать подавление иммунитета через Т-супрессоры. Дисбаланс Т4/Т8 в сторону увеличения Т8-супрессоров отмечен при цитомегалии, мононуклеозе и ВИЧ.
3. Вирусы, модифицируя мембраны лимфоцитов и макрофагов, могут снижать экспрессию рецепторов, в частности HLA II класса, нарушая процессы клеточной адгезии, кооперации и индукции иммунного ответа, что явится начальным звеном в цепи патогенеза иммунодефицита (например, вирусы гепатита В, гриппа А, полиовирусы типа 1).
4. Вирусы могут влиять на продукцию цитокинов, в частности, снижать синтез ИЛ-2 (цитомегаловирус) и рецепторов к ним (выявлено при хроническом гепатите В, цитомегалии), колониестимулирующих факторов, комплемента.
5. Многие вирусы (например, кори и гриппа) способны вызывать дефект гранул полиморфноядерных лейкоцитов и образование перекисных радикалов, то есть подавлять бактерицидность фагоцитов.
6. Повышенное образование или нарушенная элиминация ЦИК, вызывающая блокаду FcR и C3R на различных типах клеток, подавляет иммунный ответ на афферентном (презентация, кооперация), регуляторном и эффекторном уровнях (например, цитомегаловирус).
7. Если инфекционный агент имеет общие с тканями организма перекрестно реагирующие антигенные (ПРА) детерминанты, он может спровоцировать *аутоиммунный процесс с последующим ИДС*.
8. Поликлональная активация В-лимфоцитов<sup>1</sup> (пролиферация большинства клонов без предварительной селекции, которая в норме осуществляется в процессе презентации при участии Т-хелпера) может привести к гипериммуноглобулинемии при отсутствии специфичности иммунитета (аналогично тому, что наблюдают при СПИДе). При

<sup>1</sup> Свойством поликлональной активации обладают многие паразитарные агенты, эндотоксины грамотрицательных бактерий, многие вирусы (например ВИЧ), а также иммуностимуляторы бактериального и грибкового происхождения, что может иметь отрицательный эффект и должно быть учтено. Отмечено, что бактериальный эндотоксин до контакта организма с антигеном вызывает супрессию, а после контакта оказывает адьювантный, то есть стимулирующий эффект.

этом одновременно возможна активация потенциально аутореактивных клонов В-лимфоцитов и, следовательно, провокация аутоиммунного процесса, поддерживающего порочный круг с участием ИДС.

Инфекционный процесс у беременной женщины, в частности, вызванный краснухой, приводит к комбинированному иммунодефициту (в меньшей степени это свойственно вирусу цитомегалии, однако длительность ИДС при этой инфекции заставляет обратить на нее пристальное внимание у всех женщин репродуктивного возраста), при этом нарушается контроль за морфогенезом у эмбриона / плода и возникают пороки развития (предполагают наличие иммунологического взаимодействия между одноименными органами матери и плода).

На наш взгляд гораздо более высокая (по сравнению с другими развитыми странами) инфекционная заболеваемость детей раннего возраста России обусловлена ВтИД вследствие внутриутробных инфекций (ВУИ) и внутриутробных дефицитов питания (особенно по микронутриентам). Московский вирусолог профессор Л. С. Лозовская (1998) из Научного центра здоровья детей РАМН на основании определения у новорожденных Москвы антигенов вирусов выявила их присутствие (то есть ВУИ) у 515 из 1000 всех детей при клинически выраженной патологии — у 92,3% (в том числе у 74,3% — смешанную инфекцию), а у новорожденных без патологии при рождении — у 23,3%. Конечно, подавляющее большинство этих детей рано или поздно очистились от инфекции, но до этих пор у них был ВтИД.

**Бактериальные инфекции** реже приводят к длительному иммунодефициту, но механизмы его сходны с вышеперечисленными. Особенно часто к нарушению иммунорегуляции приводят дефекты фагоцитарного звена и поликлональная стимуляция лимфоцитов. Эндотоксин (ЭТ) грамотрицательных бактерий в больших дозах способен стимулировать неспецифическую активацию Т-супрессоров. Бактерии (за исключением микобактерий) в своем большинстве являются мощными активаторами системы мононуклеарных фагоцитов из-за наличия в их составе липопептидов и липополисахаридов (многие из них используются для иммуностимуляции, однако она не является селективной, а учитывая спектр биологически активных веществ, выделяемых активированными моноцитами — до 100!, эффект может быть непредсказуемым).

Некоторые бактериальные токсины (например, стафилококковый энтеротоксин) обладают свойствами суперантигенов, неспецифически стимулирующих 20% Т-хелперов и синтез ими ИЛ-2, гиперпродукция которого может вызвать даже токсический шок. Бактериальные патогены, стимули-

рующие продукцию ИЛ-1, активируют ось «гипофиз — надпочечники» и вызывают тем самым неспецифическую гормональную иммуносупрессию. Подавление ГЗТ имеет место не только в результате микобактериальной, но и при пневмо-, и менингококковой инфекциях, при коклюше, тифе, скарлатине, бруцеллезе.

Необходимо помнить, что иммунологический статус больного зависит от степени тяжести процесса и меняется в динамике. Так, например, при сифилисе в ранней стадии снижается количество Т-клеток и повышается число В-лимфоцитов; в период лихорадки и ранней реконвалесценции, наоборот, возрастает уровень Т-клеток (особенно хелперов), а формирование хронического бактерионосительства сопровождается подъемом Т-супрессоров.

**Дефекты питания** (голодание) в первую очередь подавляют первичный иммунный ответ на фоне нормального уровня иммуноглобулинов, но по мере прогрессирования нарушается как клеточный, так и гуморальный иммунитет, блокируются функции макрофагов и гранулоцитов. **Дефицит неорганических соединений** (железа, цинка, меди) вызывает значительные дисфункции в иммунной системе. Недостаток *железа* подавляет пролиферативную активность Т-клеток и продукцию лимфокинов, выявляемую даже при латентных формах дефицита, а также нарушает продукцию нейтрофилами перекисных радикалов и миелопероксидазы, что существенно повышает чувствительность к бактериальным инфекциям. Функция В-звена обычно сохраняется. Дефицит *цинка* (может быть вызван мальабсорбцией) сопровождается атрофией лимфоидных тканей (особенно вилочковой железы<sup>1</sup>), а также дефектом функций гранулоцитов. Лимфопения с нарушением функций нейтрофилов наблюдается при недостатке *меди*. Дефицит *Mg* (особенно в сочетании с дефицитом *Ca*) вызывает снижение уровней IgG и IgM. Подробности см. в главе 5.

ВТИД при **сахарном диабете** имеет сложный механизм, в котором переплетаются метаболические и иммунопатологические процессы:

- 1) нарушение энергетического обеспечения функций моноцитов, лимфоцитов, гранулоцитов со всеми вытекающими последствиями, в том числе и обеспечения синтеза регуляторных пептидов, цитокинов, молекул адгезии, клеточных рецепторов;
- 2) нарушение пластического обеспечения синтеза антител, эффекторных белков (например, комплемента), цитокинов, рецепторов вследствие усиления катаболических процессов;

<sup>1</sup> Препараты Zn используют как иммуностимуляторы, во многом воспроизводящие эффекты тимусных гормонов. Показаны только при установленном дефиците цинка.

- 3) изменение функциональной активности белков (в том числе мембранных) вследствие их гликозилирования в условиях гипергликемии;
- 4) системный аутоиммунный процесс с повышенным образованием и замедленной элиминацией ЦИК, являющихся иммунодепрессантами (см. выше);
- 5) антилимфоцитарный цитотоксический эффект, опосредованный через рецепторы к инсулину на активированных лимфоцитах (обнаруживают после инсулинотерапии);
- 6) нарушение функций клеток, в том числе иммунокомпетентных, связанное с ацидозом, гипераммониемией, производными гуанидина и другими токсическими метаболитами (особенно при диабетической нефропатии). Развитие *уремической стадии* хронической почечной недостаточности сопровождается лимфопенией, сочетающейся с активацией клеток супрессоров и снижением продукции антител;
- 7) изменение гормонального баланса (в ответ на гипопroduкцию инсулина или первичный избыток контринсулярных гормонов) в сторону иммуносупрессорной его направленности.

**Ожоги** опасны развитием ВтИД, что связано со значительными изменениями в иммунологическом статусе больного с обширными ожогами, а также с повреждением кожного барьера и опасностью инфицирования. Уже в первые 1–2 дня снижается уровень сывороточных Ig (плазмопотеря) и уровни CD3+ и CD4+ клеток при относительной сохранности CD8+. Через 1–2 нед концентрация Ig может восстановиться и даже появляются признаки повышенной активности В-лимфоцитов, связанные с антигенной стимуляцией вследствие *травмы*. Значительное нарушение клеточного иммунитета установлено у больных с площадью поражения более 30%. Дисбаланс CD4/8 является прогностически неблагоприятным фактором. Снижение хелперной активности, продукции ИЛ-2, нарушение хемотаксиса и бактерицидной активности фагоцитов связывают с ингибиторными свойствами ожоговых токсинов. Положительный медикаментозный эффект оказывает плазмаферез.

Крупные **хирургические операции под общим наркозом** могут привести к серьезным ВтИД в виде лимфопении со снижением продукции ИЛ-2 (уже в первые сутки после операции), с угнетением функции гранулоцитов и макрофагов, торможением ГЗТ и антителообразования. Объяснить это следствием стрессорной гормональной иммуносупрессии невозможно, так как продолжительность послеоперационного ВтИД составляет 1 мес. Без-

условно, большинство средств для наркоза, угнетая функцию иммунокомпетентных клеток, особенно фагоцитов, вносят определенный вклад в развитие иммунодефицита, однако сама операционная травма способна вызвать значительные сдвиги в иммунной системе. Связано ли это с циркуляцией ингибиторов, эффектом эндорфина, продукцией блокирующих аутоантител или другими механизмами, пока неясно. Характер иммунологического статуса больного в послеоперационном периоде во многом определяется состоянием, предшествующим операции и основным заболеванием.

Особое место среди хирургических операций занимает *спленэктомия*. Селезенка выполняет несколько важных функций, связанных с обеспечением иммунитета: она является местом образования и депонирования лимфоцитов (в ней содержится в 5–7 раз больше лимфоидных клеток, чем в циркулирующей крови); в селезенке синтезируется тафцин, участвующий в фагоцитозе; фильтрующая функция селезенки имеет особое значение для защиты от капсульных бактерий. Выраженную инфекцию регистрируют примерно у 8% оперированных, а после экстирпации на первом году жизни — у 50% детей.

Экстремальные формы постспленэктомической инфекции с тяжелым течением, ознобом, тромбозами, расстройством электролитного баланса, иногда шоком описаны у 1–5% больных. Возбудителями инфекции чаще являются пневмококки, а также нейссерии, гемофильная палочка, клебсиеллы и реже — стафилококки и стрептококки. С профилактической целью в течение полугода после операции назначают бициллин-5.

На связь **злокачественных опухолей** с ВтИД уже указывалось в начале данного раздела: нарушение иммунологического контроля пролиферации предрасполагает к злокачественному росту, а сам прогрессирующий опухолевый процесс с метастазами сопровождается лимфопенией (на фоне возрастания количества Т-супрессоров), нарушением первичного иммунного ответа и механизма переключения синтеза классов антител (с IgM на IgG). Иммунологические взаимоотношения между опухолевыми клетками и организмом «хозяина» (носителя) представляют собой сложный динамичный процесс, имеющий различные характеристики на разных этапах заболевания, и лишь на заключительной стадии имеет место глобальный ВтИД.

## Диагноз

В стандартах диагностики и лечения «Иммунология и аллергология» (СтИА, 2001) рекомендуют следующий план обследования больных, у которых подозревают ВтИД:

### 1. Обязательные лабораторные обследования

- Согласно стандартам диагностики и лечения основного заболевания.
- Исследования иммунного статуса (определение общего количества лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, уровней IgA, IgM, IgG, активности фагоцитоза).

### 2. Дополнительные методы исследования

- Определяют в зависимости от основного заболевания и сопутствующей патологии.
- Специальные иммунологические исследования в зависимости от клинических проявлений и выявленных дефектов при первичной оценке иммунного статуса основными наиболее распространенными методами (исследование функциональной активности разных классов и субклассов лимфоцитов, гемолитическая активность системы комплемента, неспецифические острофазовые показатели, интерфероновый статус, иммунный контроль условно-патогенных инфекций и др.).

### 3. Инструментальные исследования

- Согласно стандартам диагностики и лечения основного заболевания и сопутствующей патологии.

### 4. Консультации специалистов

- Согласно стандартам диагностики и лечения основного заболевания и сопутствующей патологии.

Добавить к изложенному стоит лишь необходимость составления и анализа родословной больного, желательность определения HLA-принадлежности.

В стандартах диагностики и лечения «Иммунология и аллергология» (СтИА, 2001) констатируют, что больных с ВИД по выявляемым дефектам иммунного статуса лабораторными исследованиями можно разделить на три группы:

- 1-я — больные, имеющие клинические признаки нарушения иммунитета в сочетании с выявленными изменениями в параметрах иммунного статуса;
- 2-я — больные, имеющие только клинические признаки иммунной недостаточности без выявленных изменений в параметрах иммунного статуса;

3-я — лица, имеющие только изменения в параметрах иммунного статуса без клинических признаков иммунной недостаточности. Понятно, что эту группу детей медикаментозно лечить не следует, ибо мы лечим больного, а не лабораторные показатели.

### **Терапия вторичных иммунодефицитных состояний**

Разнообразие причин ВТИД делает необходимым внимательное отношение врача любой специальности не только к корректной терапии основного заболевания, но и учету возможного ВТИД. Признание ВТИД в качестве патогенетического звена инфекционного процесса, с которым связывают развитие присоединяющихся госпитальных инфекций, аутоиммунных расстройств и злокачественных опухолей, требует сочетания этиотропного лечения первичной инфекции с коррекцией сопровождающих их временных ВТИД.

Очевидно, среди «часто и длительно болеющих детей» ВТИД поддерживается вторично непрерывной цепью инфекционных процессов, и для выхода из этого порочного круга требуется уже направленная иммунотерапия.

Однако правильная тактика ведения периода реконвалесценции с самого начала: повышенные требования к санитарно-эпидемиологическому режиму, гигиенические мероприятия, рациональное питание, витаминотерапия и терапия микроэлементами, коррекция дисбактериоза, адекватная физическая нагрузка или массаж, закаливание, ограничение посещения детских коллективов — позволила бы, возможно, обойтись без специальных препаратов иммуностимуляторного действия. Санаторно-курортное лечение выполняет ту же восстановительную функцию.

Знание врачом ведущих механизмов развития ВТИД, при данной патологии, соответствующее ведение больного и правильная ориентация родителей ребенка с точки зрения времени восстановления нормального иммунологического статуса становятся существенным фактором саногенеза.

Множественность физиологических механизмов обеспечения баланса в иммунной системе свидетельствует о широких возможностях организма к самокомпенсации иммунологической недостаточности, поэтому риск ВТИД не означает немедленное назначение иммуностимуляторов. Чаще всего рациональным является применение адаптогенов (элеутерококка, женьшеня, заманихи, золотого корня и других).

Основными показаниями для применения препаратов, направленных на стимуляцию иммунитета или коррекцию дисбаланса разных звеньев иммунной системы, являются:



- 1) **хронические инфекции**, приводящие к ВтИД (при ВИЧ-инфекции испытывались все иммуномодуляторы), при этом целью терапии является:
  - а) восстановление иммунологической реактивности;
  - б) элиминация возбудителя в случае его персистенции и ликвидация бактерионосительства (в этом случае применяют прежде всего антигенспецифическую иммунокоррекцию в виде вакцино- и серотерапии);
- 2) ВтИД, связанные со злокачественным опухолевым процессом;
- 3) системные аутоиммунные заболевания, ведущим иммунопатологическим механизмом которых является иммунокомплексный (механизм иммунодефицита, опосредованный ЦИК, изложен выше).

Главным направлением фармакологической коррекции нарушений иммунной системы остается **антиген-неспецифическая коррекция**. При этом врач обязан иметь информацию об исходном иммунологическом статусе больного: дефиците тех или иных популяций клеток, цитокинов, иммуноглобулинов, витаминов, неорганических соединений. Целесообразно также выделение клинико-иммунологического варианта заболевания (например, серопозитивный и серонегативный ревматоидный артрит требуют различного подхода к терапии).

Оценка эффективности иммунотерапии должна быть как иммунологической, так и, прежде всего, клинической. К сожалению, строгого параллелизма между клиническим эффектом и улучшением иммунологических показателей часто не наблюдают: практика показывает, что иммунопрепараты могут давать хороший клинический эффект без положительной динамики иммунологических параметров и наоборот, поэтому даже восстановление «до нормы» какого-либо отдельного иммунологического показателя не гарантирует положительный клинический эффект.

Единой общепринятой **классификации** иммунопрепаратов не существует. Используют несколько принципов: *по происхождению* (бактериального, животного, растительного и т. д.); *по способам получения* (экстракты, синтетические, рекомбинантные); *химической структуре* (липополисахариды, производные пиримидина и пурина, препараты нуклеиновых кислот); *по механизму действия* (стимуляция, депрессия, блокада, восстановление способности к иммунному ответу).

Часто классификации включают сочетание нескольких критериев. Несмотря на отсутствие избирательности действия препаратов на клетки, они различаются по силе воздействия на отдельные виды и популяции, что позволяет делать выбор, ориентируясь на иммунологический диагноз. Имму-

ностимулирующие препараты, разрешенные к применению в России, и их дозы у детей приведены в Приложении 4.

**Рекомендации к дифференцированному применению медикаментов при иммунодефицитных состояниях (Стандарты диагностики и лечения «Иммунология и аллергология», 2001)**

1. При дефиците функции моноцитарно-макрофагальной системы (ММС) применяют:

- Полиоксидоний в дозе от 6 до 12 мг;
- Ликопид в дозе 1 и 10 мг.

При наиболее тяжелых формах лейкопений используют препараты гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов:

- Молграмостим (Лейкомакс) 150, 300 и 400 мкг;
- Филграстим (Нейпоген) 300 и 480 мкг;
- Граноцит (Ленограстим) 105, 265 и 365 мкг.

2. При дефектах клеточного звена иммунитета назначают один из препаратов:

- Полиоксидоний в дозе от 6 до 12 мг;
- 0,01% раствор Тактивина в дозе 1 мл п/к;
- 0,01% раствор Тимогена в дозе 1 мл в/м;
- Тималин 10 мг;
- Имунофан.

При нарушении синтеза антител В-лимфоцитами показаны:

- Миелопид 0,003 г;
- Полиоксидоний в дозе от 6 до 12 мг.

3. При нарушении гуморального звена иммунитета (агаммаглобулинемия, гипогаммаглобулинемия) проводят заместительную терапию препаратами иммуноглобулина, IgG-содержащими препаратами:

- Сандоглобулин 1, 3, 6 и 12 г во флаконе;
- Октагам 50, 100 и 200 мл во флаконе;
- Интраглобин 2,5 и 5 г в ампуле;
- Биавен 1 и 2,5 г во флаконе.

IgM-содержащими:

- 5% раствор пентаглобина 10, 20 и 50 мл.

Заместительную терапию проводят в режиме насыщения (уровень IgG не ниже 4 г/л плазмы больного), поддерживающая под контролем врача-иммунолога.

4. При нарушении синтеза  $\alpha$ - и  $\beta$ -интерферонов показано назначение следующих препаратов:

- Индукторы интерферонов (Амиксин, Циклоферон, Неовир, Полудан);
- Интерфероны:
  - природные (Человеческий лейкоцитарный интерферон, Эгиферон, Лейкинферон);
  - рекомбинантные (Реаферон, Роферон, Виферон, Реальдирон, Интрон А, Инрек).

Требования к результатам лечения:

- Купирование клинических проявлений ИД.
- Уменьшение частоты рецидивов заболевания.
- Нормализация или тенденция к нормализации исходно измененных показателей иммунитета.

Применение *вакцин и липополисахаридных биомодификаторов* ограничено тем, что они все обладают свойствами поликлональных активаторов. При их использовании возможны как местные реакции (язвы мест инъекций, лимфаденопатии), так и общие в виде лихорадки, артралгии, стенокардии, гепатоспленомегалии, коллапса, анафилаксии. Возможно усиление опухолевого роста. *МДП* (мурамидилдипептид) — минимальный компонент стенки микобактерий, синтезирован во Франции. Он повышает устойчивость к инфекциям, стимулируя ГЗТ и клеточную цитотоксичность. Его структурный аналог отечественного производства — *ГМДП* (глюкозаминоилмурамилдипептид) стимулирует продукцию ИЛ-2, является поликлональным активатором Т-лимфоцитов. *Биостим* — гликопротеид из *Klebsiella pneumoniae* нашел применение при бронхолегочной патологии, он индуцирует синтез ИЛ-1, активирует НК-клетки, стимулирует АЗКЦ. Для профилактики рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей, бронхов и ЛОР-органов рекомендован *рибомунил* — препарат бактериальных рибосом.

Широкое использование за рубежом получил препарат из группы растительных липополисахаридов — *лентинан*, стимулирующий макрофаги, продукцию интерферона, колониестимулирующих факторов, активность комплемента, что сопровождается повышением резистентности к ряду воз-

будителей: микобактериям, *Str. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, вирусу энцефалита, аденовирусу (типа 12) и другим.

Сходный с вакцинами эффект вызывают препараты нуклеиновых кислот, в частности, *нуклеинат Na*, получаемый из дрожжей. Он уменьшает дефицит Т- и В-клеток, IgM, повышает устойчивость к заражению многими бактериями, положительно зарекомендовал себя при хроническом паротите, хронической пневмонии у детей, язвенной болезни, а также в лечении осложнений радио- и химиотерапии. Препараты *тРНК из дрожжей* обладают детоксицирующим эффектом.

Низкомолекулярные иммунокорректоры представляют собой новый класс иммуномодуляторов, наиболее изученный японскими исследователями. *Бестатин* повышает содержание антителопродуцирующих клеток, обладает противоопухолевым эффектом, а в низких концентрациях стимулирует гранулопоэз. Препараты этой же группы — *эбелактоны А и В* снижают содержание провоспалительных медиаторов. К низкомолекулярным «простым» соединениям относят *лобензарит и тиобутарит* (близкий по эффекту к D-пеницилламину), стимулирующие Т-хелперы, Т-супрессоры, естественные киллеры и индукцию интерферона.

Вилочковая железа играет главную роль в процессе созревания Т-клеток, что определяет особый интерес к терапии *препаратами тимуса*, однако необходимо помнить, что клетки тимуса (стромальные, эпителиальные, лимфоидные) выделяют вещества, направленные на различные субпопуляции лимфоцитов (хелперы, супрессоры), различные стадии созревания и дифференцировки Т-клеток и проявляют дозозависимый эффект, поэтому интегративным ответом иммунной системы может быть не только стимуляция, но и супрессия.

Именно в данном случае особенно важно лабораторное подтверждение дефицита конкретных субпопуляций и сывороточного тимического фактора. Гормоны тимуса показаны при рецидивирующих инфекциях у детей на фоне иммунодефицита, а также при лечении хронических легочных инфекций антибиотиками, вызывающими иммунодепрессию. При СПИДе препараты тимуса оказались неэффективными.

Основным механизмом действия *тимулина* (сывороточного тимического фактора) является стимуляция преимущественно Т-супрессоров. *Тимозины* (целая группа полипептидов, структура многих из них не полностью изучена) обладают разными свойствами:  $\alpha 5$ -тимозин стимулирует Т-хелперы, а  $\alpha 7$  — Т-супрессоры. Отечественным препаратом 5-й фракции тимуса является *тималин*.

Тимопоэтин и его аналог — синтетический пентапептид *тимопентин* воздействуют на претимоциты, способствуя дифференцировке их в зрелые Т-клетки (в большей степени повышают уровень супрессоров), дифферен-

цировку В-клеток ингибируют. Препарат *левамизол*, возможно, действует через тимопоэтин. Хороший клинический эффект выявлен у 75% больных хроническим бронхитом через 6 мес лечения *T-активин*ом на фоне ВТИД с преимущественным нарушением Т-клеточного звена, установленного до начала терапии при иммунологическом обследовании. *Препараты Zn* действуют подобно гормонам тимуса, но эффективны только при дефиците цинка, поэтому необходимы строгие показания к их применению.

Специального внимания в качестве иммунокорректоров заслуживает группа медиаторов иммунного ответа и, прежде всего, *интерлейкинов 1 и 2*, *колониестимулирующих* факторов, а также *интерферонов*. ИЛ-2, полученный методом генной инженерии, стимулирует пролиферацию и дифференцировку цитолитических Т-клеток, естественных киллеров, испытан при хронических инфекциях. Однако рекомендуют, помимо общепринятых показателей, оценивать исходный уровень ИЛ-2 в сыворотке и индукцию  $\gamma$ -интерферона, так как он эффективен лишь при низкой эндогенной активности. Имеются сообщения об успешном его применении при СПИДе (о токсическом эффекте гиперпродукции ИЛ-2 см. выше). ИЛ-1, вероятно, действует опосредованно через стимуляцию продукции ИЛ-2.

Интерферон имеет несколько аспектов действия, среди которых важнейшими являются противовирусное, иммуномодулирующее, антипролиферативное и радиопротекторное. Сформулировано понятие «интерфероновый статус», в основу оценки которого положено определение:

- 1) сывороточного ИФ;
- 2) способности к продукции  $\alpha$ -ИФ;
- 3) способности к продукции  $\gamma$ -ИН.

При этом более значима взаимосвязь компонентов, а не отдельно взятые значения (в физиологических условиях уровень сывороточного ИФ не превышает 4 МЕ, и он представлен смесью интерферонов различных типов).  $\gamma$ -*Интерферон* способен вызывать как стимулирующее, так и супрессорное влияние на воспалительный процесс. Предполагают его участие в механизме поддержания иммуносупрессии плода в норме, а также в предотвращении имплантации оплодотворенной яйцеклетки при введении внутриматочных контрацептивов.  $\alpha$ -*Интерферон* успешно применяют в лечении сепсиса, активно стимулируя Т-клетки и нейтрофилы. Человеческий рекомбинантный  $\alpha_2$ -интерферон в сочетании с антиоксидантами (препарат *виферон*) рекомендован Министерством здравоохранения Российской Федерации для лечения вирусных и бактериальных инфекций у новорожденных (группа риска ВТИД). Препарат назначают в свечах. Он позволил уменьшить в 5 раз введение препаратов крови и сократить дли-

тельность антибиотикотерапии при тяжелых формах инфекции в неонатальном периоде. В России синтезирован и допущен в клиническую практику ряд стимуляторов синтеза интерферона — Циклоферон, Амиксин, Неовир, Полудан, Анаферон детский. Препараты (первые три) назначают обычно в суточной дозе 5–8 мг/кг повторными курсами в течение 5–10 дней при длительно текущих инфекциях — гепатитах, герпесе, хламидийной, кампилобактериозе и др. Полудан применяют в виде глазных капель и субконъюнктивальных инъекций.

Нашли свое применение в терапии вторичных иммунодефицитов регуляторные пептиды, полученные из тяжелых цепей иммуноглобулинов (*тафцин, ригин*) в качестве стимуляторов противоопухолевого иммунитета (активируют функции макрофагов, синтез антител и цитотоксических лимфоцитов).

**Ограничения** для широкого применения иммунокорректирующей терапии связаны с рядом обстоятельств:

- 1) отсутствие селективно действующих препаратов (большинство из них, кроме влияния на те или иные субпопуляции лимфоцитов, воздействуют на макрофагально/моноцитарное звено с последующей стимуляцией непредсказуемого спектра цитокинов и, следовательно, непредсказуемости эффекта);
- 2) трудности комплексной лабораторной оценки, отсутствие общепринятой трактовки иммунологического статуса до начала терапии и его мониторинга, без чего подобная терапия становится опасной для больного;
- 3) отсутствие общепринятых схем лечения в связи с неразработанностью проблемы фармакодинамики и фармакокинетики иммунопрепаратов (необходимо помнить, что все биопрепараты имеют дозозависимый эффект);
- 4) отсутствие строгих данных о сравнительной эффективности моно- и сочетанной терапии;
- 5) противоречивость результатов терапии одними и теми же препаратами, полученных в разных клиниках, даже при одних и тех же заболеваниях.

Главным же препятствием является то, что, несмотря на интенсивное изучение данной проблемы в последнее десятилетие и поступление в клиническую практику ежегодно не менее 5 новых препаратов, **физиологические механизмы функционирования иммунной системы**, включающие разные типы клеток (макрофаги, лимфоциты, гранулоциты), различные по эффекту субпопуляции (хелперы, супрессоры); цитокины с разнонаправ-

ленным эффектом; участие в иммунном ответе молекул адгезии; сложность трансмембранной передачи сигналов и механизмов активации внутриклеточных посредников; наличие механизмов ауторегуляции, в том числе сети регуляторных идиотипов (см. начало главы), гормонов, нейромедиаторов — *все еще не ясны*. Сложность и разнообразие патогенетических механизмов ВТИД, связанное с нозологией, клиническим вариантом болезни, наличием сопутствующих заболеваний, возрастом, индивидуальной иммунологической реактивностью, препятствует оптимизации терапии и переходу от эмпирического по существу уровня на научный. Одновременно большую ценность приобретает опыт применения комплексной оценки клинико-иммунологических тестов до начала терапии конкретным препаратом и в динамике у больших групп больных со сходным клиническим вариантом заболевания. Актуальным является изучение иммунологических механизмов и генетических маркеров клинической эффективности иммуностимулирующих препаратов. Поиск препаратов селективного действия — одно из главных условий успеха иммунотерапии вторичных ВТИД.

## **СИНДРОМ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНОДЕФИЦИТА (СПИД), ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ**

---

Заболевание впервые верифицировано как самостоятельная болезнь — СПИД в 1981 г., когда у 5 взрослых мужчин-гомосексуалистов диагностировали пневмонию, вызванную *pneumocystis carini*, до того описанную лишь как вспышечное заболевание у глубоко недоношенных детей или у больных с опухолевыми заболеваниями, получавшими интенсивную цитостатическую терапию. В 1983 г. группа французских исследователей под руководством Люка Монтанье выделила из лимфатических узлов больных (и американские ученые во главе с Робертом Галло из крови) возбудитель заболевания — ретровирус, названный Human T-lymphotropic virus III (HTLV III), Lymphadenopathy-associated virus (LAV), а позднее (в 1986 г.) — Human immunodeficiency virus I (ВИЧ-I). В 1985 г. группа Монтанье выделила из крови больного СПИДом в Гвинее-Бисау вирус, отличающийся по 1 гену от ВИЧ-I и названный в дальнейшем ВИЧ-II. Этот вирус циркулирует преимущественно в Западной Африке. ВИЧ-II вызывает СПИД, клинически не отличающийся от обусловленного ВИЧ-I. Пока ВИЧ-II инфекция в нашей стране не выявлена.

Ведущий специалист по ВИЧ-инфекции в нашей стране акад. РАМН В. В. Покровский пишет (1996): «Бесспорно, что распространение ВИЧ происходило в первую очередь в странах, где доминировала индивидуалистическая философия, и в странах, где коммерческий секс для определенных групп населения является единственным, а потому и естественным средством к существованию». В. В. Покровский выделяет следующие этапы развития эпидемии ВИЧ-инфекции в России:

- 1986–1987 гг. — заболевание выявляли преимущественно у иностранцев или лиц, имевших половые контакты с иностранцами;
- 1988–1989 гг. — регистрация внутрибольничных вспышек ВИЧ-инфекции (в том числе и у детей) в ряде городов России (Элиста, Волгоград, Ростов);
- 1990–1995 гг. — медленный рост числа ВИЧ-инфицированных, зараженных половым путем, преимущественно в крупных городах;
- с 1996 г. — начало эпидемического подъема заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди инъекционных наркоманов.



На 1 сентября 2004 г. в России зарегистрировано 290 000 ВИЧ-инфицированных, из них детей — 10 691 (1200 больных СПИДом).

По данным ВОЗ в 2000 г. в мире число инфицированных ВИЧ достигло 40 млн. Каждый день в мире ВИЧ-инфицируется 8500 человек. В декабре 1999 г. по данным UNAIDS в мире жило 172 млн детей и 1478 млн женщин с ВИЧ/СПИД, и ежегодно рождаются около 600 000 ВИЧ-инфицированных детей. За годы эпидемии от СПИДа умерло около 20 млн человек, включая 2277 россиян, среди которых подавляющее большинство — люди трудоспособного возраста и дети [Рахманова А. Г., 2000].

Хотя ВИЧ-инфекцию студенты-педиатры изучают на кафедрах инфекционных болезней, но, учитывая изложенное выше, ни один современный медицинский учебник не может обойтись без хотя бы краткого освещения проблемы, ибо «повторение — мать учения». Любознательный студент для более глубокого изучения ВИЧ-инфекции должен обращаться к специальным изданиям, например монографиям и руководствам В. В. Покровского и А. Г. Рахмановой, в частности, книге «ВИЧ-инфекция у детей» [Рахманова А. Г., Воронин Е. Е., Фомин Ю. А.; СПб., Питер, 2003. — 440 с.].

### Этиология

ВИЧ относится к семейству ретровирусов (Retroviridae) и состоит из РНК-содержащего ядра, имеющего ферменты — обратную транскриптазу (ревертазу), интегразу и протеазы. В оболочке ядра есть белок гликопротеид gp120, обуславливающий прикрепление вируса к клеткам организма, имеющим рецептор — белок CD4. При попадании ВИЧ в клетку человека, РНК под влиянием ревертазы синтезирует ДНК, которая встраивается в ДНК-клетки хозяина и далее продуцирует новые вирусные частицы — копии РНК-вируса, оставаясь в клетке пожизненно. Как и все ретровирусы, ВИЧ характеризуется высокой изменчивостью, и считают, что по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции от бессимптомной до манифестной происходит эволюция вируса от менее вирулентного к более вирулентному варианту.

ВИЧ по стойкости во внешней среде напоминает вирус гепатита В: он погибает при температуре 57 °С через 30 мин, при 70–80 °С — через 10 мин, при 100 °С — через 2 мин. Вирус инактивируется приблизительно через 10 мин в присутствии 20% спирта, эфира, ацетона, 0,2% раствора гипохлорида натрия, 1% раствора глютаральдегида, но относительно устойчив к ультрафиолетовым лучам, ионизирующей радиации и замораживанию при 70 °С. В жидкой среде при температуре 23–27 °С ВИЧ сохраняет активность в течение 15 дней, при температуре 36–37 °С — 11 дней.

В крови, предназначенной для переливания, ВИЧ переживает годы, а в замороженной сперме — несколько месяцев. Низкая концентрация

ВИЧ в других биологических жидкостях определяет его быструю инактивацию.

### **Эпидемиология**

*Источником инфекции* является только больной человек. *Пути передачи:*

- 1) *половой* (у взрослых и подростков — гомосексуальный и гетеросексуальный; первый — чаще);
- 2) *гемотрансфузионный* (после переливания инфицированной цельной крови или ее компонентов: плазмы, тромбоцитной или лейкоцитной массы, концентратов факторов свертывания крови);
- 3) *перинатальный* (с подвидами ее):
  - а) антенатальный, трансплацентарный от инфицированной матери;
  - б) интранатальный (при прохождении ребенка по инфицированным родовым путям матери, хотя строго этот путь не доказан, а потому нет необходимости делать кесарево сечение у ВИЧ-инфицированных женщин для профилактики заражения ребенка);
- 4) *инъекционный* и *инструментальный* (при использовании загрязненных вирусом шприцев, игл, катетеров и т. д.);
- 5) *трансплантационный* (пересадка инфицированных органов, костного мозга, искусственная инсеминация инфицированной спермой);
- 6) *молочный* (заражение ребенка инфицированным материнским молоком, хотя в Элисте описан и новый путь: от госпитально инфицированного ребенка заражение матери при грудном вскармливании, вероятно, через трещины соска);
- 7) *профессиональный* и *бытовой*: заражение через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки людей, контактирующих с кровью или некоторыми секретами (слизью из влагалища, грудным молоком, отделяемым из ран, цереброспинальной жидкостью, содержимым трахеи, плевральной полости и др.) больных ВИЧ-инфекцией.

В США 0,5% больных СПИДом инфицированы при профессиональных контактах. Риск заражения при случайном уколе контаминированной ВИЧ-кровью иглой здорового человека оценивают приблизительно в 0,3%. ВИЧ не передается при бытовых контактах с больным СПИДом через слюну, слезную жидкость, воздушно-капельным путем, а также через воду или пищу, хотя у больных СПИДом из слюны, слезной жидкости, мочи, стула и выделяют вирус, но в количестве, не достаточном для заражения.

Доля детей среди заболевших СПИДом в разных странах мира колеблется от 2% (в США) до 20–40% (в тех странах, где распространение

ВИЧ-инфекции невелико и преобладает госпитальный тип инфицирования). В США, по данным Центра по контролю болезней, путь инфицирования детей в основном антенатальный (перинатальный — 80% больных), далее у 11% детей установлено инфицирование при переливании крови и ее компонентов, 5% — дети с гемофилией и другими коагулопатиями, и у 3% детей путь инфицирования не установлен. В начале 80-х годов прошлого века в США 80–90% больных гемофилией верифицированы как ВИЧ-инфицированные. Согласно оценкам различных групп исследователей, ежегодно СПИД развивается у 3–6% инфицированных, а за 5 лет от момента инфицирования заболевают 30–35% людей. В среднем у 13–39% детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, развивается ВИЧ-инфекция. Если женщина родила уже одного ВИЧ-инфицированного ребенка, то при следующей беременности риск возрастает до 50%. Выявление p24-антигена в крови беременной повышает риск инфицирования плода в 3 раза. Выявлена также зависимость между снижением количества CD4-лимфоцитов у беременной и риском инфицирования плода. Полагают, что  $\frac{2}{3}$  детей от инфицированных матерей заразились перинатально (50% — в родах, а 14% — при грудном вскармливании), поэтому таким детям рекомендуют искусственное вскармливание.

*Лечение беременной зидовудином* на протяжении 2–3 триместров, внутривенное введение зидовудина в родах и лечение им в течение 6 нед после родов снижает вероятность инфицирования ребенка в 2–3 раза [Wilfert С. и соавт. 1997]. Данные авторы рекомендуют следующую схему: *беременным* на 14–35-й неделях беременности — зидовудин по 100 мг 5 раз в день ежедневно; *роженицам* — зидовудин внутривенно 2 мг/кг в течение первого ч и 1 мг/кг в час в дальнейшем до рождения ребенка; *ребенку* зидовудин назначают внутрь в виде сиропа, 2 мг/кг через 8–12 ч после родов и далее каждые 6 ч в течение первых 6 нед жизни.

*Инкубационный период* от момента заражения до появления первых признаков СПИДа варьирует от нескольких месяцев до 5 лет и более (вплоть до 11 лет). Средний инкубационный период при трансплацентарном инфицировании (до появления первых клинических признаков СПИДа) — 3 года, при трансфузионном, инъекционном — 3,5 года.

*Сероконверсию* (появление в крови антител к ВИЧ) обычно отмечают через 6–12 нед после момента инфицирования. При перинатальном инфицировании «окно антителонегативного периода» может быть гораздо большим — вплоть до 1,5–2 лет. Особенно это относится к детям, внутриутробно инфицированным не только ВИЧ, но и возбудителями краснухи, цитомегалии, токсоплазмоза и др.

## Патогенез

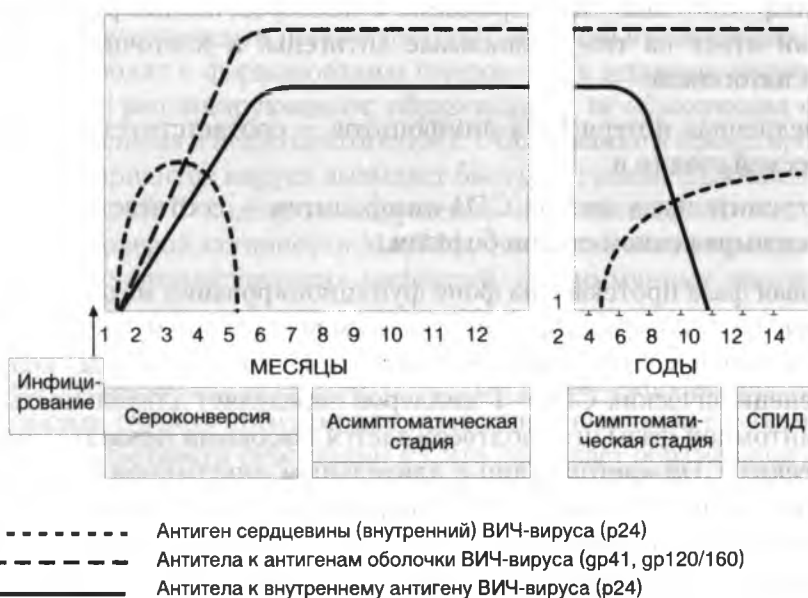
ВИЧ инфицирует CD4+ клетки, к которым относятся прежде всего Т-хелперы, а также моноциты/макрофаги (Мн/Мф). Так как концентрация вирионов в клетках в несколько сотен раз выше, чем внеклеточно, то наиболее вероятным представляется инфицирование клеток слизистой оболочки путем их прямого контакта с Мн/МФ и лимфоцитами семенной жидкости или вагинального секрета зараженного человека. Возможно также инфицирование свободными вирионами клеток слизистой оболочки с последующим инфицированием макрофагов через клеточные контакты, миграцией их в регионарные лимфоузлы и диссеминацией по органам и системам.

Инфицирование клетки осуществляется связыванием гликопротеина (gp120) оболочки вируса с CD4 на мембране клетки-мишени, выполняющего функцию рецептора. На поверхности Мн/Мф находится около 200 молекул CD4, в то время как на поверхности Т4-лимфоцитов — около 7000 молекул на клетку, следовательно основной клеткой, поражаемой вирусом ВИЧ, является Т-лимфоцит-хелпер. Нужно иметь в виду, что различные варианты вируса обладают различным клеточным тропизмом и вирулентностью. Известно, что инфицирование макрофагов осуществляется преимущественно путем фагоцитоза или FcR-опосредованного эндоцитоза (через FcR-III). Клетки, не имеющие CD4-молекул, но инфицированные ВИЧ-вирусом, очевидно, имеют в качестве рецептора другие структуры. Так, недавно было показано, что фиксация вируса на нейронах осуществляется через рецептор для интерлейкина-7 (ИЛ-7R).

После проникновения в клетку вирусная РНК, благодаря наличию в вирусном геноме Pol-гена (одного из 10 генов вирусного генома, кодирующего синтез обратной транскриптазы), трансформируется в ДНК, комплементарную вирусной РНК, а затем в ДНК, встраивающуюся в клеточный геном и являющуюся провирусом. На обнаружении вирусной ДНК-последовательности в структуре клеточного генома основан один из точных методов диагностики ВИЧ-инфекции (ДНК-полимеразная реакция). Следующим этапом является репликация вируса клеткой с образованием множества копий вируса. Заключительная стадия ВИЧ-репродукции — новые вирусные частицы покидают клетку.

Активная репликация вируса с выходом его в кровь происходит в течение нескольких недель после инфицирования и сопровождается повышением количества вирионов в крови до 5000 в 1 мкл. Через 4–5 мес ВИЧ практически исчезает из крови (количество вирионов — менее 1 в 1 мкл), чтобы вновь появиться уже через 4–10 лет на стадии выраженных клинических симптомов ВИЧ-инфекции. Сходную динамику имеет специфический антиген сердцевинки вируса — p24, экспрессируемый содержащей ви-

рус клеткой (рис.161). *Антитела к оболочечным и внутреннему антигенам* появляются позднее, достигают максимальных значений через 5–6 мес и остаются на относительно постоянном уровне длительное время даже на стадии клинических проявлений, особенно антитела к капсидным антигенам, поэтому их выявление имеет диагностическое значение, но не может быть использовано для оценки стадии процесса и контроля эффективности терапии.



**Рис. 161.** Типичные иммунологические проявления в динамике ВИЧ-инфекции.

Вопрос о том, в каких клетках и где локализуется вирус на бессимптомной стадии, окончательно не решен. Обсуждают 2 возможности:

1. Проникновение с помощью макрофагов через гемато-энцефалический барьер в ЦНС с инфицированием микроглии и нейронов. Вирионы ВИЧ при этом локализуются во внутриклеточных вакуолях (а не вне клеток, как это имеет место в культуре лимфоцитов), что делает их труднодоступными для иммунной системы организма и является своеобразным резервуаром вируса. Более 90% ВИЧ-инфицированных имеют ВИЧ в клетках нервной системы.
2. Контролируемая иммунной системой репликация вируса в лимфоузлах, где пораженные вирусом CD4-лимфоциты образуют синцитий.

Принципиальная возможность такого контроля подтверждается тем, что у лиц с асимптомным течением 30% CD4+ клеток в лимфоузлах инфицированы, в то время как в крови — лишь 1 из 10 000 клеток. Уничтожение

вируса осуществляется как при участии антител, в частности, вируснейтрализующих и через АЗКЦ, так и, главным образом, с помощью специфических цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ, CD8+клеток), уничтожающих инфицированные вирусом клетки. CD8+Т-лимфоциты, кроме того, выделяют ряд растворимых супрессорных факторов, останавливающих репликацию вируса в пораженных CD4+Т-хелперах.

Ведущим звеном патогенеза иммунодефицитного состояния при ВИЧ-инфекции является поражение Т-хелперов, инициирующих и гуморальный ответ на тимусзависимые антигены, и клеточный. Выделяют 2 фазы патогенеза:

- 1) медленная потеря CD4-лимфоцитов — соответствует асимптоматической стадии и
- 2) стремительная потеря CD4-лимфоцитов — соответствует клинически выраженной стадии болезни.

Первая фаза протекает на фоне функционирования механизмов иммунологического контроля за размножением первичных, менее вирулентных вариантов вируса. Именно состояние иммунной системы, количество ВИЧ-специфических CD8+ Т-киллеров определяет длительность первой бессимптомной фазы, что подтверждается высокими показателями цитолитических CD8-клеток у лиц с длительным инкубационным периодом. Плавный характер снижения Т-хелперов объясняют изменением продукции цитокинов (фактора некроза опухоли — ФНО и ИЛ-1) инфицированными макрофагами. Предполагают, что измененная молекула цитокина запускает в CD4 интактных лимфоцитах механизм «запрограммированного самоубийства» — апоптоз (предложены и другие механизмы индукции апоптоза). Таким образом, уменьшение популяции Т-хелперов идет как за счет инфицированных, так и неинфицированных CD4-клеток, при этом скорость элиминации клеток преобладает над их пополнением. Медленный темп снижения Т-хелперов связан также с нецитопатогенным, моноцитотропным штаммом ВИЧ-вируса.

В настоящее время переход к быстро прогрессирующему снижению Т-хелперов и связанным с этим падением цитолитической активности CD8-клеток, то есть дефициту клеточного иммунитета, связывают с нарушением цитокиновой сети. Имеются 2 класса Т-хелперов: Th1 и Th2, различающиеся спектром образуемых цитокинов. Th1, продуцируя ИЛ-2 и  $\gamma$ -интерферон, ответственны за стимуляцию клеточного иммунитета, то есть противовирусную защиту и очищение организма от других возбудителей, не погибающих в фагоцитах. Th2, секретируя ИЛ-4 и ИЛ-10, поддерживают гуморальный иммунный ответ, одновременно ингибируя продукцию ФНО, ИЛ-1, колониестимулирующих факторов, цитотоксичность.

В динамике ВИЧ-инфекции прогрессивно снижаются уровни ИЛ-2 и  $\gamma$ -интерферона и возрастают ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 и ИЛ-10, что свидетельствует об уменьшении Th1-хелперов и увеличении фенотипа Th2, логическим следствием чего является неконтролируемое размножение ВИЧ. На основании такого изменения субпопуляций хелперов можно предсказать ухудшение клинической картины.

Неконтролируемое размножение ВИЧ в различных органах (ЦНС, лимфоузлах, костном мозге, легких, толстой кишке и других), сопровождаемое интенсивным мутационным процессом (до 10 мутаций в каждом цикле репликации), приводит к формированию гетерогенных штаммов вируса: медленно и быстро реплицирующихся; образующих и не образующих синцитий; цитопатогенных и нецитопатогенных. Образование и превалирование агрессивных вариантов вируса вызывает быструю гибель CD4-клеток, нарушение функций Т-киллеров, нарушение микробицидной, киллерной и противоопухолевой активности Мн/Мф, что в конечном счете приводит к развитию оппортунистических инфекций, аутоиммунных расстройств, злокачественных опухолей и поражения нервной системы.

Нейротоксический эффект связывают с усиленной продукцией инфицированными макрофагами местно ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, аполипротеина Е, которые в свою очередь стимулируют продукцию нервными клетками нейропептидов (в частности субстанции Р), что повышает образование макрофагами токсических форм кислорода и провоспалительных цитокинов.

## Классификация

У взрослых в России используют **клиническую классификацию ВИЧ-инфекции**, предложенную в 1989 г. В. И. Покровским:

1. Стадия инкубации.
2. Стадия первичных проявлений:
  - А. Острая инфекция.
  - Б. Бессимптомная инфекция.
  - В. Персистирующая генерализованная лимфоаденопатия.
3. Стадия вторичных заболеваний:
  - А. Уменьшение массы тела менее чем на 10%, грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек, опоясывающий лишай, повторные фарингиты и синуситы.
  - Б. Уменьшение массы тела более чем на 10%, необъяснимая диарея или лихорадка, сохраняющаяся более 1 мес; волосистая лейкоплакия; туберкулез легких; повторные или стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай;

повторные или стойкие (продолжительностью не менее 2 мес) поражения кожи, сопровождающиеся изъязвлениями; локализованная саркома Капоши.

В. Генерализованные бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные и паразитарные заболевания; пневмоцистная пневмония; лимфоидный интерстициальный пневмонит; кандидоз пищевода; генерализованный туберкулез; атипичные микобактериозы; кахексия; диссеминированная саркома Капоши; поражения центральной нервной системы различной этиологии.

#### 4. Терминальная стадия.

Центр по контролю за болезнями и их профилактике США (Center for Disease Control and Prevention – CDC) в 1994 г. принял следующую модификацию классификации ВИЧ-инфекции у детей до 13 лет (табл. 288, 289).

Таблица 288

### Классификация ВИЧ-инфекции у детей младше 13 лет

Иммунологические критерии	Клинические критерии			
	Н – без симптомов	А – легко выраженные симптомы	В – умеренные клинические симптомы	С – тяжелая симптоматика
Нет иммуносупрессии	<b>Н1</b>	<b>А1</b>	<b>В1</b>	<b>С1</b>
Умеренная иммуносупрессия	<b>Н2</b>	<b>А2</b>	<b>В2</b>	<b>С2</b>
Тяжелая иммуносупрессия	<b>Н3</b>	<b>А3</b>	<b>В3</b>	<b>С3</b>

Таблица 289

### Классификация иммуносупрессии у детей младше 13 лет

Иммунологические критерии	Возраст детей; абсолютное (в 1 мкл крови) количество CD4+ лимфоцитов и процент их от общего числа лимфоцитов					
	До 12 мес		1–5 лет		6–12 лет	
	Абсолютное количество	%	Абсолютное количество	%	Абсолютное количество	%
Нет иммуносупрессии	Равно или более 1500	Равно или более 25	Равно или более 1000	Равно или более 25	Равно или более 500	Равно или более 25
Умеренная иммуносупрессия	750–1499	15–24	500–999	15–24	200–499	15–24
Тяжелая иммуносупрессия	Менее 750	Менее 15	Менее 500	Менее 15	Менее 200	Менее 15



### Клиническая картина

Клиническая картина СПИД — конечная стадия ВИЧ-инфекции проявляется широким спектром клинических расстройств, большинство из которых неспецифичны.

CDC (1993 г.) рекомендует руководствоваться при постановке диагноза СПИД у детей старше 13 лет и взрослых следующим перечнем заболеваний при наличии у больного серологических доказательств ВИЧ-инфицирования (в частности полученных методом иммунного блотинга):

1. Кандидоз трахеи, бронхов и легких.
2. Кандидоз пищевода.
3. Рак шейки матки (инвазивный).
4. Кокцидиомикоз (диссеминированный или внелегочный).
5. Криптококкоз внелегочный.
6. Криптоспориоз кишечный хронический (дольше 1 мес).
7. Цитомегаловирусная болезнь (с поражением других органов, кроме печени, селезенки, лимфатических узлов).
8. Цитомегаловирусный ретинит (с потерей зрения).
9. Энцефалопатия, обусловленная воздействием ВИЧ.
10. Простой герпес: хронические язвы, сохраняющиеся более 1 мес, или бронхит, пневмония, эзофагит.
11. Гистоплазмоз диссеминированный или внелегочный.
12. Изоспориаз кишечника хронический (дольше 1 мес).
13. Саркома Капоши.
14. Лимфома Беркитта.
15. Лимфома мозга первичная.
16. Иммунобластическая саркома.
17. Микобактериозы, вызванные *M. kansasii*, *M. avium*, диссеминированные, внелегочные.
18. Туберкулез легких.
19. Туберкулез внелегочный.
20. Другие микобактериозы (или недифференцированные) диссеминированные или внелегочные.
21. Пневмонии рецидивирующие (2 раза и более в течение 12 мес).
22. Пневмоцистная пневмония.
23. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.

24. Сальмонеллезная септицемия, рецидивирующая.
25. Токсоплазмоз мозга.
26. Синдром истощения, обусловленный ВИЧ.
27. Количество CD4+ Т-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл или менее 15% общего количества лимфоцитов.

У взрослых и детей старше 13 лет стадия инкубации (от момента заражения до появления первых клинических проявлений «острой инфекции» и/или выработки антител) обычно продолжается от 3 нед до 3 мес, но в единичных случаях может увеличиваться до 1 года. В этой стадии диагноз ВИЧ-инфекции может быть поставлен при обнаружении в сыворотке пациента антигена р24, нуклеотидов ВИЧ или выделения ВИЧ из крови.

Острая инфекция (стадия 2А по В. И. Покровскому) протекает как мононуклеозо- и гриппоподобный синдром и отмечается примерно у половины пациентов: лихорадка разной степени выраженности, явления фарингита, лимфоаденопатия, увеличение печени и селезенки, расстройство стула, и разнообразные (уртикарные, папулезные, петехиальные) нестойкие кожные высыпания. Возможны менингеальные явления. Продолжительность стадии острой инфекции составляет около 2–3 нед и далее заболевание переходит либо в стадию бессимптомной инфекции, либо в стадию персистирующей генерализованной лимфоаденопатии. Сероконверсия обычно совпадает со стадией острой инфекции.

Для 2В-стадии характерно увеличение не менее двух лимфатических узлов (до размера более 1 см, сохраняющееся более 3 мес) в двух различных группах, исключая паховые лимфоузлы. Дальнейшие стадии болезни характеризуются прогрессирующим угнетением иммунной системы. Стадия 3А обычно развивается через 3–5 лет от момента заражения, 3Б — через 5–7 лет и 3В — через 7–10 лет. Однако иногда терминальная стадия болезни наступает у больного через 2–3 года после инфицирования.

Учитывая то, что большинство детей инфицируются от ВИЧ-инфицированных матерей в перинатальном периоде, при рождении они клинически здоровы и имеют нормальную массу и длину тела.

### **Клинические категории ВИЧ-инфекции у детей младше 13 лет (CDC, 1994)**

*Категория Н* — нет симптомов или один из категории А.

*Категория А* — легко выраженные симптомы.

Ребенок с двумя и более ниже перечисленными симптомами, но не относящимися к симптомам категории В или С:

- лимфоаденопатия (равны или более 0,5 см более чем в 2 местах; билатерально одной группы);

- гепатоспленомегалия;
- спленомегалия;
- дерматит;
- паротит;
- рецидивирующие или персистирующие инфекции дыхательных путей, синусит или средний отит;

*Категория В* — умеренные клинические симптомы.

Ребенок, имеющий нижеперечисленные симптомы, не относящиеся к категории А и С:

- анемия (гемоглобин менее 80 г/л), нейтропения (менее 1000 в 1 мкл), тромбоцитопения (менее 100 000 в 1 мкл), длящиеся более 30 дней;
- бактериальные менингит, пневмония, сепсис (один эпизод);
- кандидозы, молочница, персистирующие более 2 мес у детей старше 6 мес;
- кардиомиопатия;
- цитомегаловирусная инфекция у ребенка старше 1 мес;
- рецидивирующая или хроническая диарея;
- гепатит;
- рецидивирующий герпетический стоматит (более 2 эпизодов в год);
- герпетические бронхит, пневмония, эзофагит у детей старше 1 мес;
- опоясывающий герпес (более 2 эпизодов или захватывающий более 1 дерматома);
- лейомиосаркома;
- лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП) или легочная лимфоидная гиперплазия (ЛЛГ);
- нефропатия;
- нокардиозы;
- персистирующая более 1 мес лихорадка;
- токсоплазмоз у ребенка старше 1 мес;
- диссеминированная ветряная оспа.

*Категория С* — тяжелая симптоматика.

СПИД-индикаторные болезни; состояния, определяющие диагноз СПИДа:

- серьезные бактериальные инфекции, множественные или рецидивирующие (то есть подтвержденные гемокультурой не менее 2 раз за

- 2-летний период) — сепсис, пневмония, менингит, остеомиелит, абсцессы внутренних органов или полостей тела (исключая отиты, поверхностные кожно-слизистые абсцессы, катетер-ассоциированные);
- кандидоз пищевода или легких (bronхов, трахей, ткани легкого);
  - кокцидиомикоз диссеминированный;
  - криптококкоз внелегочный;
  - криптоспоридоз или изоспороз с диареей, персистирующей более 1 мес;
  - цитомегаловирусная болезнь у ребенка старше 1 мес (исключая изолированные ЦМВ-поражения печени, селезенки, лимфатических узлов);
  - энцефалопатии (наличие следующих симптомов, персистирующих более 2 мес, при отсутствии других заболеваний, кроме ВИЧ-инфекции): 1) задержка психомоторного развития; 2) задержка роста головы или приобретенная микроцефалия или атрофия мозга, подтвержденная компьютерной томографией или ядерно-магнитным резонансным исследованием у ребенка старше 2 лет; 3) два или более приобретенных моторных нарушений — парезы, патологические рефлексы, атаксия, расстройства походки;
  - герпетическая инфекция, вызывающая кожно-слизистые язвы, персистирующая более 1 мес или вызывающая у ребенка старше 1 мес эзофагит, бронхит, пневмонит;
  - диссеминированный гистоплазмоз;
  - саркома Капоши;
  - первичная лимфома мозга;
  - лимфома Беркитта или лимфома В-клеточная, или иммунобластная лимфома;
  - диссеминированный или внелегочный туберкулез;
  - другой диссеминированный или внелегочный микобактериоз;
  - пневмоцистная пневмония;
  - прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия;
  - сальмонеллезная септицемия (не тифозная) рецидивирующая;
  - коксоплазмоз головного мозга у ребенка старше 1 мес;
  - вэстинг-синдром в отсутствие других болезней, кроме ВИЧ-инфекции, которые могли бы обусловить следующие симптомы: 1) истощение с потерей более 10% массы тела; 2) хроническая диарея (более чем двукратный стул ежедневно в течение 1 мес); 3) документированная

интермиттирующая или постоянная лихорадка в течение более чем 1 мес.

Согласно Дж. Скарлатти (1996), у 23–26% перинатально инфицированных детей полная клиническая картина СПИДа развивается уже на первом году жизни, включая лимфоаденопатию, гепатомегалию, сплено-мегалию, задержку физического (гипотрофия) и психомоторного развития, ВИЧ-энцефалопатию, нейроинфекции иной этиологии, лимфоидную интерстициальную пневмонию, рецидивирующую диарею, паротит, кардиомиопатии, нефропатии, гепатит, рецидивирующий оральная кандидоз и другие оппортунистические инфекции. ВИЧ-энцефалопатия проявляется в виде прогрессирующей спастической диплегии, атаксии, псевдобульбарного паралича, приобретенной микроцефалии. Саркома Капоши у детей очень редка, тогда как неходжинские В-лимфомы (типа Беркитта) у детей встречаются чаще.

У части детей доминируют неспецифические признаки, примерно у половины — оппортунистические инфекции, из которых наиболее часто — пневмоцистная пневмония, выявляемая с максимальной частотой в возрасте 3–6 мес. Для пневмоцистной пневмонии характерны: поражение интерстициальной ткани, одышка в покое, тахикардия, стойкий непродуктивный кашель, признаки дыхательной недостаточности, лихорадка. Примерно сходную картину отмечают при лимфоцитарной интерстициальной пневмонии (пневмоните) — заболевании неизвестной этиологии с диффузной инфильтрацией интерстициальной ткани легких — лимфоцитами (CD8+) и плазматическими клетками. Дифференциальная диагностика пневмоцистной и лимфоцитарной пневмоний представлена в табл. 290. Нередко она возможна лишь при биопсии легочной ткани.

Дж. Скарлатти (1996) подчеркивает, что на первом году жизни примерно у половины детей отмечается увеличение размеров печени и селезенки, лимфоаденопатия. Другие признаки появляются позднее. У детей чаще, чем у взрослых, возникают серьезные бактериальные инфекции, вызываемые гемофильной палочкой, пневмококком, сальмонеллами, стафилококками; лимфоцитарный интерстициальный пневмонит, энцефалопатии. По данным ряда авторов, у детей, больных СПИДом, энцефалопатии регистрируют у 93%, интерстициальные легочные пневмониты — у 25–50%.

Обобщая особенности течения ВИЧ-инфекции у детей, обращают внимание на более быстрое прогрессирование болезни с вовлечением в патологический процесс практически всех органов; большую частоту лихорадки; интоксикации; генерализованной бактериальной инфекции; тромбоцитопении с развитием геморрагического синдрома. Большинство детей, у которых СПИД развился на первом году жизни, не доживают до 3 лет.

**Характеристика пневмоцистной пневмонии (ПцП) в сравнении с легочной лимфоидной гиперплазией (ЛЛГ) и лимфоидным интерстициальным пневмонитом (ЛИП) (Рубинштейн А., 1990)**

Симптомы	лЛГ/ЛИП	ПцП
Острое начало	–	+
Постепенное начало	+	Редко
Лихорадка	–	+
Одышка с западением грудины	Поздно	Рано, острая
Гипоксия	То же	Рано, тяжелая
Уменьшение дыхательных шумов	–	+
Стридор, шумное дыхание	Редко	+
Хрипы	–	+
Пальцеобразные и узелковые изменения на рентгенограмме легких	+	–
Увеличение слюнных желез	+	–
Генерализованная лимфоаденопатия	++	–
Подъем активности лактатдегидрогеназы сыворотки крови	+	++
Подъем уровня IgG в сыворотке крови	++	+
Повышенное содержание Т8+ лимфоцитов в смыве бронхов	++	–
Ткани: ВИЧ-геном	+	–
Геном вируса Эпштейна–Барр	+	–

В то же время описаны дети, родившиеся от ВИЧ-инфицированных матерей, у которых СПИД развился лишь в школьном возрасте, а также дети с ВИЧ-инфекцией, наблюдавшиеся более 10 лет без развития клиники СПИДа. Однако о выздоровлении в этих случаях говорят с большой осторожностью, так как нельзя исключить диагностическую ошибку при первом обследовании.

**ВИЧ-эмбриофетопатия** вполне реальна: у нескольких абортированных плодов (от женщин, больных СПИДом) на 18–20-й неделе гестации из мозга и вилочковой железы был выделен вирус. Согласно описанию, для ВИЧ-эмбриофетопатии характерна задержка внутриутробного развития по диспластическому типу с микроцефалией и другими признаками черепно-лицевого дисморфизма (широкий плоско выступающий лоб, уплощенный корень носа, экзофтальм, гипертелоризм, косой разрез глаз, толстые губы, треугольный выступающий желобок верхней губы, голубые склеры). Однако многие оспаривают специфичность описанной картины, так как

большинство таких детей родились от матерей, страдавших (кроме СПИДа) наркоманией, алкоголизмом, токсикоманией, целым рядом соматических заболеваний.

### Диагноз

Диагноз ВИЧ-инфекции — клинико-лабораторный. Предложено много методов специальной диагностики, одни из которых выявляют антитела к различным антигенам вируса, другие — количество антителопродуцирующих лимфоцитов, специфичных к ВИЧ, третьи — либо сам вирус, либо вирусные антигены, либо геном ВИЧ-вируса в клетках человека (табл. 291).

*Таблица 291*

### Лабораторные тесты и их интерпретация для диагностики ВИЧ-инфекции (Рахманова А.Г. Воронин Е.Е. и Фомин Ю.А. 2003)

Лабораторные тесты	Интерпретация
Выделение ВИЧ в культуре	Специфичный высоко информативный тест
Определение анти-ВИЧ-антител класса IgG	Положительный результат в первые 9 мес жизни (ИФА ИБ) может быть обусловлен материнскими антителами
Определение антигена p24	Специфичность около 65%
Определение анти-ВИЧ-антител класса IgM	То же
Полимеразная цепная реакция	Высокоспецифична и чувствительна после 2 мес жизни
Определение анти-ВИЧ-антител класса IgA	Высокочувствительный тест но не в первые 2–3 мес жизни
Поликлональная гипергаммаглобулинемия	С первых месяцев жизни неспецифична
Лейкопения тромбоцитопения	То же
Уменьшение количества CD4+лимфоцитов и соотношения CD4/CD8	То же

Наиболее распространены методики выявления антител к ВИЧ и различным его антигенам, в частности иммуноферментный анализ (ИФА). Его применение обосновано лишь в качестве скрининг-обследования, так как, с одной стороны, 1 из 10 инфицированных остается нераспознанным, а с другой, он дает много ложноположительных результатов. Особенно часто их отмечают у беременных, у лиц, получавших гемотрансфузии или иммуноглобулины, а также при болезнях крови, печени и системных аутоиммунных заболеваниях.

У взрослых и подростков сывороточные антитела к ВИЧ появляются через 6–12 нед после инфицирования.

Более чувствительным и достоверным является метод иммунного блотинга (Western blot — Вестерн блот — разновидность твердофазного им-

мунного анализа), выявляющий антитела не только к специфическим поверхностным антигенам (gp120, gp41, p17), но и к белкам сердцевинного вируса (p24, p7, p9). ДНК провируса можно выявить с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), чувствительность которой достигает 90% [Дж. Скарлатти, 1996]. ДНК или РНК ВИЧ определяют также методом гибридизации нуклеиновых кислот (ГНК) *in situ*.

На рис.161 представлена динамика типичных иммунологических проявлений при СПИДе. Кроме специфических методов, сохраняет свою значимость для практического врача неспецифический, но информативный метод определения в крови концентраций Т4- и Т8-лимфоцитов, снижение Т4 является главным в картине иммунного статуса.

Практически все дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, имеют при рождении антитела к ВИЧ, но не все из этих детей могут быть инфицированными. Полагают, что материнские антитела способны сохраняться у ребенка до 1 и даже до 1,5 лет. В 1995 г. Европейский центр по эпидемиологическому мониторингу СПИД предложил критерии постановки ВИЧ-инфекции у детей:

*А. Ребенка считают инфицированным ВИЧ, если:*

1. Ребенок младше 18 мес и известно, что у него имеются антитела к ВИЧ или он рожден от ВИЧ-позитивной матери, а также получены положительные результаты при исследовании крови (но не пуповинной) в двух независимых постановках одного или нескольких тестов для выявления ВИЧ:
  - а) получена культура ВИЧ;
  - б) отмечена положительная ПЦР;
  - в) выявлен антиген ВИЧ (чаще p24).
2. Ребенок 18 мес и старше, рожденный от серопозитивной матери или получавший трансфузии крови или ее продуктов, или имевший иной установленный путь передачи, если у него многократно обнаруживают антитела к ВИЧ или другие положительные тесты, указанные в пункте 1.

*Б. Инфекционный статус ребенка считают неопределенным, хотя имеется риск перинатальной передачи, но нет вышеперечисленных критериев инфицированности, однако:*

- а) ребенок серопозитивен в ИФА и в подтверждающем тесте, при этом ему нет 18 мес к моменту обследования;
- б) ребенок рожден от инфицированной матери, но нет данных о результатах обследования на антитела к ВИЧ.



*В. Ребенка считают неинфицированным*, хотя он родился от серопозитивной матери, но при этом:

- а) документированы 2 и более негативных анализа на определение антител к ВИЧ в ИФА в возрасте от 6 мес до 18 мес или 1 негативный результат в возрасте 18 мес и старше;
- б) нет других лабораторных свидетельств инфекции;
- в) нет болезней, свидетельствующих о развитии СПИД.

Комитет по педиатрическому СПИДу Американской академии педиатрии (1997 г.) рекомендует схему лабораторного обследования и иммунизации детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, в первые полгода жизни. Она представлена в табл. 292.

Таблица 292

### Лабораторный мониторинг и иммунизация детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей (от рождения до 6 мес жизни)

Мероприятия	Возраст								
	при рожд.	2 нед	4 нед	6 нед	2 мес	3 мес	4 мес	5 мес	6 мес
Оценка риска других болезней (сифилис, токсоплазмоз, HBsAg, цитомегаловирус)	+								
Назначение зидовудина (см. выше)	+	+	+	+					
Полный клинический анализ крови (в том числе лейкоцитарная формула)	+		+	+	+	+	+		
Профиль Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+)			+			+	+		
ПЦР для ВИЧ-ДНК и/или ВИЧ-культура	+		+				+		
Уровни иммуноглобулинов			+			+	+		
Начало профилактики пневмоцистной пневмонии				+					
Иммунизация против:									+
– гепатита В	+		+						+
– дифтерии, коклюша, столбняка					+		+		+
– гемофильной инфекции					+		+		+
– полиомиелита (инактивир. вакц.)					+		+		+

При оценке иммунного статуса Центр по контролю за болезнями США в 1994 г. рекомендовал руководствоваться данными, представленными в табл. 287. Помимо этого, считают целесообразным каждые 3–6 мес

у ВИЧ-инфицированных или детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, определять в крови активность печеночных ферментов, так как их умеренное повышение часто вызывается ВИЧ инфекцией. У детей старше полугода количество и субпопуляции Т-лимфоцитов определяют каждые 3–6 мес, а уровни иммуноглобулинов каждые 6 мес. Также 1 раз в 6 мес делают рентгенографию грудной клетки для выявления лимфоцитарного интерстициального пневмонита и других поражений легких и нейросонографию для обнаружения ранних признаков энцефалопатии. При подозрении на ВИЧ-энцефалопатию полезно использование компьютерной томографии мозга и ядерно-магнитного резонанса (ЯМР), позволяющих выявить атрофию белого вещества, кальцификаты в базальных ядрах и другие признаки нейроинфекции. Отечественные рекомендации по обследованию детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, представлены в табл. 293.

Таблица 293

### Схема обследования детей рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей (Рахманова А. Г., Воронин Е. Е. и Фомин Ю. А., 2003)

Обследование	Сроки (нед)										
	при рождении	1	2	3	4	6	9	12	15*	18	24
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Физикальное обследование	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Антропометрия	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Оценка результатов физического и психомоторного развития	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Регистрация связанных с ВИЧ заболеваний	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Рентгенография органов грудной клетки	По клиническим показаниям										
Уровень CD4-лимфоцитов		+		+		+	+	+	+	+	+
ДНК ВИЧ	+	+****				+****					
РНК ВИЧ	После получения положительного результата исследования на ДНК ВИЧ										
Иммуноферментный анализ (ИФА) и иммунный блот (ИБ) анти-ВИЧ-антител класса IgG	+			+		+		+	+**	+***	+
Общий анализ крови	+			+		+		+	+	+	+
Биохимический анализ крови		+		+		+		+	+	+	+

Окончание табл. 293

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Общий анализ мочи	+	+		+		+	+	+	+	+	+
Исследование на маркеры гепатитов В и С	+			+		+	+	+	+		
Содержание иммуноглобулинов (протеинограмма)						+					
Серологические исследования на сифилис вирусы гепатитов В и С простого герпеса ЦМВ токсоплазмоз	+			+		+		+	+		
Цитологическое исследование на ЦМВ слюны и мочи	+			+		+		+	+		

\* Исследование проводится в случае выявления при предыдущем обследовании клинических и лабораторных признаков ВИЧ.

\*\* Исследование проводится при положительном результате предыдущего исследования.

\*\*\* Исследование проводится при отрицательном результате предыдущего исследования.

\*\*\*\* Исследование является обязательным для снятия ребенка с учета (либо для начала антиретровирусной терапии).

## Лечение

Рекомендации Центра по контролю за болезнями и их профилактике США (CDC, 1998) представлены в табл. 294, 295, а дозы препаратов и их наиболее частые побочные эффекты — в Приложении 1.

Таблица 294

### Рекомендации по началу антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией (CDC, 1998)

Клиническая категория	Количество CD4+ лимфоцитов и уровень вирусной нагрузки	Рекомендации
Имеются симптомы ВИЧ-инфекции	Любые показатели CD4+ лимфоцитов и уровень вирусной нагрузки	Терапия рекомендуется
Нет симптомов ВИЧ-инфекции	Количество CD4+ лимфоцитов менее 500 в 1 мкл или ВИЧ РНК более 10 000 (bDNA) или более 2000 (RT-PCR)	Настойчиво предлагать лечение, а при желании больного начать его
Нет симптомов ВИЧ-инфекции	Количество CD4+ лимфоцитов более 500 в 1 мкл или ВИЧ РНК менее 10 000 (bDNA) или менее 2000 (RT-PCR)	Большинство экспертов воздерживаются от лечения

**Рекомендуемые противовирусные препараты для терапии при установленной ВИЧ-инфекции (CDC, 1998; сведения о препаратах и дозах см. Приложение 1)**

Колонка А	Колонка Б
Индинавир Нельфинавир Ритонавир Саквинавир Ритонавир + Саквинавир	Зидовудин + Диданозин Ставудин + Диданозин Зидовудин + Залцитобин Зидовудин + Ламивудин Ставудин + Ламивудин
<p>Предпочитаются: один препарат из колонки А (ИП – ингибиторы протеазы) + один препарат из колонки Б (два НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы)</p> <p>Альтернатива: один ННИОТ (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы), например Невирипин + два НИОТ или Саквинавир</p> <p>Обычно не рекомендуют: два НИОТ</p> <p>Не рекомендуют: все виды монотерапии (кроме назначения беременным с низкой вирусной нагрузкой и высоким количеством CD4+ лимфоцитов Зидовудина для профилактики перинатального инфицирования плода); Ставудин + Зидовудин; Залцитабин + Диданозин; Залцитабин + Ламивудин</p>	

Отечественные общие рекомендации по началу антиретровирусной терапии следующие [Рахманова А. Г., 2000]:

- перед началом или изменением антиретровирусной терапии дважды должна быть измерена вирусная нагрузка и количество CD4+ Т-клеток;
- все пациенты с симптоматической или продвинутой ВИЧ-инфекцией должны получать высокоинтенсивную противовирусную терапию;
- решение о назначении антиретровирусной терапии пациентам с асимптомной ВИЧ-инфекцией должно основываться на комплексной оценке вирусологических, иммунологических и психосоциальных факторов. В целом, терапия показана пациентам с количеством CD4+ Т-клеток менее 500 в 1 мкл крови; если количество CD4+ Т-клеток более 500 в 1 мкл крови, пациенты могут находиться под наблюдением врача без назначения антиретровирусной терапии или получать специфическое лечение. В таких случаях необходимо учитывать риск прогрессирования ВИЧ-инфекции к СПИДу, определяемый уровнем РНК ВИЧ и количеством CD4+ Т-клеток;
- с целью достижения максимальной вирусной супрессии необходимо начинать терапию с высокоинтенсивных режимов, включающих ингибитор протеазы и два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы; могут быть использованы другие комбинации, но они менее оптимальны;

- многие факторы, включая возобновление определения РНК ВИЧ в плазме после начальной супрессии до неопределяемого уровня, могут указывать на терапевтическую неудачу;
- решение относительно изменения терапии или назначения новых режимов должны быть тщательно обсуждены;
- пациентам с острой ВИЧ-инфекцией, вероятно, показана высокоинтенсивная антиретровирусная терапия; длительность лечения определена не установлена и может продолжаться в течение многих лет, если не всей жизни.

Изложенное выше — схема, которую периодически пересматривают и информации быстро распространяют среди «спидиологов». Следует упомянуть, что выпускают отечественный азидотимидин тимазид в капсулах по 0,1 г и его рекомендуют к использованию в тех ситуациях, когда показано применение ретровируса, зидовудина. Отечественные рекомендации по препаратам для лечения детей с ВИЧ-инфекцией представлены в табл. 296.

Таблица 296

### Препараты для лечения детей с ВИЧ-инфекцией (Рахманова А. Г., Воронин Е. Е., Фомин Ю. А., 2003)

Препараты	Особенности применения и дозы
1	2
Азидотимидин (АЗТ)	<p>Лекарственные формы: капсулы 0,1 г, сироп для детей 0,01 г/мл, раствор для внутривенных инъекций 0,01 г/мл</p> <p>Новорожденные: перорально 0,002 г/кг массы тела каждые 6 ч, внутривенно 0,0015 г/кг каждые 6 ч</p> <p>Дети (до 13 лет): перорально 0,01 г/кг/сут, внутривенно 0,12 г/м<sup>2</sup> каждые 6 ч или (при непрерывном введении) по 0,02 г/м<sup>2</sup> в течение 1 ч.</p> <p>Подростки: перорально по 0,2 г 3 раза в день</p> <p>Побочные реакции: наиболее часто — тошнота, головная боль, угнетение кроветворения (анемия, гранулоцитопения); редко — миопатия, миозит</p>
Стадивудин	<p>Лекарственные формы: пероральный раствор 0,001 г/мл, капсулы 0,015 г, 0,02 г, 0,03 г, 0,04 г</p> <p>Новорожденные: данных нет</p> <p>Дети (до 13 лет): при массе тела менее 30 кг по 0,001 г/кг каждые 12 ч, при массе тела более 30 кг по 0,03 г 2 раза в день</p> <p>Подростки: при массе тела более 60 кг по 0,04 г 2 раза в день, при массе тела менее 60 кг по 0,03 г 2 раза в день</p> <p>Побочные реакции: наиболее часто — головная боль, кожные высыпания, расстройства желудочно-кишечного тракта; редко, но наиболее тяжело протекают периферическая нейропатия, панкреатит; редко — повышение уровня печеночных ферментов</p>

1	2
Диданозин	Лекарственные формы: детский порошок для перорального раствора 0,01 г/мл, жевательные таблетки 0,025 г, 0,05 г, 0,15 г
	Новорожденные: менее 90 дней жизни – 0,05 г/м <sup>2</sup> поверхности тела каждые 12 ч
	Дети (до 13 лет): 0,09 (до 0,15) г/м <sup>2</sup> каждые 12 ч
	Подростки: при массе тела более 60 кг по 0,02 г 2 раза в день, при массе менее 60 кг по 0,125 г 2 раза в день
	Побочные реакции: наиболее часто – диарея, боли в животе, тошнота, рвота; редко, но наиболее тяжело – периферическая нейропатия (дозозависимая, уремия, нарушение электролитного баланса; редко – панкреатит (дозозависимый, у детей реже, чем у взрослых), повышение уровня печеночных ферментов, делигментация сетчатки
Залцитабин	Лекарственные формы: таблетки по 0,000375 г, 0,00075 г
	Новорожденные: данных нет
	Дети (до 13 лет): 0,00001 (от 0,00005) г/кг массы тела каждые 8 ч
	Подростки: по 0,00075 г 3 раза в день
	Побочные реакции: наиболее часто – головная боль, слабость, расстройства желудочно-кишечного тракта; редко, но наиболее тяжело – периферическая нейропатия, панкреатит, гепатотоксичность, стоматит с изъязвлениями, угнетение кроветворения, сыпь
Ламивудин	Лекарственные формы: пероральный раствор 0,01 г/мл, таблетки 0,15 г
	Новорожденные: менее 90 дней жизни – 0,02 г/кг массы тела каждые 12 ч
	Дети (до 13 лет): 0,004 г/кг массы тела каждые 12 ч
	Подростки: при массе тела более 50 кг по 0,15 г 2 раза в день, при массе тела менее 50 кг по 0,002 г/кг каждые 12 ч
	Побочные реакции: наиболее часто – головная боль, слабость, диарея, боли в животе, тошнота, рвота, кожные высыпания; редко, но наиболее тяжело – панкреатит (наблюдался у детей на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, получавших массивную сопутствующую терапию), периферическая нейропатия, нейтропения, повышение уровня печеночных ферментов
Саквинавир	Лекарственные формы: ингибиторы протеазы капсулы по 0,2 г
	Новорожденные: данных нет
	Дети (до 13 лет): данных нет
	Подростки: ингибиторы 0,6 г 3 раза в день
	Побочные реакции: наиболее часто – головная боль, диарея, дискомфорт в животе, тошнота, парестезии, кожные высыпания; редко, но более тяжело – панкреатит (наблюдался у детей на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, получавших массивную сопутствующую терапию), периферическая нейропатия, нейтропения, повышение уровня печеночных ферментов
Нельфинавир	Лекарственные формы: таблетки по 0,25 г, порошок для приготовления пероральной суспензии 0,05 г в одном делении мерной ложки (0,2 г в чайной ложке)
	Новорожденные: данных нет

Окончание табл. 296

1	2
Нельфинавир	Дети (до 13 лет): по 0,02–0,03 г/кг массы тела 3 раза в день
	Подростки: 0,75 г 3 раза в день
	Побочные реакции: наиболее часто – диарея; более редко – астения, боли в животе, сыпь, обострение хронических заболеваний печени; редко – спонтанные эпизоды кровотечения у больных гемофилией, гипергликемия, кетоацидоз, диабет
Индинавир	Лекарственные формы: капсулы по 0,2 и 0,4 г
	Новорожденные: назначение не рекомендуется из-за опасности гипербилирубинемии
	Дети (до 13 лет): данных нет
	Подростки: по 0,8 г 3 раза в день
	Побочные реакции: наиболее часто – тошнота, головная боль, боли в животе, головокружение, металлический привкус во рту, бессимптомная гипербилирубинемия; редко, но более тяжело – нефролитиаз, обострение хронических заболеваний печени; редко – спонтанные эпизоды кровотечения у больных гемофилией, гипергликемия, кетоацидоз, диабет, гемолитическая анемия
Ифавиренц	Лекарственные формы: капсулы по 0,05 г, 0,1 г, 0,2 г
	Новорожденные: данных нет
	Дети (до 13 лет): назначают 1 раз в день при массе тела 13–15 кг – 0,02 г, 20–25 кг – 0,3 г, 25–32,5 кг – 0,35 г, 32,5–40 кг – 0,4 г, более 40 кг – 0,6 г. Действие препарата у детей до 3 лет и массой тела менее 13 кг не изучено
	Подростки: по 0,6 г 1 раз в день
	Побочные реакции: наиболее часто – пятнисто-папулезная сыпь, нарушения сна, нарушение концентрации внимания; редко, но более тяжело – многоформная сыпь
Невиралапин	Лекарственные формы: капсулы по 0,2 г, суспензия 0,1 г/мл
	Новорожденные: по 0,005 г/кг массы тела 1 раз в день в течение 2 нед, затем по 0,005 г/кг 2 раза в день. Назначение не рекомендуется из-за опасности гипербилирубинемии
	Дети (до 13 лет): на стадии изучения
	Подростки: по 0,8 г 3 раза в день
	Побочные реакции: наиболее часто – тошнота, головная боль, боли в животе, головокружение, металлический привкус, бессимптомная гипербилирубинемия; редко, но более тяжело – нефролитиаз, обострение хронических заболеваний печени; редко – спонтанные эпизоды кровотечения у больных гемофилией, гипергликемия, кетоацидоз, диабет, гемолитическая анемия

*Иммуноглобулин внутривенно* показан ВИЧ-инфицированным детям при:

- 1) уровне IgG в сыворотке крови менее 2,5 г/л;
- 2) рецидивирующих тяжелых бактериальных инфекциях (2 и более эпизодов в год бактериемии, менингита, пневмонии);
- 3) падении титра антител к общим патогенам;

- 4) детям, у которых после двукратной коревой вакцинации нет противокоревых антител, а также у живущих в регионах с высокой заболеваемостью корью;
- 5) бронхоэктазах и неэффективной стандартной циклической антибиотикотерапии.

Иммуноглобулин для внутривенного введения вводят в дозе 400 мг/кг каждые 4 нед. При тромбоцитопении, обусловленной ВИЧ-инфекцией, показано введение иммуноглобулина внутривенно в дозе 500–1000 мг/кг ежедневно в течение 3–5 дней. Ранняя диагностика, профилактика и лечение оппортунистических инфекций очень важны в ведении ВИЧ-инфицированных детей.

*Пневмоцистная пневмония* — наиболее типичный индикатор СПИДа, обычно развивается у ВИЧ-инфицированных детей между 3 и 6 мес жизни, существенно сокращая продолжительность их жизни. Считают, что у детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных женщин, следует начинать профилактику пневмоцистной пневмонии в 4–6-недельном возрасте. Рекомендации Американского Центра по контролю за болезнями (CDC, 1999) по профилактике пневмоцистной пневмонии представлены в табл. 297 и 298.

Таблица 297

### Профилактика пневмоцистной пневмонии у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, и у ВИЧ-инфицированных детей в зависимости от возраста и иммунного статуса (CDC, 1999)

Возраст и ВИЧ-иммунный статус	Профилактика пневмоцистной пневмонии	CD4+ мониторинг
Ребенок от ВИЧ-инфицированной матери, до 4–6 нед от рождения	Нет профилактики	В возрасте 1 мес
Тот же ребенок от 4–6 нед до 4 мес	Профилактика	В возрасте 3 мес
4–12 мес, ВИЧ-инфицированные или с неопределенным статусом	Профилактика	В возрасте 6, 9 и 12 мес
ВИЧ-инфицированность достоверно исключена	Нет профилактики	Нет
1–2 года, ВИЧ-инфицированные	Профилактика, если CD4+ лимфоцитов менее 750 в мкл в возрасте старше года, или CD4+ менее 15% лимфоцитов	Каждые 3–4 мес
2–5 лет, ВИЧ-инфицированные	Профилактика, если CD4+ лимфоцитов менее 500 в мкл, или CD4+ лимфоцитов менее 15%	То же
Старше 5 лет, ВИЧ-инфицированные, до развития пневмоцистной пневмонии	Профилактика, если CD4+ лимфоцитов менее 200 в мкл, или CD4+ менее 15%	То же



Таблица 298

## Дозы препаратов для профилактики пневмоцистной пневмонии у детей

Рекомендуемый режим	Альтернативный режим	Альтернативный режим (когда пациент не переносит терапию триметопримом-сульфаметоксазолом)
Триметоприм-сульфаметоксазол: 150 мг/м <sup>2</sup> в сутки триметоприма и 750 мг/м <sup>2</sup> в сутки сульфаметоксазола (или 5 мг/кг в сутки триметоприма и 25 мг/кг в сутки сульфаметоксазола) внутрь в 2 приема за сутки, 3 дня в неделю (например: понедельник, вторник, среда)	Те же препараты, в таких же дозах, но через день (например, понедельник, среда, пятница). Суточную дозу можно давать в 1–2 приема.  Те же препараты, в таких же дозах, разделенных на 2 приема, но ежедневно всю неделю	Далсон 2 мг/кг (но не более 100 мг) 1 раз в день внутрь.  Аэрозоль пентамидина (для детей старше 5 лет) 300 мг через специальный ингалятор 1 раз в течение 1 мес.  Атоваквон для детей 1–3 мес и старше 2 лет 30 мг/кг в сутки ежедневно внутрь за 1 прием и детям 4–24 мес 45 мг/кг/сутки внутрь за один прием

Лечение *пневмоцистной пневмонии* проводят триметопримом (15–20 мг/кг/сутки) и сульфаметоксазолом (75–100 мг/кг/сутки) внутривенно в 3–4 инъекциях или в тех же дозах внутрь. Внутривенное введение предпочтительнее, так как такие дозы триметоприма-сульфаметоксазола обычно плохо переносятся при энтеральном приеме. Длительность курса лечения 14–21 день.

Альтернативным является внутривенное введение пентамидина в дозе 4 мг/кг (разделить на два вливания через 12 ч) также в течение 2–3 нед. Побочными эффектами пентамидина являются: снижение артериального давления, сердечные аритмии, рвота, мегалобластические изменения в крови, лейкопения, обменные нарушения (гипогликемия, гипокальциемия, гиперкалиемия), кожные сыпи и даже синдром Стивенса–Джонса. Осложнениями при назначении триметоприма с сульфаметоксазолом могут быть: дефицит фолиевой кислоты (нарушения функции желудочно-кишечного тракта, гипотрофия, лейкопения, мегалобластическая анемия и др.), метгемоглобинемия, гемолитическая анемия, метаболический ацидоз, олигурия и лейкоцитурия из-за выпадения сульфаниламида в осадок в почечных канальцах. В связи с этим при назначении обоих препаратов для профилактики ряда осложнений целесообразно давать ребенку фолиевую кислоту (лейковорин) в дозе 5 мг внутрь ежедневно.

*Герпес-инфекция*, протекающая как диссеминированная с поражением мозга, пневмонией — показание для назначения ацикловира (см. Приложение 1) — ингибитора тимидинкиназы вирусов герпеса I и II типов, а также ветряной оспы, опоясывающего герпеса (вирус герпеса III типа). При энцефалите препарат назначают внутривенно капельно в дозе 20 мг/кг 3 раза в сутки с интервалом в 8 ч в течение 14–21 дня. Побочные эффекты у детей раннего возраста и новорожденных редки, хотя у подростков и взрослых отмечают энцефалопатические реакции, головные боли, артериальную ги-

потензию, диспептические явления, повышенную кровоточивость и некоторую иммунодепрессию.

**Цитомегаловирусную** инфекцию при диссеминированном течении следует лечить агрессивно. Однако обнаружение цитомегалов в моче и стуле еще не является таким показанием, так как они могут быть и у здоровых детей. При цитомегаловирусных энцефалитах, колитах, пневмониях показано назначение ганцикловира внутривенно в течение 14–21 дня (5 мг/кг каждые 8 ч). Далее возможна поддерживающая терапия ганцикловиром 5 мг/кг в сутки 5 дней в неделю. У 10–20% леченных ганцикловир вызывает тяжелые гранулоцитопении. Препаратом выбора может быть фоскарнет 60 мг/кг внутривенно капельно каждые 8 ч в течение 10 дней. Осложнения: почечная недостаточность, неврологические нарушения. При почечной недостаточности используют минимальные дозы ганцикловира.

При **генерализованных кандидозах** назначают флуконазол (дифлюкан) внутривенно или внутрь в суточной дозе 3–9 мг/кг (в один прием) или анкотил внутрь в суточной дозе 100–150 мг/кг, разделенной на 4 приема, или амфотерицин В внутривенно (суточная доза от 0,25 мг/кг с постепенным повышением до 0,5–1 мг/кг, вводят 1 раз в сутки в течение 4–6 ч). Все эти препараты могут вызывать подавление функции костного мозга, почечную недостаточность, обладают выраженной гепатотоксичностью, кардиотоксичностью, способны вызывать тяжелые аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. Наиболее токсичен амфотерицин В. Обычный курс внутривенной терапии кандидозов — 2–3 нед, но иногда приходится его проводить и более длительно.

**Бактериальные** инфекции у ВИЧ-инфицированных часто принимают тяжелое септическое течение, поэтому их важно как можно раньше верифицировать с помощью всех возможных методов обследования (микроскопического, микробиологического, иммунологического и др.), используя любой доступный для анализа материал (кровь, мочу, кал, содержимое гнойников, слизь из дыхательных путей, ликвор и др.).

**Профилактические прививки** ВИЧ-инфицированным детям особенно необходимы, ибо вследствие иммунодефицита они очень чувствительны к инфекциям. Противопоказана таким детям лишь живая полиомиелитная вакцина (оральная), ее следует заменить вакциной парентеральной, убитой. Все остальные вакцины, в том числе и против гепатитов А и В, пневмококковой инфекции, гриппа, кори, краснухи, рутинно используемые у здоровых детей, также вводят и ВИЧ-инфицированным.

ВОЗ не рекомендует воздерживаться от вакцинации BCG у ВИЧ-инфицированных детей, но при симптоматической стадии ВИЧ-инфекции считает, что ее делать не следует. В США всем ВИЧ-инфицированным (а не только пациентам с симптоматической ВИЧ-инфекцией) BCG не проводят [Red book, 2000]. Туберкулиновые пробы можно проводить.

ВИЧ-инфицированные дети при контакте с больными ветряной оспой должны получить специфический иммуноглобулин внутривенно.

Если у больного СПИДом возникла рана, опасная по столбняку, ребенок должен получить внутривенно (или внутримышечно) противостолбнячный иммуноглобулин.

Контакт с больным корью — показание для введения ВИЧ-инфицированным детям иммуноглобулина внутримышечно в дозе 0,25 мл/кг, а детям со СПИДом — 0,5 мл/кг.

*Госпитализацию* ВИЧ-инфицированных детей следует производить в инфекционные отделения (оптимально в специальные отделения или палаты). Персонал должен использовать разовые перчатки при выполнении следующих процедур у ВИЧ-инфицированных детей: взятие крови для анализа и все процедуры, при которых имеется контакт с кровью; интубация, эндоскопия, лечение «больных» зубов, орошение и промывание ран, гнойников и др.; венесекция и пункция сосудов, замена сосудистых катетеров, трахеотомия и уход за стомой; люмбальная пункция, пункция различных полостей (плевральной, брюшной и т. д.). В рекомендациях Центра по контролю за болезнями США сказано, что если у медицинского персонала нет повреждений кожных покровов (раны, экзема и др.), то достаточно мытья рук после контакта с мочой, стулом, рвотными массами, слезами, назальным и оральным секретом, пеленания детей с ВИЧ-инфекцией.

Считают, что если все же произошло повреждение перчаток или медицинский работник контактировал с кровью (или другими выделениями ВИЧ-инфицированного), то профилактический прием азидотимидина в первые 72 ч после контакта (200 мг внутрь каждые 6 ч в течение 1 мес) может предотвратить развитие ВИЧ-инфекции.

## Прогноз

Обычно между выявлением первых клинических признаков СПИДа и смертью больного проходит 2–3 года, хотя есть «долгожители» — 5 лет и более. Большинство детей, инфицированных перинатально, умирают в возрасте до 5 лет. Появление оппортунистических инфекций до 2 лет жизни резко ускоряет летальный исход.

*Диспансерное наблюдение за ВИЧ-инфицированными* проводят по месту жительства: в городах участковыми педиатрами, а в районах — районными педиатрами.

Рекомендуют выделить три группы учета:

- 1-я группа — инфицированные ВИЧ без клинических признаков болезни;
- 2-я группа — инфицированные ВИЧ с клиническими признаками заболевания (длительная лихорадка, лимфоаденопатия, повышенная потливость, энцефалопатия и др.);

3-я группа — инфицированные ВИЧ с оппортунистическими инфекциями (пневмоцистная пневмония, генерализованная герпетическая инфекция, цитомегалия, распространенные кандидомикозные поражения и др.).

*Детей первой группы* врач осматривает 1 раз в 3 месяца. Два раза в год их госпитализируют в специальный стационар, где проводят контрольно-диагностическое обследование: антитела к ВИЧ, В- и Т-лимфоциты (с определением CD4+ и CD8+ лимфоцитов), иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы и др., общий анализ крови и мочи. По результатам клиничко-иммунологического обследования решают вопрос о проведении превентивной терапии. Эти дети находятся на общем режиме и получают физиологическое питание в соответствии с возрастом, преморбидным фоном, наличием других заболеваний. Физиологические нагрузки существенно не ограничивают. Дети могут посещать общую школу. Родителям следует объяснять важность тщательного соблюдения общегигиенических мероприятий и ими, и ребенком: частое мытье рук перед едой, после туалета, прогулки; недопустимость еды невымытых фруктов и овощей, недостаточно кулинарно обработанного мяса, рыбы. Для профилактики токсоплазмоза нежелателен контакт ребенка с кошками. Риск лямблиоза и криптоспородиоза возрастает при питье речной или озерной воды, купании в реках и озерах, тесных контактах с молодыми сельскохозяйственными животными.

*Детей из второй группы* учета после выписки из специализированного стационара, где им устанавливают развернутый клиничко-иммунологический диагноз, должен осматривать участковый врач 1 раз в месяц. Они находятся на щадящем режиме с дополнительным дневным отдыхом, школьникам разрешают занятия на дому, рекомендуют лечебную гимнастику. Питание — четырехразовое, с полноценной диетой, богатой витаминами. Два раза в год эти дети проходят клиничко-иммунологическое обследование и лечение в региональном специализированном центре.

*Дети из третьей группы* учета находятся в стационаре до выздоровления от оппортунистической инфекции или стойкой стабилизации процесса. После выписки из стационара участковый врач осматривает таких детей 2 раза в месяц, в зависимости от состояния. Двигательный режим определяют в связи с состоянием физического развития, наличием интеркуррентных заболеваний и тяжестью их проявлений. Он может быть постельным, полупостельным, щадящим. Диету назначают в зависимости от состояния органов пищеварения, наличия диарейного синдрома, аппетита и др.

Показанием для госпитализации ВИЧ-инфицированных детей в специализированный стационар является ухудшение общего состояния в связи с наложением интеркуррентного заболевания (ОРВИ, пневмонии, пиелонефрита и др.) или развитие оппортунистической инфекции, трудно поддающейся лечению в поликлинике, а также нарастание дистрофии. При необходимости оказания ВИЧ-инфицированному ребенку хирургической, стоматологической, офтальмологической и другой специализированной помощи его консультируют в соответствующем профильном стационаре.

За семейными очагами ВИЧ-инфекции устанавливают эпиднадзор в соответствии с инструкциями МЗ России.

На инфицированных ВИЧ должна быть заведена следующая документация:

1. Медицинская карта амбулаторного больного (форма 112у).
2. Карта диспансерного наблюдения.
3. Журнал учета.

### Профилактика

Специфическая иммунопрофилактика ВИЧ-инфекции не разработана. ВОЗ (согласно документам) указывает 4 основных направления профилактики:

- 1) предупреждение *половой* передачи ВИЧ за счет медицинского и нравственного воспитания населения, в том числе старших школьников;
- 2) предупреждение передачи ВИЧ через *кровь* за счет обеспечения безопасности кровепродуктов, асептических условий при инвазивной терапии (хирургических и стоматологических манипуляциях, нарушающих целостность кожных покровов);
- 3) предупреждение *перинатальной* передачи ВИЧ путем распространения информации о методах профилактики перинатальной передачи ВИЧ при планировании семьи, а также обеспечения медицинской помощью (включая консультативную) женщин, инфицированных ВИЧ;
- 4) организация медицинской помощи и социальной поддержки больным ВИЧ, их семьям и окружающим.

К сожалению, как видно из вступительных замечаний к главе, добиться 100% эффективности каждого из направлений оказалось невозможным, и к середине 90-х годов ВОЗ констатировала наличие в ряде регионов мира пандемии ВИЧ-инфекции. Не касаясь причин этого, укажем лишь, что (по

второму направлению) пока проводят лишь серологическое обследование доноров крови. «Ложноотрицательные» результаты такого обследования могут быть обусловлены не только техническими ошибками, но и тем, что донор находится в «серонегативном» периоде заболевания. ПЦР с донорской кровью пока ни в одной стране мира не ставят. Из сказанного следует, что важным звеном в профилактике передачи ВИЧ (а также вируса цитомегалии, гепатита и др.) с кровью и ее препаратами является резкое ограничение показаний к гемотрансфузиям. Что касается перинатальной передачи, то ВИЧ-инфицированная женщина должна сама решать вопрос о предупреждении или прерывании беременности, и насильственное прерывание беременности недопустимо, так как при этом нарушаются права человека.

**Специфическая профилактика ВИЧ-инфекции у ребенка, рожденного от ВИЧ-инфицированной матери**, изложена в нашем учебнике «Неонатология» [М.: МЕДпресс, 2004].

**Профилактику инфицирования в медицинских учреждениях** обеспечивают строгим соблюдением санитарно-эпидемического режима. При этом необходимо помнить:

- Наибольшую опасность распространения ВИЧ представляют кровь и слюна.
- Максимальный риск — проникновение инфицированного материала через поврежденную кожу и слизистые оболочки. В связи с этим необходимо тщательно избегать случайных повреждений кожных покровов острыми инструментами.
- Все манипуляции с больными, а также работу с биологическими материалами от больного медицинские работники проводят в одноразовых резиновых перчатках и масках. Кроме того, необходимо соблюдать все меры предосторожности, предусмотренные при работе с больными вирусным гепатитом В.

Все медицинские работники, имеющие контакт с ВИЧ-инфицированными пациентами, должны быть привиты против гепатита В.

- При повреждении кожных покровов необходимо немедленно обработать перчатки (70% спиртом, 3% хлорамином, спиртовым раствором хлоргексидина) и снять их, выдавить кровь из ранки, затем под проточной водой тщательно вымыть руки с мылом, обработать их 70% спиртом и смазать ранку 5% раствором йода. При загрязнении рук кровью следует немедленно обработать их тампоном, смоченным 3% раствором хлорамина или 70% спиртом, вымыть их двукратно проточной водой с мылом и насухо вытереть одноразовым полотенцем. Немедленно необходимо посоветоваться со специалистом по ВИЧ-инфекции и решить вопрос о химиопрофилактике (табл. 299).

Таблица 299

### Профилактика ВИЧ-инфекции при риске парентерального инфицирования (Рахманова А. Г., 2000)

Степень риска заражения*	Объем химиопрофилактики
Высокая (тип 1)	Настоятельно рекомендуется
При глубоком колющем (иглой) или резаном (скальпель и т. д.) поражении, сопровождающемся кровотечением**	Комбинированная терапия обязательна в течение 4 нед и прием 3 препаратов – 2 ингибиторов обратной транскриптазы: азидотимидин 200 мг 3 раза в сутки; ламивудин 150 мг 2 раза в сутки и одного из ингибиторов протеазы: индинавир 800 мг 3 раза в сутки, скавинавир 600 мг 3 раза в сутки
Умеренная (тип 2)	Предлагается
При неглубоких поражениях с «капельным» отделением крови	Комбинированная терапия в том же режиме или с использованием в течение 4 нед 2 ингибиторов обратной транскриптазы
Минимальная (тип 3)	Желательна
При поверхностной травматизации кожи и слизистых оболочек или попадании биологических жидкостей на слизистые оболочки	Терапия азидотимидином в течение 4 нед или назначение двух ингибиторов обратной транскриптазы

\* Учитывают ВИЧ-статус пациента, с кровью которого был контакт:

- при травматизации от бессимптомного пациента с высоким уровнем CD4+ Т-хелперов и низкой вирусной нагрузкой (количество копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови) проводят химиотерапию по 3-му типу;
- при развернутой клинической картине заболевания, уровне CD4+ Т-хелперов ниже 500 в 1 мкл и/или вирусной нагрузке проводят химиопрофилактику по типу 1.

\*\* Если у пациента до контакта не выявлено позитивной серологии и нет данных о его негативном серологическом тесте, предпочтителен экспресс-тест, поскольку его результаты станут известны уже в течение 1 ч. Стандартные серологические тесты могут отнять от 3 до 7 дней, но негативный ИФА обычно доступен в течение 24–48 ч. Если пациент имеет заболевание с острым синдромом ВИЧ-инфекции, то тестирование должно включать также измерение уровня ВИЧ РНК и ВИЧ ДНК.

- Если кровь попала на слизистые оболочки глаз, их следует сразу же промыть водой или 1% раствором борной кислоты.
- При попадании крови, слюны больного на слизистую оболочку носа необходимо обработать ее 1% раствором протаргола; на слизистую оболочку рта – прополоскать рот 70% раствором спирта или 0,05% раствором марганцовокислого калия или 1% раствором борной кислоты.
- Медицинских работников, имеющих раны на руках, экссудативные поражения кожи или мокнувший дерматит, на время отстраняют от ухода за ВИЧ-инфицированными пациентами и контакта с предметами для ухода.
- Обязательно тщательное мытье рук после снятия перчаток и индивидуальной одежды перед тем, как покинуть помещение, где проводят работу с потенциально инфицированным материалом.

- Госпитализацию больных СПИД и ВИЧ-инфицированных следует осуществлять так, чтобы предотвратить распространение инфекций, а также с учетом требований по содержанию больных с измененным поведением при поражении ЦНС.
- При лечении детей с ВИЧ-инфекцией необходимо применять инст-рументарий и шприцы только одноразового использования.
- При загрязнении предметов обихода, постельных принадлежностей, объектов окружающей среды выделениями больного необходимо проводить обработку дезинфицирующими средствами (5,25% раство-ром гипосульфита натрия, 0,2% раствором гипохлорида натрия, эти-ловым спиртом).

К необходимым мероприятиям по борьбе с инфекцией относятся свое-временное распознавание и госпитализация инфицированных больных в специализированные учреждения. Однако по мере нарастания количества ВИЧ-инфицированных госпитализация их по поводу любых интеркуррент-ных заболеваний лишь в специализированные стационары становится нере-альной. При соблюдении элементарных правил предосторожности общение с ВИЧ-инфицированными и даже больными СПИДом является безопас-ным. ВИЧ-инфицированные дети и даже больные могут в период ремиссии посещать детские учреждения, школу. Семья сама должна решать, кому го-ворить о диагнозе ребенка. Во многих семьях боятся того, что станет извест-но о ВИЧ-инфицированности их детей и их самих. Важно обсудить с ними вопрос о том, кому следует знать о диагнозе. Медицинский персонал боль-ницы должен тщательно соблюдать конфиденциальность. Для ребенка мо-жет быть благоприятным, если симпатизирующий ему и знающий о диагно-зе учитель уделит ему повышенное внимание в случае отставания или пропуска занятий в школе по болезни. Некоторые семьи хотят, чтобы никто не знал о диагнозе и конфликт с врачом по этому поводу может привести к полному отказу родителей от помощи больницы. Медицинская помощь ре-бенку в случае ухудшения состояния является самым важным, а родители в дальнейшем сами придут к выводу о необходимости раскрытия диагноза ка-кому-то кругу людей. Родители также, как правило, беспокоятся по поводу информации, которая может содержаться в карточке ребенка, передаваемой в школу, где тайна может быть не соблюдена. Родители всегда стоят перед проблемой, когда сказать ребенку о его болезни. Не существует однозначных ответов на все эти сложные вопросы, и в каждом конкретном случае реше-ние — индивидуальное. Таким родителям можно помочь, связав их с семьями, находящимися в аналогичной ситуации.



## Приложение 1

# ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Противовирусные медикаменты при не ВИЧ-инфекциях  
(рекомендации Американской академии педиатрии, Red book,  
27-издание 2006 г.)

Медикамент	Показания	Путь введения	Возраст	Дозы
1	2	3	4	5
Ацикловир <sup>1,2</sup> (Зовиракс)	Герпетический энцефалит	в/в	От 3 мес до 12 лет	60 мг/кг/сутки в 3 инъекциях в течение 14–21 дня
	Неонатальный герпес	в/в	От рождения до 3-х мес	60 мг/кг/сутки в 3 инъекциях в течение 14–21 дня
	Ветрянка у пациента с нормальным иммунитетом <sup>4</sup>	per os	> 2-х лет	80 мг/кг в 4 дозах в течение 5 дней (максимальная доза 32 000 мг в сутки).
		в/в	> 2-х лет	30 мг/кг/сутки в 3 инъекциях, 710 дней или 1500 мг/м <sup>2</sup> поверхности тела в 3 инъекциях, 7–10 дней
	Ветряная оспа у иммунокомпромиссных пациентов <sup>4</sup>	в/в	< 1 года	30 мг/кг/сутки в 3 инъекциях, 7–10 дней.
		в/в	> 1 года	1500 мг/м <sup>2</sup> поверхности тела в 3-х инъекциях, 7–10 дней
	Herpes Zoster у пациента с нормальным иммунитетом	в/в	Все возраста > 12 лет	То же, что и иммунокомпромиссным пациентам с ветряной оспой; 4000 мг/сутки за 5 приемов в течение 5–7 дней детям старше 12 лет
		per os		
Herpes Zoster у иммунокомпромиссных пациентов	в/в	< 12 лет	60 мг/кг/сутки в 3 инъекции в течение 7–10 дней.	
	в/в	> 12 лет	30 мг/кг/сутки в 3 инъекции в течение 7–10 дней	
Герпетическая инфекция у иммунокомпромиссного пациента (локальная, прогрессирующая, генерализованная)	в/в	< 12 лет	30 мг/кг/сутки в 3 инъекции в течение 7–10 дней.	
	в/в	> 12 лет	15 мг/кг/сутки в 3 инъекции в течение 7–10 дней.	
	per os	> 2 лет	1000 мг в сутки в 3–5 приемов в течение 7–14 дней	
Профилактика герпетической инфекции у иммунокомпромиссного пациента	per os	> 2 лет	600–1000 мг в сутки в 3–5 приемов в течение периода риска	

1	2	3	4	5
	Герпес серопозитивные пациенты	в/в	Все возраста	15 мг/кг в сутки в течение периода риска
	Генитальный герпес, клинически первый эпизод	per os  в/в	>12 лет	1000–1200 мг/сутки в 3–5 приемов, 7–10 дней. Для детей: суточная доза 40–80 мг/кг разделенная на 3–4 приема в течение 5–10 дней (максимальная доза 1 грамм в сутки); 15 мг/кг/сутки в 3 инъекции, 5–7 дней
	Генитальный герпес, рецидив	per os	> 12 лет	1000–1200 мг/сутки в 3–5 приемов в течение 3–5 дней
	Рецидивирующий генитальный и кожный (глазной) герпес у лиц с частыми рецидивами длительной иммуносупрессивной терапией Любые формы герпеса (локальные, прогрессирующие, генерализованные) у иммунокомпромированных пациентов	per os	> 12 лет	800–1200 мг/сутки в 3 приема в течение нескольких месяцев (до 1 года)
Адефовир (Гепсера)	Хронический гепатит В	per os	> 18 лет	10 мг раз в день в течение 1–3 лет; оптимальная длительность терапии не известна
Амантадин (Симметрел)	Грипп А: лечение и профилактика	per os  per os	1–9 лет  > 19 лет	5 мг/кг/сутки (максимальная доза 150 мг/сутки) в 2 приема; при массе тела < 40 кг – 5 мг/кг/сутки; при массе тела более 40 кг – 200 мг/сутки в 2 приема. Альтернативная профилактика при массе тела более 20 кг – 100 мг/сутки
Цидофовир (Вистид)	Цитомегаловирусный ретинит	в/в	Дозы взрослых <sup>5</sup>	5 мг/кг раз в неделю дважды, с пробеницидом и гидратацией; еженедельная поддерживающая доза 3 мг/кг однократно каждые 2 недели с пробеницидом и гидратацией.
Фамцикловир (Фамвир)	Генитальный герпес, клинически	per os	Дозы взрослых <sup>5</sup>	750 мг/сутки в 3 приема в течение 7–10 дней
	Эпизодически рецидивирующий клинически генитальный герпес	per os	Дозы взрослых <sup>5</sup>	250 мг/сутки в 2 приема в течение 3–5 дней
	Ежедневная супрессивная терапия	per os	Дозы взрослых <sup>5</sup>	500 мг/сутки в 2 приема в течение года, затем оценить риск повтора герпес-инфекции
Фомивирсен (Витравен)	Цитомегаловирусный ретинит	Интраокулярно	Дозы взрослых <sup>5</sup>	Содержимое одной ампулы (300 мкг) вводят в стекловидное тело и затем повторно каждые 2 нед 2 дозы, а затем каждые 4 нед

1	2	3	4	5
Фоскарнет (Фоскарвир)	Цитомегаловирусный рети- нит при СПИДе	в/в	Дозы взрослых <sup>5</sup>	180 мг/кг/сутки в 2 инъекциях в течение 14–21 дней, далее 90–120 мг/кг 1 раз в день как поддерживающее лечение
	Герпетическая инфекция, резистентная к ациклови- ру у иммунокомпромисно- го пациента	в/в	Дозы взрослых <sup>5</sup>	80–120 мг/кг в 2–3 инъекциях до разреше- ния инфекции
Ганцикловир 1 (Цитовен)	Цитомегаловирусный рети- нит у иммунокомпро- миссного пациента <sup>3</sup>	в/в	Дозы взрослых <sup>5</sup>	10 мг/кг/сутки в 2 инъекциях, 14–21 дней и далее на период иммуносупрессии 5 мг/кг/сутки в течение 7 дней в неделю или 6 мг/кг/сутки в течение 5 дней в неделю
	Профилактика цитомега- ловирусной инфекции у пациентов высокого риска	в/в  per os	Дозы взрослых <sup>5</sup>	10 мг/кг/сутки в 2 инъекциях в течение не- дели, далее 5 мг/кг 1 раз в день в течение 100 дней или 6 мг/кг/сутки в течение 5 дней в неделю  1 г 3 раза в день
Ламивудин (Эпивир-НВУ)	Лечение хронического гепа- тита В	per os	> 2 лет	3 мг/кг/сутки (максимальная доза 100 мг)
Оселтамивир (Тамифлу)	Лечение и профилактика гриппа А и В	per os  per os	1–12 лет	При массе тела менее 15 кг – 30 мг два- жды в день; при массе тела 15–23 кг – 45 мг дважды в день, при массе тела 23–40 кг – 60 мг дважды в день, при массе тела более 40 кг – 75 мг дважды в день.  75 мг дважды в день для лечения и один раз в день для профилактики
Рибавирин (Виразол)	Лечение респиратор- но-синцитиальной инфек- ции	Аэрозоль (ультра- звуковой аппарат)	Новорожден- ным и более старшим де- тям	6 г растворяют в 300 мл стерильной воды (20 мг/мл) и применяют в течение 18 ч ежедневно 3–7 дней или 6 г в 100 мл сте- рильной воды в течение 2 ч 3 раза в день–более длительное лечение необходи- мо в этом случае
Рибавирин (Ребетол)	Лечение гепатита С в ком- бинации с интерфероном	per os	Дозы взрослых <sup>5</sup>	При массе тела 25–36 кг – 200 мг утром и вечером, при массе тела более 36–49 кг – 200 мг утром и 400 мг вечером, при массе тела более 49–61 кг – по 400 мг утром и вечером, при массе тела более 61–75 кг 400 мг утром и 600 мг вечером, при массе тела более 75 кг по 600 мг утром и вечером
Римантадин (Флумадин)	Грипп А: лечение и про- филактика	per os	> 13 лет	Для лечения у детей старше 13 лет 200 мг/сутки разделенные на два приема. Профилактика у детей старше года – 5 мг/кг в два приема, но при массе тела бо- лее 40 кг – 200 мг в сутки за два приема

1	2	3	4	5
Занамивир (Реленца)	Грипп А и В: лечение	Ингаляции	> 7 лет	10 мг дважды в день в течение 5 дней. Не одобрен для профилактики
Валацикловир (Валтрекс)	Генитальный герпес	per os	Подростки	2 г в день разделенные на 2 приема в течение 10 дней
	Эпизодически рецидивирующий генитальный герпес	per os	Подростки	1 г в день разделенный на 2 приема в течение 3 дней
	Ежедневная супрессивная герпес-инфекции	per os	Подростки	500–1000 мг в день разделенные на 2 приема в течение 1 года

*Примечания:*

- <sup>1</sup> Дозы ацикловира фоскарнета и ганцикловира должны быть снижены при почечной недостаточности.
- <sup>2</sup> Доза ацикловира при назначении внутрь не должна превышать 80 мг/кг/сут.
- <sup>3</sup> Некоторые эксперты используют ганцикловир у иммунокомпромиссных больных с цитомегалическими поражениями желудочно-кишечного тракта и легких (с или без антицитомегаловирусного иммуноглобулина).
- <sup>4</sup> Для лечения ветрянки помимо ацикловира можно использовать валацикловир фамцикловир и фоскарнет.
- <sup>5</sup> Недостаточно данных для рекомендаций по дозам для лечения у детей.

## Антиретровирусные медикаменты (рекомендации Американской академии педиатрии, Red book, 26-е издание 2003 г)

Лекарство (аббревиатура) Торговое название	Дозы	Наиболее частые побочные эффекты
1	2	3
<b>Нуклеозидные аналоги ингибиторов обратной транскриптазы</b>		
<b>Abacavir (ABC)/</b> Ziagen Компонент Combivir, Trizivir	Новорожденные: безопасность лечения в дозе 8 мг/кг дважды в день у детей 1–3 мес изучают. Дети и подростки: 8 мг/кг дважды в день; максимальная доза 300 мг дважды в сутки. Взрослые: 300 мг дважды в сутки	Тошнота рвота головная боль сыпь анорексия утомление слабость нечастые – 5% фатальные реакции гиперчувствительности (лихорадка слабость развитость тошнота рвота диарея боли в животе и др.); характерные для всей группы ингибиторов обратной транскриптазы: лактатацидоз, нарушения функций печени, гепатит, стеатароз печени
<b>Didanosine (ddl)/</b> Videx	Обычно используют в дозе 90–120 мг/м <sup>2</sup> каждые 12 ч. Новорожденные и дети до 3 мес: 100 мг/м <sup>2</sup> от 2 до 6 нед. Подростки и взрослые: при массе тела более 60 кг 200 мг дважды в сутки а менее 60 кг – 125 мг дважды в сутки. Videx: подростки и взрослые: при массе тела более 60 кг 400 мг дважды в сутки а менее 60 кг – 250 мг дважды в сутки	Диарея боли в животе тошнота рвота нечастые – периферическая нейропатия электролитные аномалии; характерные для всей группы ингибиторов обратной транскриптазы: лактатацидоз, нарушения функций печени, гепатит, стеатароз печени
<b>Lamivudin (3TC)/</b> EpiVir Компонент Combivir, Trizivir	Новорожденные: проходят клинические испытания, доза 2 мг/кг каждые 12 ч. Дети: 4 мг/кг каждые 12 ч. Подростки и взрослые: 150 мг дважды в сутки	Головная боль тошнота рвота слабость диарея кожные сыпи боль в животе нечастые – панкреатиты; характерные для всей группы ингибиторов обратной транскриптазы: лактатацидоз, нарушения функций печени, гепатит, стеатароз печени. Можно принимать как без, так и во время еды. Хранить при комнатной температуре. Снижать дозу при почечной недостаточности
<b>Stavudin (d4T)/</b> Zerit Препараты: раствор 1 мг/мл/кг; капсулы 15 20 30 и 40 мг	Дети: 1 мг/кг каждые 12 ч (до веса 30 кг). Новорожденные: до 13 дней жизни 0,5 мг/кг каждые 12 ч и старше 13 дней жизни 1 мг/кг каждые 12 ч. Подростки и взрослые: масса тела 30–60 кг – 30 мг дважды в сутки; масса тела более 60 кг – 40 мг дважды в сутки	Головная боль желудочно-кишечные расстройства кожные сыпи; нечастые – периферические нейропатии панкреатит; характерные для всей группы ингибиторов обратной транскриптазы: лактатацидоз, нарушения функций печени, гепатит, стеатароз печени

1	2	3
<b>Tenofovir (DF)</b> Viread	Новорожденные: не известно. Дети: не известно. Подростки и взрослые: 300 г/день	Характерные для всей группы ингибиторов обратной транскриптазы: лактатацидоз, нарушения функций печени, гепатит, стеатароз печени.  Дают с пищей. Если применяют с ddl, то назначают либо за 2 ч до, либо через час после ddl
<b>Zalcitabine (ddC)/</b> HIVID	Новорожденные: не известно. Дети: 0,01 мг/кг (0,005–0,01) каждые 8 ч. Подростки и взрослые: 0,75 мг три раза в сутки	Головная боль недомогание нечастые - периферическая нейропатия панкреатит печеночные повреждения кожные сыпи.  Применяют за 1 ч до или 2 ч после приема пищи
<b>Zidovudine (ZDV)</b> AZT/ Retrovir Компонент Combivir, Trizivir	Обычная педиатрическая доза (у детей старше 6 нед): внутрь 160 мг/м <sup>2</sup> каждые 8 ч; некоторые эксперты дают 180 мг/м <sup>2</sup> каждые 12 ч в комбинации с другими антиретровирусными агентами.  Профилактика у новорожденных (до 6 нед): внутрь 2 мг/кг каждые 6 ч; в/в 1,5 мг/кг каждые 6 ч; недоношенные: 1,5 мг/кг каждые 12 ч в первые 2 нед жизни и далее 2 мг/кг каждые 8 ч.  Подростки и взрослые: 200 мг трижды в день или 300 мг дважды в день	Гематологическая токсичность включая гранулоцитопению и анемию головная боль; нечастые – миопатия миозиты; характерные для всей группы ингибиторов обратной транскриптазы: лактатацидоз, нарушения функций печени, гепатит, стеатароз печени.  Можно давать с пищей
<b>Combivir</b> Комбинация зидовудина (Zidovudine) и ламивудина (Lamivudin)	Смотри информацию о каждом из препаратов	Смотри информацию о каждом из препаратов
<b>Trizivir</b> Комбинация абактавира (Abacavir), зидовудина (Zidovudine) и ламивудина (Lamivudin)	Смотри информацию о каждом из препаратов	Смотри информацию о каждом из препаратов
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
<b>Delavirdine (DLV)/</b> Rescriptor Препараты: табл. 100 мг (растворяют в воде и дают в виде суспензии)	Новорожденные и дети: дозы не известны. Подростки и взрослые: 400 мг трижды в день	Головная боль слабость гастроинтестинальные осложнения кожные сыпи. Дают с пищей. Если применяют с ddl, то назначают либо за 1 ч до, либо через 1 ч после ddl

1	2	3
<p><b>Efavirenz (DMP 266)/</b> Sustiva Препараты: Капсулы 50 100 и 200 мг (раскрывают и добавляют в пищу во время обеда)</p>	<p>Не одобрен у детей до 3 лет. Дети: масса тела 10–15 кг – 200 мг 15–20 кг – 250 мг 20–25 кг – 300 мг 25–32 5 кг – 350 мг 32 5–40 кг – 400 мг более 40 кг – 600 мг раз в день. Подростки и взрослые: 600 мг однократно в день</p>	<p>Кожные сыпи со стороны ЦНС (сомнолент - ность бессонница дремота амнезия нарушение концентрации внимания и мышления депрессия и др.) повышение активности трансаминаз тератогенность у приматов</p>
<p><b>Nevirapine (NVP)/</b> Viramurine Препараты: суспензия 10 мг/мл; таблетки 200 мг</p>	<p>Педиатрическая доза 120–200 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч (начальная доза 120 мг/м<sup>2</sup> раз в сутки 14 дней и далее повышают при отсутствии токсических эффектов). Дети 2 мес–8 лет: 4 мг/кг раз в сутки 14 дней и далее повышают дозу до 7 мг/кг каждые 12 ч. Дети старше 8 лет: 4 мг/кг 1 раз в сутки 14 дней и далее 4 мг/кг каждые 12 ч Подростки и взрослые: 200 мг каждые 12 ч (начинают с половинной дозы в течение 14 дней и далее дозу повышают, если нет сыпей)</p>	<p>Кожные сыпи (иногда тяжелые) седативный эффект головная боль диарея тошнота; нечастые – подъем активности в крови печеночных ферментов редко гепатит. Дают с пищей</p>
<b>Ингибиторы протеаз</b>		
<p><b>Amprenavir (Agenerase)</b></p>	<p>Новорожденные: не рекомендуют назначать детям до 4 лет. Дети старше 4 лет: водный раствор внутрь 22,5 мг/кг дважды в день или 17 мг/кг трижды в день (максимальная доза 2800 мг); капсулы (150 мг в капсуле) 20 мг/кг дважды в день или 15 мг/кг трижды в день (максимальная доза 2400 мг). Подростки и взрослые: 1200 мг дважды в день</p>	<p>Тошнота рвота диарея головная боль боли в животе анорексия; нечастые – круговые парестезии повышение активности печеночных энзимов в сыворотке крови. Дают с пищей</p>
<p><b>Indinavir/</b> Crixivan</p>	<p>Новорожденные: дозы не ясны ибо среди побочных эффектов – гипербилирубинемия. Дети: проходят клиническое изучение, дозы 350–500 мг/м<sup>2</sup> каждые 6–8 ч. Подростки и взрослые: 800 мг каждые 8 ч</p>	<p>Тошноты боли в животе у 10% асимптоматические гипербилирубинемии; нечастые – нефролитиаз (у 4%) Дают за 1 ч до или 2 ч после приема пищи</p>
<p><b>Lopinavir + ritonavir (Kaletra)</b></p>	<p>Новорожденные: дозы не ясны. Дети (старше 6 мес): масса тела 7–15 кг – 12 мг/кг дважды в день; 15–40 кг. – 10 мг/кг дважды в день; более 40 кг – 400 мг и затем 100 мг 1 раз в день. Подростки и взрослые: 400 мг и затем 100 мг раз в день</p>	<p>Тошнота рвота диарея головная боль боли в животе анорексия; нечастые – круговые парестезии повышение активности печеночных энзимов в сыворотке крови. Дают с пищей</p>

1	2	3
<b>Nelfinavir/</b> Viracept	Новорожденные: дозы не ясны. Дети: 30 мг/кг 3 раза в день. Подростки и взрослые: 750 мг трижды в день или 1200 мг дважды в день	Диарея нечастые – астения боли в животе кожные сыпи. Дают с пищей
<b>Ritonavir/</b> Norvir	Новорожденные: дозы не ясны. Дети: 350–400 мг/м <sup>2</sup> каждые 12 ч. Подростки и взрослые: 600 мг каждые 12 ч	Тошнота рвота диарея головная боль боли в животе анорексия; нечастые – круговые парестезии повышение активности печеночных энзимов в сыворотке крови. Дают с пищей
<b>Saquinavir/</b> Fortovase Препараты: мягкие капсулы 200 мг	Новорожденные: дозы не ясны. Дети: проходит клиническое испытание, доза 50 мг/кг трижды в день. Подростки и взрослые: 1200 мг трижды в день	Диарея дискомфорт в животе головная боль тошнота; нечастые – кровоточивость у больных гемофилией гипергликемия сахарный диабет. Дают с пищей



## Приложение 2

# АНТИБИОТИКИ

Антибиотики для новорожденных: их дозы (мг/кг или ЕД/кг) и ритм введения (Американская академия педиатрии Red book 27 издание 2006)

Антибиотик	Путь введения	Дети 0-4 нед	Дети первой недели жизни	Дети 7 дней и старше		
		Масса тела менее 1200 г	Масса тела 1200–2000 г	Масса тела более 2000 г	Масса тела 1200–2000 г	Масса тела более 2000 г
1	2	3	4	5	6	7
<b>Аминогликозиды*</b>						
Амикацин	в/в в/м	7.5 каждые 18–24 ч	7.5 каждые 12 ч	7.5–10 каждые 12 ч	7.5–10 каждые 8 или 12 ч	10 каждые 8 ч
Гентамицин	в/в в/м	2.5 каждые 18–24 ч	2.5 каждые 12 ч	2.5 каждые 12 ч	2.5 каждые 8 или 12 ч	2.5 каждые 8 ч
Тобрамицин	в/в в/м	2.5 каждые 18–24 ч	2.5 каждые 12 ч	2.5 каждые 12 ч	2.5 каждые 8 или 12 ч	2.5 каждые 8 ч
Неомицин	Только per os	–	25 каждые 6 ч	25 каждые 6 ч	25 каждые 6 ч	25 каждые 6 ч
<b>Антистафилококковые пенициллины**</b>						
Метициллин	в/в в/м	25 каждые 12 ч	25–50 каждые 12 ч	25–50 каждые 8 ч	25–50 каждые 8 ч	25–50 каждые 6 ч
Нафциллин	в/в в/м	25 каждые 12 ч	25 каждые 12 ч	25 каждые 8 ч	25 каждые 8 ч	25–35 каждые 6 ч
Оксациллин	в/в в/м	25 каждые 12 ч	25–50 каждые 12 ч	25–50 каждые 8 ч	25–50 каждые 8 ч	25–50 каждые 6 ч
<b>Монобактам</b>						
Азтреонам	в/в в/м	30 каждые 12 ч	30 каждые 12 ч	30 каждые 8 ч	30 каждые 8 ч	30 каждые 6 ч
<b>Карбапенемы***</b>						
Имипенем/циластатин	в/в	25 каждые 12 ч	25 каждые 12 ч	25 каждые 12 ч	25 каждые 8 ч	25 каждые 8 ч

1	2	3	4	5	6	7
<b>Цефалоспорины</b>						
Цефотаксим	в/в в/м	50 каждые 12 ч	50 каждые 12 ч	50 каждые 8 или 12 ч	50 каждые 8 ч	50 каждые 6 или 8 ч
Цефтазидим	в/в в/м	50 каждые 12 ч	50 каждые 12 ч	50 каждые 8 или 12 ч	50 каждые 8 ч	50 каждые 8 ч
Цефтриаксон****	в/в в/м	50 каждые 24 ч	50 каждые 24 ч	50 каждые 24 ч	50 каждые 24 ч	50–75 каждые 24 ч
Клиндамицин	в/в в/м per os	5 каждые 12 ч	5 каждые 12 ч	5 каждые 8 ч	5 каждые 8 ч	5–7,5 каждые 6 ч
Эритромицин	per os	10 каждые 12 ч	10 каждые 12 ч	10 каждые 12 ч	10 каждые 8 ч	10 каждые 8 ч
<b>Оксазолидинон*****</b>						
Линезолид	в/в	10 каждые 8–12 ч	10 каждые 8–12 ч	10 каждые 8–12 ч	10 каждые 8 ч	10 каждые 8 ч
Метронидазол***	в/в per os	7,5 каждые 24–48 ч	7,5 каждые 24 ч	7,5 каждые 12 ч	7,5 каждые 12 ч	15 каждые 12 ч
<b>Пенициллины</b>						
Ампициллин**	в/в в/м	25–50 каждые 12 ч	25–50 каждые 12 ч	25–50 каждые 8 ч	25–50 каждые 8 ч	25–50 каждые 6 ч
Пенициллин G** водный	в/в в/м	25 000–50 000 ЕД каждые 12 ч	25 000–50 000 ЕД каждые 12 ч	25 000–50 000 ЕД каждые 8 ч	25 000–50 000 ЕД каждые 8 ч	25 000–50 000 ЕД каждые 6 ч
Пенициллин G прокаин	в/м	...	50 000 ЕД каждые 24 ч	50 000 ЕД каждые 24 ч	50 000 ЕД каждые 24 ч	50 000 ЕД каждые 24 ч
Тикарциллин****	в/в в/м	75 каждые 12 ч	75 каждые 12 ч	75 каждые 8 ч	75 каждые 8 ч	100 каждые 8 ч
Ванкомицин*	в/в	15 каждые 24 ч	10–15 каждые 12–18 ч	10–15 каждые 8–12 ч	10–15 каждые 8–12 ч	10–15 каждые 6–8 ч

\* Оптимальные дозы аминогликозидов и ванкомицина должны быть основаны на определении их концентрации в сыворотке крови (особенно у детей с массой тела менее 1500 г). У детей с массой тела менее 1200 г в течение первой недели жизни целесообразно вводить через 18–24 ч.

\*\* При менингите назначают большие дозы. Некоторые эксперты рекомендуют большие дозы и при менингите, вызванном стрептококком группы В.

\*\*\* Безопасность для грудных детей не установлена. Меропенем предпочтителен, если карбопенемы назначают новорожденным.

\*\*\*\* Цефтриаксон не назначают при гипербилирубинемиях, особенно недоношенным.

\*\*\*\*\* Дозы тикарциллина сходны и при назначении его с клавулановой кислотой (тиментин).

**Антибактериальные препараты для пациентов детского возраста по окончании периода новорожденности (Рекомендации Комитета по инфекционным болезням Американской академии педиатрии; Red Book, 27 издание, 2006 г.)**

Препарат — действующее начало (торговое название)	Способ применения	Доза на кг/сутки		Примечания
		Легкие или средние тяжелые инфекции	Тяжелые инфекции	
1	2	3	4	5
<b>Аминогликозиды</b>				
Амикацин (Амикин)	в/в, в/м	Не одобрен	15–22,5 мг в 3 инъекциях (суточная доза у взрослых 15 мг/кг; максимум — 1,5 г)	30 мг/кг в 3 инъекциях рекомендуют некоторые специалисты
Гентамицин	в/в, в/м	Не одобрен	3–7,5 мг в 3 инъекциях (суточная доза у взрослых такая же)	Исследуется целесообразность у детей однократного введения в дозе 5–6 мг/кг каждые 24 ч
Канамицин	в/в, в/м	Не одобрен	15–22,5 мг в 3 инъекциях (суточная доза у взрослых 1–1,5 г)	30 мг в 3 инъекциях рекомендовано некоторыми специалистами
Неомицин (группа препаратов)	только внутрь	100 мг в 4 приема	100 мг в 4 приема	Для некоторых кишечных инфекций
Тобрамицин (Небцин)	в/в, в/м	Не одобрен	3–7,5 мг в 3 инъекциях (суточная доза у взрослых 3–5 мг в 3 инъекциях)	Исследуется целесообразность у детей однократного введения в дозе 5–6 мг/кг каждые 24 ч
<b>Карбапенемы</b>				
Имипенем/циластатин (Примаксин)	в/в, в/м	60 в 3 инъекциях (суточная доза взрослых 4 г)	100 в 4 инъекциях (суточная доза взрослых 2–4 г)	При лечении менингитов возможны судороги
Меропенем (Меррем)	в/в	60–80 в 3 инъекциях (суточная доза взрослых 4 г)	60–120 в 3 инъекциях (суточная доза взрослых 4–6 г)	Большие дозы используют при лечении менингитов
Эртапенем (Инванц)	в/в	Детям от 3 мес. до 12 лет: 30 мг в 2 инъекциях (максимум—1 г) Детям старше 13 лет 1 г каждые 24 ч	Детям от 3 мес. до 12 лет: 30 мг в 2 инъекциях (макс.—1 г) Детям старше 13 лет 1 г каждые 24 ч	Не одобрен для детей до 3 мес. Менее активен против <i>Pseudomonas species</i> , <i>Acinetobacter species</i> и грамположительных кокков

1	2	3	4	5
<b>Цефалоспориныб</b>				
Цефаклор (Цеклор)	внутри	20–40 мг в 2 или 3 приема (суточная доза у взрослых 750 мг – 1,5 г)	Не одобрен	Двойная суточная доза была эффективно использована для лечения острого среднего отита
Цефадроксил (Дурицеф)	внутри	30 мг в 2 приема (максимальная суточная доза у взрослых 2 г)	Не одобрен	Активность цефалоспорины 1 генерации
Цефазолин (Анцеф, Кефзол)	в/в, в/м	100 мг в инъекциях (максимум – 4–6 г)	100 мг в инъекциях (макс. – 4–6 г)	Цефалоспорин 1 генерации
Цефдинир (Омницеф)	внутри	14 мг в 1 или 2 приема (максимальная доза 600 мг в день)	Не одобрен	Недостаточная активность против резистентных пневмококков
Цефдиторен (Спектрацеф)	внутри	800 мг в двух дозах	Нет данных	Не лицензирован для детей до 12 лет
Цефепимд (Максипим)	в/в, в/м	Детям старше 2 мес.: 100–150 мг в 3 инъекциях (суточная доза для взрослых 1–2 г)	Детям старше 2 мес.: 150 мг в 3 инъекциях (суточная доза для взрослых 2–4 г)	Не одобрено для лечения менингитов
Цефиксим (Супракс)	внутри	8 мг в 1 или 2 дозах (максимальная доза взрослых 400 мг)	Не одобрен	Однократная доза 400 мг для лечения гонореи
Цефоперазон (Цефобид)	в/в, в/м	100–150 мг в 2 или 3 инъекции (максимальная суточная доза для взрослых 4 г)	Нет данных	Не одобрено для детей
Цефотаксим (Клафоран)	в/в, в/м	75–100 мг в 3 или 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 4–6 г)	150–200 мг в 3 или 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 8–10 г)	Схема применения 300 мг/кг в 3 или 4 инъекциях была успешно использована для лечения менингитов
Цефотетан (Цефотан)	в/в, в/м	Не одобрено	40–80 мг в 2 инъекциях (максимальная суточная доза взрослых 6 г)	Не одобрено для детей

1	2	3	4	5
Цефокситин (Мефоксин)	в/в, в/м	80–100 мг в 3–4 инъекциях (суточная доза для взрослых 3–4 г)	80–160 мг в 4–6 инъекциях (суточная доза для взрослых 6–12 г)	Высока активность против <i>Bacteroides fragilis</i>
Цефподоксим (Вантин)	внутри	10 мг в 2 приема (максимальная суточная доза для взрослых 800 мг)	Не одобрен	Подобно цефокситину велика активность против метициллин-чувствительных стафилококков
Цефпрозил (Цефзил)	внутри	15–30 мг в 2 приема (максимальная суточная доза для взрослых 1 г)	Не одобрен	Дозировка 30 мг рекомендована для лечения острого среднего отита
Цефтазидим (Фортаз, Цептаз, Тазидим, Фортум)	в/в, в/м	75–100 мг в 3 инъекциях (суточная доза для взрослых 3 г)	125–150 мг в 3 инъекциях (суточная доза для взрослых 6 г)	Единственный цефалоспориин с активностью в отношении инфекции <i>Pseudomonas</i> , который одобрен для применения у детей
Цефтибутен (Цедакс)	внутри	9 мг в 1 прием (максимальная суточная доза для взрослых – см. вкладыш в упаковке)	Не одобрен	Не одобрен для детей до 6 мес. Недостаточная активность против резистентных пневмококков
Цефтизоксим (Цефизокс)	в/в, в/м	100–150 мг в 3 инъекциях (суточная доза для взрослых 3–4 г)	150–200 мг в 3 инъекциях (суточная доза для взрослых 4–6 г)	Цефалоспориин 3 поколения
Цефтриаксон (Роцефин)	в/в, в/м	50–75 мг в 1 или 2 инъекции (суточная доза для взрослых 2 г)	80–100 мг в 1 или 2 инъекции (суточная доза для взрослых 4 г)	Большие дозы одобрены для лечения пенициллин-резистентных пневмококковых менингитов
Цефуоксим (Зинацеф)	в/в, в/м	75–100 мг в 3 инъекции (суточная доза для взрослых 2–4 г)	100–150 мг в 3 инъекции (суточная доза для взрослых 4–6 г)	Цефалоспориин 2 поколения, менее активный против пенициллин-резистентных пневмококков по сравнению с цефалоспориинами 3 поколения
Цефуоксим ацетил (Цефтин, Зинат)	внутри	20–30 мг в 2 приема (суточная доза для взрослых 1–2 г)	Не одобрен	Более высокие дозы рекомендованы для лечения среднего отита. Ограниченная активность против пенициллин-резистентных пневмококков.

1	2	3	4	5
Цефалексин (Кефлекс)	внутри	25–50 мг в 3–4 приема (суточная доза для взрослых 1–4 г)	Не одобрен	Цефалоспорины 1-й генерации
Цефалотин (Кефлин)	в/в, в/м	80–100 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 2–4 г)	100–150 мг в 4–6 инъекциях (суточная доза для взрослых 8–12 г)	Дозировка 200–240 мг рекомендована для лечения менингитов
Цефрадин (Велоцеф)	в/в, в/м	50–100 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 2–8 г)	100 мг/кг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 6–8 г)	...
<b>Хлорамфеникол (Хлоромитин)</b>				
Хлорамфеникол суццинат	в/в	Не одобрен	50–100 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 2–4 г)	Оптимальная доза определяется на основе оценки концентрации в сыворотке крови. Используются только при серьезных инфекциях, так как хотя и редко, но после применения развивается апластическая анемия. Оральная форма (пальмитат) не доступна в США.
Клиндамицин (Клеоцин)	в/в, в/м	15–25 мг в 3–4 инъекциях (суточная доза для взрослых 600 мг–3,6 г)	25–40 мг в 3–4 инъекциях (суточная доза для взрослых 1,2–2,7 г)	Хорошая активность против анаэробов, особенно вида <i>Bacteroides</i> . Активен в отношении многих полирезистентных пневмококков
	внутри	10–20 мг в 3–4 приема (суточная доза для взрослых 600 мг–1,8 г)	Не одобрен	Эффективен при отитах, вызванных полирезистентными пневмококками
<b>Фторхинолоны</b>				
Ципрофлоксацин (Ципро)	внутри	20–30 мг в 2 приема (суточная доза для взрослых 0,5–1,5 г)	30 мг в 2 приема (суточная доза для взрослых 1,0–1,5 г)	Не одобрено для применения пациентам моложе 18 лет. Однако при тяжелых инфекциях особенно мочевого тракта, вызванных чувствительными полирезистентными грамотрицательными микробами и туберкулезной палочкой может быть назначен
	в/в	Не одобрен	18–30 мг в 2 или 3 инъекциях (суточная доза для взрослых 400–800 мг в 2 инъекциях)	

1	2	3	4	5
<b>Кетолиды</b>				
Телитромицин	Внутрь	800 мг раз в сутки (суточная доза взрослых 800 мг)	Не одобрен	Не одобрен для детей до 18 лет. Используют для лечения «домашних» пневмоний, синуситов, бронхитов
<b>Макролиды/стрептограммы</b>				
Эритромицин (группа препаратов)	внутри	30–50 мг в 2–4 приема (суточная доза для взрослых 1–2 г)	Не одобрен	Выпускается в виде основания, стеаратной, этилсукцинатной, эстолатной форм
	в/в	Не одобрен	15–50 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 1–4 г)	Применяется в длительных капельных вливаниях или медленных инфузиях в течение 60 мин или дольше. Может вызвать сердечную аритмию
Азитромицин (Зитромакс, Сумамед)	внутри	5–12 мг/кг один раз в сутки (максимальная суточная доза для взрослых 600 мг)	Не одобрен	Отиты: 10 мг/кг в первый день, 5 мг/кг/сутки оставшиеся 4 дня. Фарингиты: 12 мг/кг/сутки в течение 5 дней.
Кларитромицин (Биаксин)	внутри	15 мг в 2 приема (максимальная суточная доза для взрослых 1 г)	Не одобрен	Подобен эритромицину; более активен против <i>Mycobacterium avium</i> , <i>Helicobacter pylori</i> и предотвращения <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Диритромицин	внутри	500 мг однократная суточная доза, каждый день	Не одобрен	Не одобрен для детей до 12 лет; эффект подобен эритромицину, на дается раз в сутки
Метронидазол (Флагил)	внутри	15–35 мг в 3 приема (максимальная суточная доза для взрослых 1–2 г)	Не одобрен	Безопасность для детей не установлена
<b>Разнообразные</b>				
Даптомицин	в/в	Не одобрен	4 мг 1 раз в день	Не одобрен для детей до 18 лет. Эффективен при инфекционных поражениях кожи и мягких тканей, вызванных стафилококками, стрептококками, энтерококками

1	2	3	4	5
<b>Монобактамы</b>				
Азтреонамб (Азактам)	в/в, в/м	90 мг в 3 инъекциях (суточная доза у взрослых 3 г)	120 мг в 4 инъекциях (максимальная суточная доза у взрослых 8 г)	....
Лоракарбеф (Лорабид)	Внутри	Детям 6 мес. – 12 лет: 15 мг/кг в 2 приема Детям старше 13 лет: 400 мг в 2 приема	Детям 6 мес. – 12 лет: 30 мг/кг в 2 приема Детям старше 13 лет: 800 мг в 2 приема	При фарингитах, тонзиллитах, синуситах, инфекциях кожи и мягких тканей. При синуситах используют большие дозы
Нитрофурантоин (Фурадантин)	внутри	5–7 мг в 4 приема (суточная доза для взрослых 200–400 мг)	Не одобрен	Не должен применяться для младенцев; профилактическая доза 1–2 мг/кг/сутки в 1 прием
Оксазолидиноны Линезолид (Зивокс)	внутри, в/в	30 мг в 3-х дозах детям до 12 лет и 20 мг в 2-х дозах подросткам и взрослым – вплоть до 1200 мг	30 мг в 3-х дозах детям до 12 лет и 20 мг в 2-х дозах подросткам и взрослым – вплоть до 1200 мг	Может встречаться миелосупрессия. Активен против <i>Enterococcus faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , оксациллин-резистентных стафилококков и пенициллин-резистентных пневмококков
<b>Пенициллины<sup>6</sup></b>				
<b>Пенициллины широкого спектра</b>				
Ампициллин (группа препаратов)	в/в, в/м	100–150 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 2–4 г)	200–400 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 6–12 г)	Большие дозы рекомендуют для лечения менингитов
	внутри	50–100 мг в 4 приема (суточная доза для взрослых 2–4 г)	Не одобрен	Диарея возникает у 20% реципиентов
Ампициллин-сульбактам (Уназин)д	в/в	100–150 мг ампициллина в 4 инъекциях	200–400 мг ампициллина в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 6–12 г)	Лицензирован для применения у детей 1 года и старше
Амоксициллин (группа препаратов)	внутри	25–50 мг в 3 приема (суточная доза для взрослых 750 мг–1,5 г); 90 мг/кг в 2 дозах при остром среднем отите	Не одобрен	Большие дозы (80–90 мг в 2 приема) назначают при начальной терапии отитов



1	2	3	4	5
Амоксициллин-клавулат (Аугментин ES-600; отношение 14:1) (Аугментин XR)	внутри	90 мг амоксициллина в 2 приема	Не одобрен	Предпочтителен для лечения рецидивирующих или плохо поддающихся лечению отитов
	внутри	2 г 2 раза в день (общая доза 4 г)	Не одобрен	Лицензирован для взрослых
Пиперациллин (Пипрацил)	в/в, в/м	100–150 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 6–8 г)	200–300 мг в 4–6 инъекциях (суточная доза для взрослых 12–18 г)	...
Пиперациллин/ тазобактамд (Зосин)	в/в	Не одобрен	240 мг пиперациллина в 3 инъекциях	Не лицензирован для применения у детей
Тикарциллин (Тикар)	в/в, в/м	100–200 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 4–6 г)	200–300 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 12–24 г)	Содержит 5,2 мEq Na в 1 г
Тикарциллин-клавулат (Тиментин)	в/в, в/м	100–200 мг тикарциллина в 4 инъекциях (4–6 г)	200–300 мг тикарциллина в 4 инъекциях (12–24 г)	...
<b>Пенициллины G и V 6,д</b>				
Пенициллин G, кристаллический K или Na соли (группа препаратов)	в/в, в/м	25 000–50 000 ЕД в 4 инъекциях	250 000–400 000 ЕД в 4–6 инъекциях. Максимальная доза для взрослых 24 млн. ЕД в сутки.	Большие дозы одобрены для лечения инфекционных поражений ЦНС
Пенициллин G, прокаин (группа препаратов)	в/м	25 000–50 000 ЕД в 1–2 инъекциях Максимальная доза для взрослых 4,8 мл. ЕД/сутки	Не одобрен	Противопоказан при аллергии к прокаину
Пенициллин G, бензатин (Бициллин, Пермапен)	в/м	Менее 27,3 кг : 600 000 ЕД; Более 27,3 кг : 1 200 000 ЕД	Не одобрен	В основном используется для предотвращения ревматической лихорадки при лечении и профилактике стрептококковой инфекции
Пенициллин V (группа препаратов)	внутри	25 000–50 000 ЕД в 3 или 4 приема. Максимальная доза для взрослых 500 мг каждые 6–8 ч (2 грамма в сутки)	Не одобрен	Оптимально применять на пустой желудок

1	2	3	4	5
<b>Пенициллиназо-устойчивые пенициллиныб</b>				Метициллин (оксациллин)-устойчивые стафилококки обычно устойчивы ко всем полусинтетическим антистафилококковым цефалоспорином
Оксациллин	в/в, в/м	100–150 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 2–4 г)	150–200 мг в 4–6 инъекциях (суточная доза для взрослых 4–12 г)	...
Нафциллин	в/в, в/м, внутри	50–100 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 2–4 г)	100–150 мг в 4–6 инъекциях (суточная доза для взрослых 4–12 г)	Практически не используется из-за плохого всасывания
Клоксациллин (Тегопен, Клоксапен)	внутри	50–100 мг в 4 приема (суточная доза для взрослых 2–4 г)	Не одобрен	...
Диклоксациллин (Динапен, Патоцил)	внутри	25–50 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 1–2 г)	Не одобрен	Отличная концентрация в сыворотке после применения внутри
Рифампин (группа препаратов)	внутри	10–20 мг/кг в 1–2 приема (суточная доза для взрослых 600 мг)	20 мг/кг в 2 приема. Максимальная доза для взрослых 600 мг в сутки	Не следует использовать как монотерапию, за исключением назначения с профилактической целью
	в/в	10–20 мг/кг в 1–2 инъекции (суточная доза для взрослых 600 мг)	20 мг/кг в 2 инъекции. Максимальная доза для взрослых 600 мг в сутки	...
Рифаксимин (Ксифаксан)	внутри	Детям до 12 лет 600 мг в сутки за 3 приема	Не одобрен	Для лечения диареи путешественников, вызванной кишечной палочкой. Не абсорбируется
<b>Стрептограмин</b>				
Квинупристин/далфопристин (Синергид)	в/в	15 мг/кг в 2 дозах (суточная доза для взрослых та же)	22,5 мг/кг в 3 дозах (суточная доза для взрослых та же)	Наиболее эффективен для лечения ванкомицин-резистентных <i>E. faecalis</i> , (но не <i>Enterococcus faecium</i> ), стафилококков. Ограниченно используют у детей

1	2	3	4	5
<b>Сульфонамиды</b>				
Сульфадиазине	внутри	100–150 мг в 4 приема (суточная доза взрослых 4–6 г)	120–150 мг в 4–6 приемов (суточная доза взрослых 4–6 г)	...
Сульфисоксазол (Гантрисин)	внутри	120–150 мг в 4–6 приемов (суточная доза взрослых 2–4 г)	120–150 мг в 4–6 приемов (суточная доза взрослых 2–4 г)	...
Тройные сульфонамиды (группа препаратов)	внутри	120–150 мг в 4 приема	120–150 мг в 4 приема	...
Триметоприм-сульфаметоксазол (Бактрим, Септра) и др.	внутри	8–12 мг триметоприма и 40–60 мг сульфаметоксазола в 2 приема (суточная доза для взрослых 320 мг триметоприм и 1,6 г сульфаметоксазола)	20 мг триметоприма и 100 мг сульфаметоксазола в 4 приема (для применения только при пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis carinii</i> )	Для профилактики у пациентов с иммунодефицитом рекомендованная доза – 5 мг триметоприма и 25 мг сульфаметоксазола на кг/сутки в 2 приема
	в/в	Не одобрен	8–12 мг триметоприма и 40–60 мг сульфаметоксазола в 4 инъекциях или 20 мг триметоприма и 100 мг сульфаметоксазола в 4 инъекциях (для лечения инфекций, вызванных <i>Pneumocystis</i> )	Применяйте внутривенные формы препарата когда пероральные формы не могут быть использованы для лечения <i>Pneumocystis</i> инфекции
Тетрациклины (группа препаратов)	в/в	Не одобрен	10–25 мг в 2–4 инъекциях (суточная доза для взрослых 1–2 г)	Влияет на формирование и развитие зубов; используют только у детей 8 лет и старше в случаях, когда эффект от лечения больше риска и альтернативные препараты не эффективны или токсичны
	внутри	20–50 мг в 4 приема (суточная доза для взрослых 1–2 г)	Не одобрен	

Доксициклин (группа препаратов)	внутри, в/в	2–4 мг в 1–2 приема (суточная доза для взрослых 100–200 мг)	Не одобрен	Побочные эффекты аналогичны прочим препаратам тетрациклинов
Ванкомицин (Ванкоцин, Ванколед, Ванкор)	в/в	40 мг в 3–4 инъекциях (суточная доза для взрослых 1–2 г в 2–4 введения)	40–60 мг в 4 инъекциях (суточная доза для взрослых 2–4 г в 2–4 введения)	При менингитах, доза 60 мг/кг должна вводиться не менее 60 мин; рутинное мониторирование концентрации препарата в сыворотке крови не является необходимым.

<sup>a</sup> Дозы для аминогликозидов могут отличаться от рекомендованных в зависимости от изготовителей (смотри вкладыш в упаковке препарата).

<sup>6</sup> У пациентов с аллергией в анамнезе к пенициллину или к одному из его многочисленных представителей рекомендованы альтернативные препараты. В некоторых случаях могут быть использованы цефалоспорины или другие препараты класса  $\beta$ -лактамов. Однако эти препараты не могут быть использованы у больных с гиперчувствительностью немедленного типа (анафилаксией) к пенициллину, потому что от 5 до 15% пациентов с аллергией на пенициллины также имеют аллергию на цефалоспорины.

<sup>a</sup> Не рекомендуют для использования у больных младше 12 лет.

<sup>1</sup> Не рекомендуют для использования у больных младше 18 лет.

<sup>a</sup> Пациентам с аллергией в анамнезе на пенициллин G или V должны быть проведены кожные пробы на чувствительность. Многие такие пациенты могут спокойно использовать пенициллин, так как только 10% детей с таким анамнезом оказываются с аллергией по кожному тестированию.

<sup>e</sup> У взрослых суточную дозу дают в 2–4 разделенных дозах.

## СОСТАВ АДАПТИРОВАННЫХ СМЕСЕЙ

Содержание основных пищевых ингредиентов в некоторых смесях, применяемых для вскармливания детей первого года жизни (состав на 100 мл разведения)

Нутриенты	Молочные смеси				Молочные смеси группы «follow up» (после 6 мес)				Смеси для недоношенных и маловесных детей				Смеси на основе сои			Специальные смеси			
	«Малютка»	«Малыш» (с 2 мес)	Hipp 1 (до 5–6)	Enfamil 1 (до 5–6)	Hipp 2	Enfamil 2	Nutrilon 2	Пикомил 2	Frisopre	Neonatal	Enfalac	Alprem	Prosobee	Frisosoy	Nutri-Soja	Nutramigen	Pregistimil	Pepti-Junior	Alfare
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Энергия, ккал	66	66	65	67,6	69,0	67,6	72	62	75,0	80,0	81,0	70,0	67,0	67,0	66,0	67,0	67,6	66,0	72,0
Белок, г	2,0	2,1	1,4	1,5	2,1	2,2	2,8	2,5	1,9	2,0	2,4	2,0	2,0	1,7	1,8	1,9	1,9	2,0	2,5
Жир, г	3,5	3,5	3,2	3,7	3,4	3,0	2,9	2,8	4,0	4,4	4,08	3,4	3,6	3,5	3,6	3,4	3,8	3,6	3,6
Углеводы, г	7,0	7,0	7,7	7,0	7,6	8,0	8,6	6,9	7,9	8,0	8,96	8,0	6,5	7,1	6,7	7,4	6,9	6,7	7,8
Кальций, мг	82	89	48,1	45,0	97,6	78,4	95,0	86,0	75,0	108,0	95,0	70,0	60,0	46,0	54,0	63,5	63,0	54,0	60,0
Фосфор, мг	51	53	39,0	30,0	57,4	62,0	80,0	66,0	40,0	54,0	53,0	46,0	43,0	27,0	27,0	42,6	42,0	27,0	37,5

Железо, мг	0,7	1,0	0,7	0,8	1,1	1,2	1,3	1,1	0,5	0,9	0,81	1,1	1,2	0,7	0,8	1,22	1,2	0,5	0,9
Натрий, мг	21,0	18	31,2	17,6	45,6	33,0	40,0	33,0	29,0	32,0	33,0	26,0	31,0	25,0	18,0	31,8	32,0	20,0	43,5
Калий, мг	95,0	75	79,2	74,0	116,6	100,0	135,0	110,0	75,0	71,0	100,0	75,0	60,0	74,0	65,0	74,4	74,0	66,0	90,0
Хлор, мг	?	?	45,4	47,0	62,6	68,0	85,0	70,0	50,0	45,0	69,0	40,0	48,0	39,0	40,0	58,1	57,0	39,0	75,0
Магний, мг	—	—	8,6	5,4	10,9	7,4	9,0	6,6	7,0	8,0	9,6	7,7	6,0	6,5	5,0	7,4	7,5	8,0	9,0
Медь, мкг	—	—	31,9	44,0	25,0	50,0	45,0	40,0	70,0	80,0	97,0	60,0	60,0	44,0	40,0	50,7	52,5	38,0	40,0
Йод, мкг	—	—	9,2	10,1	9,0	5,4	7,0	5,3	25,0	17,0	12,0	7,0	4,5	7,0	13,0	10,1	4,8	10,0	3,6
Марганец, мкг	—	—	—	6,8	—	10,0	7,0	13,0	5,6	10,0	30,0	4,9	26,0	33,0	32,0	16,9	24,3	6,4	5,0
Цинк, мг	—	—	0,8	0,7	0,5	0,7	0,5	0,5	0,7	0,7	0,81	0,5	0,65	0,7	0,6	0,68	0,67	0,4	0,54
Витамин А	0,027 мг	0,027 мг	0,070 мг	200 МЕ	0,076 МЕ	0,060 МЕ	280 МЕ	240,0 МЕ	263,0 МЕ	330,0 МЕ	310,0 МЕ	210,0 МЕ	200,0 МЕ	236,0 МЕ	250,0 МЕ	202,0 МЕ	250,0 МЕ	243 МЕ	216,0 МЕ
Тиамин, мкг	30	30	57,0	54,0	62,0	54,0	40,0	53,0	60,0	100,0	64,0	40,0	50,0	52,0	40,0	54,1	66,0	40,0	40,0
Рибофлавин, мкг	70	70	70,0	95,0	76,0	100,0	100,0	130,0	180,0	200,0	130,0	90,0	60,0	104,0	100,0	60,8	60,0	100,0	100,0
Пантотеновая кислота, мкг	—	—	486,0	340,0	504,0	340,0	300,0	260,0	250,0	500,0	370,0	300,0	300,0	208,0	300,0	338,0	320,0	300,0	320,0
Тиамин, мкг	30	30	57,0	54,0	62,0	54,0	40,0	53,0	60,0	100,0	64,0	40,0	50,0	52,0	40,0	54,1	66,0	40,0	40,0
Рибофлавин, мкг	70	70	70,0	95,0	76,0	100,0	100,0	130,0	180,0	200,0	130,0	90,0	60,0	104,0	100,0	60,8	60,0	100,0	100,0
Пантотеновая кислота, мкг	—	—	486,0	340,0	504,0	340,0	300,0	260,0	250,0	500,0	370,0	300,0	300,0	208,0	300,0	338,0	320,0	300,0	320,0

Пиридоксин, мкг	–	–	57,0	41,0	62,0	60,0	40,0	44,0	50,0	80,0	60,0	50,0	40,0	39,0	40,0	40,6	40,0	40,0	50,0
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>
Витамин В <sub>12</sub> , мкг	–	–	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,37	0,2	0,2	0,41	0,15	0,2	0,1	0,2	0,2	0,37	0,2	0,16
Витамин С, мг	4,5	4,5	8,3	8,1	8,96	8,0	9,0	7,5	10,0	28,0	16,0	11,0	7,0	8,5	8,0	8,1	7,5	8,0	5,8
Кальциферол	0,002 мг	0,002 мг	0,0012 мг	40,0 МЕ	0,001 3 мг	40,0 МЕ	47,0 МЕ	49,0 МЕ	80,0 МЕ	96,0 МЕ	51,0 МЕ	70,0 МЕ	41,8 МЕ	57,0 МЕ	44,0 МЕ	40,6 МЕ	43,0 МЕ	51,0 МЕ	43,0 МЕ
Витамин Е	0,67 мг	0,67 мг	0,325 мг	1,4 МЕ	0,35 мг	1,4 мг	1,0 мг	0,92 МЕ	1,7 МЕ	1,4 МЕ	2,0 МЕ	1,4 МЕ	1,5 МЕ	1,3 МЕ	1,4 МЕ	1,35 МЕ	1,6 МЕ	1,8 МЕ	0,9 МЕ
Витамин К, мкг	–	–	3,9	5,4	4,2	5,4	6,0	4,0	7,5	9,0	7,2	8,4	10,0	6,5	5,0	5,4	11,0	5,0	5,9
Биотин, мкг	–	–	1,4	2,0	1,5	2,0	1,7	1,6	1,2	3,0	2,5	1,5	5,0	1,0	1,5	2,0	5,0	1,5	1,6
Ниацин, мкг	240	260	923	680	994,0	680,0	400,0	460,0	450,0	1000	1000	700,0	800,0	390,0	400,0	676,0	850,0	400,0	540,0
Холин, мг	–	–	–	8,1	–	8,0	7,0	8,6	8,7	6,0	9,6	5,3	8,5	7,8	7,0	8,1	9,0	6,4	5,4
Инозитол, мг	–	–	–	–	–	3,4	–	6,6	29	3,0	–	3,2	–	–	3,5	11,5	5,0	3,2	3,2
Фолиевая кислота, мкг	–	–	4,7	10,8	5,0	10,0	10,0	5,9	45,0	48,0	29,0	42,0	10,0	10,0	10,0	10,8	11,0	10,0	6,5
Таурин, мг	–	–	+	4,1	–	4,0	–	–	5,1	5,5	–	–	–	4,6	4,6	4,06	3,8	4,5	5,8

## Приложение 4

# ИММУНОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

### Иммуностимуляторы, разрешенные к медицинскому применению в России

Препарат	Состав и эффект	Доза	Клиническое применение
1	2	3	4
<b>1. Препараты микробного происхождения и их аналоги</b>			
ИРС-19	Очищенный бактериальный лизат 19 штаммов наиболее частых возбудителей инфекций дыхательных путей – вакцинальный эффект, препарат для местной иммунотерапии	Распыление аэрозоля по 1 дозе в каждую половину носа 2–5 раз в день в острый период инфекции и далее по 1 дозе 2 раза в день 2 нед	Рецидивирующие и вяло текущие синуситы, аденоидиты, хронический тонзиллит
Бронхо-мунал	Лиофилизированные бактериальные лизаты, 8 наиболее частых возбудителей респираторных заболеваний – стимулятор макрофагов ЖКТ, Т- и В-системы иммунитета за счет вакцинального эффекта	Детям назначают Бронхо-мунал П (содержит половинную дозу взрослых – 0,0035 г) по 1 капсуле 1 раз в день в течение 10–30 дней. Профилактический курс: 10 дней каждого месяца в течение 3 мес	Часто болеющие респираторными инфекциями дети
Рибомунил	Комплексный препарат, содержащий рибосомальные фракции бактерий, наиболее часто осложняющих течение ОРЗ ( <i>Strep. pneumoniae</i> , <i>Klebs. pneumoniae</i> , <i>Нem. influenzae</i> , <i>Strep. pyogenes</i> ) и протеогликаны клеточной мембраны <i>Klebs. pneumoniae</i> – стимулирует Т- и В-лимфоидную систему, местный иммунитет, неспецифическую резистентность	3 таблетки одновременно или 1 пакетик с гранулятом 1 раз в день (утром натощак) первые четыре дня нед в течение 3 нед первого мес лечения и далее в течение 5 мес по 3 таблетки одновременно или 1 пакетик с гранулятом 1 раз в день (утром натощак) первые четыре дня мес	Дети, длительно и часто болеющие ОРЗ
Имудон	Лиофилизированная смесь 12 сухих бактерий – местный иммуностимулирующий эффект (активация фагоцитоза и синтеза IgA слюны) в стоматологии	Взрослым под язык 6–8 таблеток в сутки в течение 10–20 дней (таблетки рассасывать). Возможны повторные курсы 2–3 раза в год	Пародонтоз, альвеолярная пиорея, афтозный стоматит, глоссит, гингивит, декубитальные язвы



1	2	3	4
Рузам	Оригинальный отечественный препарат, разработанный под руководством А. Г. Чучалина из термофильного штамма <i>Staphylococcus aureus</i> – противовоспалительный эффект	Взрослым препарат вводят подкожно в разовой дозе 0,1–0,2 мл один раз в 7 дней. Лечебный курс – 10 инъекций	Бронхиальная астма, сезонный и круглогодичный ринит, atopический дерматит, крапивница, отек Квинке
Ликопид	Синтетический аналог минимального компонента клеточной стенки бактерий – стимулятор активности макрофагов и отсюда Т- и В-системы иммунитета, фагоцитоза нейтрофилов	Детям 1–14 лет сублингвальные таблетки по 1 мг 1 раз в сутки за 30 мин до еды в течение 10 дней при хронических инфекциях носоглотки; 3 раза в день в течение 20 дней при хроническом гепатите и герпесе. При затяжных инфекциях у новорожденных 0,75 мг в течение 7–10 дней	Хронически текущие и рецидивирующие бактериальные и вирусные заболевания носоглотки, легких и других органов, лейкопения. Возможны повторные курсы через 10–14 дней
Нуклеинат натрия	Натриевая соль дрожжевой РНК грибов – стимулирует процессы регенерации и лейкопоз, активность макрофагов и отсюда Т- и В-системы иммунитета, фагоцитоза нейтрофилов	Принимают внутрь после еды. Детям до 1 года – по 5–10 мг на прием, от 2 до 5 лет – 15–50 мг, от 5 до 7 лет – по 0,05–0,1 г, от 8 до 14 лет – по 0,2–0,3 г 3–4 раза в день	Лейкопении, часто болеющие дети
Фузафунжин (Биопарокс)	Циклогексадецепептид, состоящий из регулярных последовательностей аминокислот и гидроксизовалериановых кислот; получен из грибов и выделяется из мицелия гриба <i>Fusarium lateritium</i> WR, штамм 437; антибиотик активный против грамположительных кокков, в том числе, метициллин-резистентных стафилококков, а также микоплазмы и легионеллы пневмонии, противовоспалительная активность	Назначают с 3-летнего возраста по 4 пероральные и/или 4 ингаляции в каждый носовой ход 4 раза в день в течение 7–10 дней. Флакон с действующим раствором снабжен двумя насадками: насадкой для полости носа для лечения инфекций носа и пазух и насадкой для полости рта для лечения фарингеальной, ларингеальной и трахеальной инфекций. Дозатор Биопарокса доставляет порцию аэрозольного спрея, содержащую точную и постоянную дозу антибиотика	Местный антибиотик – с противовоспалительными свойствами для лечения заболеваний верхних дыхательных путей: ринитов, синуситов, ринофарингитов, фарингитов, тонзиллитов, состояний после тонзиллэктомии, ларингитов, трахеитов. Биопарокс действует только на поверхности слизистой оболочки, не проходя через эпителий, не попадая в системную циркуляцию. Может сочетаться с антибиотиками без риска лекарственного взаимодействия

## 2. Препараты растительного происхождения и другие адаптогены

Иммунал	Сок эхиноцеи пурпурной – антистрессорное, активация энергообмена, неспецифической резистентности, стимуляция иммунитета и ЦНС, надпочечников, антибактериальное и антитоксическое действие	По 1 капле на год жизни три раза в день в течение 1–3 мес	Часто болеющие дети, лейкопении, пищевые токсикоинфекции. Профилактически весной после перенесенной инфекции в течение 1–3 нед. Профилактически осенью у часто болеющих детей в течение 2–3 нед
---------	--	---	---

1	2	3	4
Эхиноцея плюс	Экстракт листьев и корня эхиноцеи 50 мг и экстракт золотого корня 40 мг – эффект тот же	Детям по 1–3 капсулы в день до 10 дней с последующим перерывом 5 дней	То же
Экстракты родиолы розовой, левзеи, элеутерококка, настойки и экстракты лимонника китайского, аралии, женьшеня	Галеновые препараты указанных растений – эффекты те же	1 капля на год жизни за 30 мин до еды в течение 1–3 мес чередующимися курсами	Те же, чередующиеся курсы в сочетании с витаминно-минеральными композициями
Женьшень	Сухой экстракт – эффект тот же	Детям по 0,15 г 3 раза в день 10–14 дней	Те же + угнетение ЦНС
Женьшень медовый	Смесь порошка женьшеня и меда – эффект тот же	Желатиновые капсулы по 0,1 г три раза в день в течение 10–14 дней	Те же + угнетение ЦНС
Зостерин	Полисахарид растительной природы из морских трав – эффекты те же	1 г зостерина растворяют в воде и пьют однократно в сутки натощак в течение 10 дней	То же
Сафинор	Рибоксин 0,2 г, оротат калия 0,25 г, фловирин 0,5 г, сапарил (из аралии) 0,02 г – эффект тот же	По 1 порошку 2 раза в день в течение 1–14 дней	То же
Антиоксидант ОРС + пикногинол	95% экстракт из зерен винограда и коры карликовой сосны – антиоксидант, стабилизатор клеточных мембран и неспецифической резистентности, иммунитета	2 капсулы ежедневно дошкольникам и школьникам в течение 1 мес	Часто болеющие ОРЗ дети с паратрофией, хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой и других систем
Смесь желудочных капель и экстракта элеутерококка (композиция А. И. Чистяковой)	4 части настойки валерианы, 3 части настойки полыни, 2 части настойки мяты, 1 часть настойки красавки + экстракт элеутерококка – стимуляция неспецифической резистентности, улучшение секреции, отделения желчи и функции ЖКТ	Слить оба раствора в равных частях; по 2 капли на год жизни 3 раза в день после еды в течение 3 мес	Часто болеющие дети, атопический дерматит с вторичной по отношению к патологии ЖКТ аллергией, дисбактериозом, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Не назначать при атопическом диатезе!
Апилак	Сухое вещество пчелиного маточного молочка – стимулятор неспецифической резистентности	Новорожденным 2,5 мг в свечах, детям старше 1 мес 5 мг в свечах, подросткам и взрослым таблетки по 10 мг 3 раза в день под язык в течение 7–14 дней	Профилактически у часто болеющих, гипотрофия, анорексия, астения
Апилактоза, апиликвирит	Пчелиное молочко с витаминами (апилактоза) или соеводкой (апиликвирит) – эффект тот же	По 1 капсуле (0,25 г) 3 раза в день после еды 7–14 дней	То же

1	2	3	4
Прополис	Продукт жизнедеятельности пчел (пчелиный клей), содержащий эфирные масла, дубильные вещества — обладает противомикробной и противовирусной активностью, стимулирует неспецифическую резистентность, фагоцитоз, лейкопоз	По 1 таблетке (0,01 г) 3 раза в день после еды в течение месяца	Профилактически у часто болеющих детей, гепатопротектор
Пантокрин	Спиртово-водный экстракт из рогов оленей — стимулятор неспецифической резистентности, ЦНС	По 1 капле на год жизни на прием 3 раза в день в течение 2–3 нед	Астеничные, вялые, часто болеющие дети
3. Препараты тимического происхождения и их аналоги			
Тималин, тимомодулин	Препараты, полученные путем кислотного гидролиза из тимуса телят — способствуют восстановлению баланса субпопуляций и активности Т-лимфоцитов	Внутримышечно вводят взрослым по 5–20 мг, детям до года — 1 мг, 1–3 лет — 1,5–2 мг, 4–6 лет — 2–3 мг, 7–14 лет — 3–5 мг один раз в сутки в течение 3–10 дней или 1–2 инъекцию в неделю в течение месяца. При необходимости проводят повторный курс через 1–6 мес	Дети с лимфатико-гипопластической аномалией конституции, часто болеющие с доказанным угнетением Т-лимфоидной системы, радиационные ИДС
Вилозен, Т-активин	Леофилизованный диализат тимуса крупного рогатого скота, содержащий олигопептиды, аминокислоты, нуклеотиды — эффект тот же + тактивин стимулируют синтез интерферона, а вилозен подавляет продукцию IgE-антител, стимулирует Т-супрессоры	Содержимое ампулы вилозена растворяют в 2 мл воды и взрослым, и детям старшего возраста закапывают в каждую половину носа по 5–7 капель 5 раз в день в течение 14–20 дней. Тактивин вводят подкожно из расчета 40 мкг на 1 м <sup>2</sup> поверхности тела или интраназально капельно 1–2 инъекции в неделю. Курс 5–7 инъекций	То же, изучают эффект вилозена при atopических болезнях; тактивин при atopических болезнях противопоказан
Имунофан, тимогексан	Гексапептид, синтетический производный гормона тимопестина — быстрая фаза эффекта (2–3 сут): дезинтоксикация, средняя фаза (3–10 сут): усиление фагоцитоза, медленная фаза (10 сут — 4 мес): нормализация показателей клеточного и гуморального иммунитета	Взрослым подкожно и внутримышечно, курсами по 8–10 инъекций в дозе 1 мл 1 раз в сутки через день при дифтерии, оппортунистических инфекциях (цитомегаловирусная, герпетическая, токсоплазмоз, хламидиоз, пневмоцистная), обширных ожогах, псориазе, бруцеллезе и др.	Профилактика и лечение ИДС разной этиологии, в том числе при первичном дефиците IgA, хроническом гепатите, в комплексном лечении у онкологических больных

1	2	3	4
Тимоген	Дипептид (Glu-Trp), выделенный из тималина – стимулирует экспрессию Thy-1 и CD-антигенов на Т-лимфоцитах, стимулирует костный мозг	Внутримышечно или интраназально в течение 3–10 дней взрослым по 50–100 мкг (300–1000 мкг на курс), детям до 1 года – 10 мкг (2–3 капли), 1–3 лет – 10–20 мкг (3–5 капель), 4–6 лет – 20–30 мкг (5–7 капель), 7–14 лет – 50 мкг (8–10 капель). При необходимости повторный курс через 1–6 мес	ВТИД с преимущественным угнетением клеточного иммунитета, профилактика инфекционных осложнений в послеоперационном, постожоговом и посттравматическом периодах, при массивной химио- и антибиотикотерапии
Тимоглобулин	Лиофилизированный кроличий иммуноглобулин, специфически взаимодействующий с Т-лимфоцитами человека, угнетая их функцию	Вводят внутривенно по 1,5–5,0 мг/кг/сут в течение 5–10 дней. Перед введением тимоглобулина назначают антигистаминные препараты	Профилактика реакций отторжения при трансплантации органов, лечение синдрома «трансплантат против хозяина», апластическая анемия
<b>4. Препараты костномозгового происхождения</b>			
Миелопид	Пептидный препарат из культуры клеток костного мозга свиней и телят – стимулирует генерацию В-лимфоцитов, гуморальное звено иммунитета, фагоцитоз	Дозы у взрослых: внутримышечно 3–5 мг ежедневно в течение 3–5 дней	ВТИД с преобладанием недостаточности гуморального звена иммунитета, лучевая миелодепрессия, профилактика гнойных осложнений при ожогах, обширных хирургических операциях, травмах
<b>5. Цитокины и их синтетические аналоги</b>			
Колонiestимулирующие факторы:			
Граноцит (ленограстим)	Рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колонiestимулирующий фактор – стимулирует миелопоза и выхода лейкоцитов из костного мозга	150 мкг (192 млн МЕ) на 1 м <sup>2</sup> поверхности тела или 5–7 мкг/кг/сут в течение 3–7 дней	Лейкопении различного происхождения с числом нейтрофилов менее 500 в 1 мкл
Лейкомакс (молграмо-стим)	Рекомбинантный человеческий гранулоцитарно-макрофагальный колонiestимулирующий фактор – усиливает гемопоз, экспрессию HLA II класса на моноцитах, синтез антител, фагоцитоз	Внутривенно или подкожно – от 1 до 10 мкг/кг/сут в течение 7–10 дней. Максимальная суточная доза – 10 мкг/кг/сут	Лейкопения, в том числе при противоопухолевой терапии, инфекциях, включая ВИЧ, цитомегалию, миелодиспластические синдромы, апластическую анемию, трансплантацию костного мозга
Нейпоген (филграстим)	Рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колонiestимулирующий фактор – стимулирует миелопоза и выхода лейкоцитов из костного мозга	Внутривенно или подкожно 5–10 (0,5–1 млн ЕД) мкг/кг 1 раз в сутки в течение 5–7 дней	Лейкопении различного происхождения с числом нейтрофилов менее 500 в 1 мкл

1	2	3	4
Интерфероны:			
<p>Интерфероны <math>\alpha</math>- Альфаферон, Интерферон человеческого сухой, Вэллферон <math>\alpha</math>-n1, Интрон А – <math>\alpha</math>2<math>\beta</math>, Реальдирон – <math>\alpha</math>2<math>\beta</math>, Реаферон – <math>\alpha</math>2<math>\beta</math>, Реколин – <math>\alpha</math>2<math>\beta</math>, Роферон А – <math>\alpha</math>2a</p>	<p>Полученные из лейкоцитов человека (Альфаферон, Вэллферон, Интерферон сухой) или рекомбинантные (Интрон А, Реаферон, Реколин, Роферон А) – активируют макрофаги, Т- и В-лимфоциты, усиление представления антигена, выраженная противовирусная активность</p>	<p>Интерферон сухой после разведения закапывают в каждый носовой ход в первые часы заболевания при гриппе и ОРВИ по 3–4 капли каждые 15–20 мин в течение 3–4 ч, затем 4–5 раз в сутки 3–4 дня. Другие интерфероны вводят внутривенно по схемам при опухолевых заболеваниях системы крови, саркоме Капоши, меланоме, разных вариантах рака</p>	<p>При хроническом гепатите В подкожно, внутримышечно – 4,5 млн. МЕ (максимальная доза 7,5 млн МЕ/м<sup>2</sup> поверхности тела) 3 раза в неделю в течение 3–6 мес.  При хроническом гепатите С – начальная доза 6 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 мес; поддерживающая доза – 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 мес</p>
Виферон	<p>Рекомбинантный интерферон <math>\alpha</math>2<math>\beta</math> в сочетании с витаминами Е и С в терапевтически эффективных дозах – активирует макрофаги, В- и Т-системы иммунитета, усиление представления антигена</p>	<p>Ректальные свечи (Виферон-1 – 150 000 МЕ ИНФ, Виферон-2 – 500 000 МЕ ИНФ, Виферон-3 – 1 млн МЕ ИНФ в одной свече). Виферон-1 назначают детям до 7 лет, более старшим – Виферон-2. Виферон-3 назначают для лечения гепатитов. Обычно Виферон назначают по 1 свече 2 раза в день курсами по 5 дней. Курсы повторяют 2–3 раза с интервалами 5 дней</p>	<p>Транзиторные ВтиД разной этиологии. При хронических вирусных гепатитах (детям до 7 лет Виферон-2, а после 7 лет – Виферон-3) назначают 10-дневный курс с последующим применением 2 раза в день 3 раза в неделю в течение 6–12 мес.  При ИТП – 10-дневный курс (Виферона-1 детям до 7 лет и Виферона-2 более старшим по 2 свече в сутки) и затем 3 дня в неделю в течение 1,5–6 мес</p>
Интерфероны $\beta$ - Бетаферон $\beta$ -1b, Ребиф b-1a,	<p>Рекомбинантные человеческие интерфероны – противовирусная активность, активация фагоцитоза, стимуляция синтеза лимфокинов</p>	<p>Взрослым от 2 до 8 млн МЕ подкожно (Бетаферон) или внутримышечно, или внутривенно (Ребиф) в течение 10 дней герпесе и до 6 мес при хроническом гепатите и вирусатоклеточном лейкозе, рассеянном склерозе. Дозы для детей не отработаны</p>	<p>Рассеянный склероз, вирусатоклеточный лейкоз, онкологические болезни, хронический гепатит В (более эффективно при хроническом гепатите В в сочетании с применением <math>\alpha</math> и <math>\beta</math>-интерферонов</p>
Интерферон $\gamma$	<p>Рекомбинантный человеческий интерферон – активация Т-хелперов, естественных киллеров и цитотоксичности макрофагов, терапия инфекций, вызванных внутриклеточными микробами, опухолей</p>	<p>50–400 мкг/м<sup>2</sup> поверхности тела в течение 10 дней</p>	<p>Наследственный хронический гранулематоз, висцеральный лейшманиоз, лепра, трипаносомоз, туберкулез, грибковые инфекции, меланомы, различные виды рака, ВИЧ-инфекция</p>

1	2	3	4
Интерлейкины – Интерлейкин (ИЛ) 1β (Беталейкин)	Рекомбинантный ИЛ β-про-воспалительный цитокин, восстановление миелодепрессивного состояния после радио- и химиотерапии	Вводят внутривенно капельно в течение 30 мин в дозе 15–17 нг/в течение 5 дней	Токсические миелодепрессии. Профилактически после обширных механических травм
Интерлейкин-2 (Ронколейкин)	Рекомбинантный человеческий ИЛ-2 – активация пролиферации Т- и В-лимфоцитов, коррекция субпопуляционного баланса Th1 и Th2 хелперов, мононуклеарных фагоцитов, подавление гемопоэза в эритроидном и миелоидном ростках, активация эозинофилопоэза	Взрослым при сепсисе и тяжелых гнойно-септических инфекциях вводят внутривенно в дозе 250 000–1 млн МЕ (капельно за 4–6 ч в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида) 2–3 раза с интервалом 48–72 ч. При хроническом гепатите С вводят внутривенно 500 000 МЕ 2–3 раза в неделю в течение 8 нед. Детям вводят 100 000–500 000 МЕ per os в 10–30 мл дистиллированной воды натощак при тяжелых диарейных заболеваниях в течение 2–3 дней	Гипореактивный сепсис, ВТИД при опухолях, СПИДе, туберкулезе, иерсиниозе, гепатите С, деструктивном остром панкреатите, профилактика ВТИД на фоне лучевой или химиотерапии, послеоперационного, послеожогового. Лабораторным показанием к назначению Ронколейкина является лимфоцитопения (менее 1000 в мкл; у новорожденных и детей первого года жизни – менее 2000 в мкл). Фармкомитет РФ разрешил клинические испытания Ронколейкина в неонатологии. Детям препарат вводят внутривенно 2–3 раза в дозе 250 000 МЕ (старшим – 500 000 МЕ) с интервалом 48–72 ч
Интерлейкин-10	Иммуносупрессор за счет торможения синтеза ИЛ-2, 1, 6, 8, ФНО, ИФНγ, но активирует В-лимфоциты и NK-киллеры	10–25 мкг внутривенно	Лечение летального эндотоксического шока
<b>6. Индукторы синтеза интерферонов</b>			
Амиксин	Низкомолекулярный флуоренон – стимулирует синтез α-, β-, γ- ИНФ, продукцию IgA, IgG, IgM, восстанавливает соотношение субпопуляций лимфоцитов	Взрослым внутрь после еды по 0,125–0,25 (1–2 табл.) в день в течение 2 дней и затем по 0,125 каждые 48 ч; курс лечения при гриппе – 1 нед, гепатите А – 2 нед, гепатите В – 3 нед, нейровирусных инфекциях – 3–4 нед, цитомегаловирусной, других герпетических, хламидийных инфекциях – 4 нед	Грипп, гепатиты, в том числе и хронические, цитомегаловирусная и другие герпетические инфекции, вирусные энцефалиты, бешенство, рассеянный склероз

1	2	3	4
Анаферон детский	Аффинно очищенные антитела к $\gamma$ -интерферону — стимулирует гуморальный и клеточный иммунитет, фагоцитоз, индуцирует синтез ранних интерферонов $\alpha/\beta$	Детям любого возраста старше 6 мес при первых признаках ОРЗ по 1 таблетке (держат в рту до рассасывания) в первые 2 ч каждые 30 мин и далее по 1 таблетке 3 раза в день до выздоровления. С профилактической целью и у часто болеющих по 1 таблетке в день в течение 1–3 мес	Профилактика и лечение гриппа и других ОРВИ, острых и хронических вирусных инфекций. Лечение ВТИД разного генеза
Неовир	Низкомолекулярный синтетический (производное карбоксиметилакридона) индуктор синтеза ИНФ, обладающий антивирусным, антибактериальным и иммуностимулирующим эффектом	Вводят внутримышечно по 4–6 мг/кг массы тела через день; курс при хламидийной и других затяжных инфекциях 5–7 инъекций, при хронических вирусных гепатитах до 1 мес и более	Рецидивирующие и затяжные вирусные инфекции, в том числе герпетической и гепатитной группы, хламидийная инфекция и микозы, ВТИД разной этиологии
Циклоферон	Низкомолекулярный акридон — эффект тот же, что и амиксина	Взрослым вводят внутримышечно или внутривенно по 250 мг 1 раз в сутки в течение 2 дней и затем через день. Базовый курс 5–10 инъекций. Детям разовая доза (она же суточная) — 4–6 мг/кг. Курсы повторяют через 2 нед. Внутрь — суточная доза 6–10 мг/кг	Цитомегаловирусная и другие герпетические инфекции, вирусные гепатиты, хламидийная инфекция, вирусные энцефалиты, хеликобактериоз стойкий к обычной терапии, ВТИД разной этиологии, ревматоидные и реактивные артриты
7. Синтетические и/или химически чистые препараты разных групп			
Дибазол	Препарат из группы имидазолов, адаптоген, стимулирует неспецифическую резистентность организма, синтез ИНФ, фагоцитоз; оказывает сосудорасширяющее гипотензивное действие, стимулирует функции спинного мозга	Как иммуностимулятор назначают внутрь 2 раза в день в дозе 1 мг/кг в течение 14–21 дня	Профилактическое, но не лечебное действие в группе часто болеющих детей
Димефосфон	Ациклическое фосфорорганическое соединение — мембраностабилизирующее, противовоспалительное, иммуномодулирующее, антигипоксантное, антимутагенное и радиопротекторное действие	Внутрь, заливая водой 30–50 мг/кг (1 мл 15% раствора на 5 кг массы тела), 1–4 раза в сутки в течение 1–3 нед. Наружно в виде примочек с 15% раствором на 30–60 мин ежедневно до получения эффекта при гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и суставов	Местно (15% раствор) при среднем экссудативном отите, гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и суставов. Внутрь — острые и рецидивирующие инфекции легких, бронхиальная астма, поллиноз, atopический дерматит, рахитоподобные болезни, наследственный энтерокалалурический синдром

1	2	3	4
Леакадин	Препарат карбамоилазиридина — стимулирует макрофаги, Т- и В-лимфоциты, цитотоксичность NK-клеток и моноцитов	У взрослых вводят внутривенно 100–300 мг/м <sup>2</sup> поверхности тела 1 раз в сутки в течение 10–15 дней	Часто болеющие дети
Левамизол (Декарис)	Препарат из группы имидазола — стимулирует функцию Т-лимфоцитов (преимущественно Т-супрессоров и фагоцитирующих макрофагов; изгоняет нематод	Как иммуностимулятор детям назначают внутрь по 2,5 мг однократно 1 раз в неделю в течение 8 нед	Часто болеющие дети
Метилурацил (Метацил)	Производное пиримидина — анаболическая и антикатаболическая активность, стимулирует процессы клеточной регенерации, фагоцитоз, миело- и эритропоэз	Внутрь во время или после еды: детям в возрасте от 3 до 8 лет — по 0,25 г, старше 8 лет — по 0,25–0,5 г 3 раза в день в течение 2–3 нед	Лейкопения, агранулоцитарная ангина, вяло заживающие раны, часто болеющие дети
Олифен	Препарат из класса полиоксипириленов — антигипоксант, антиоксидант, стимулятор колониобразования в костном мозге, стимулятор активности моноцитов, в том числе и синтеза ИНФ, антимагнетный эффект в лимфоцитах, стимулятор агрегации тромбоцитов	Внутрь после еды взрослым по 0,5–1,0 г 3 раза в день; детям по 0,25 г 3 раза в день в течение 5–14 дней	Синдром хронической усталости, в составе комплексной терапии при хронических заболеваниях (гепатиты, пневмонии, системы крови и др.), рецидивирующих бронхитах, у часто болеющих детей
Пентоксил	Производное пиримидина — эффекты те же, что и у метацила	Внутрь после еды детям до 1 года 0,015 г, 1–3 лет — 0,025 г, 3–8 лет — 0,05, 8–12 лет — 0,075, старше 12 лет — 0,1–0,15 г на прием 3–4 раза в день в течение 15–20 дней	То же
Полиоксидоний	N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина — активирует макрофаги, повышает эффективность взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, активирует NK-клетки, детоксикант	Детям 0,1–0,15 мг/кг парентерально либо сублингвально, в каплях в нос, ректально в свечах через 1–2 дня 5–10 раз. При острых инфекциях назначают 3 дня подряд 1 раз в сутки и далее через день 10 раз	Профилактика и лечение любых острых и хронических инфекций и ВИД разного генеза, в том числе и на фоне атопических болезней
Цитовир 3	2-бензил бенимидазола гидрохлорида (дибазол) — 0,02 г; монатриевая соль глутамил-триптофана (тимоген) — 0,0005 г; аскорбиновая кислота 0,05 г. Противовирусное средство (индуктор синтеза интерферона) действует в частности на Т-клеточное звено иммунитета	Детям старше 6 лет и взрослым по одной капсуле 3 раза в день в течение 4 дней	Профилактика и раннее патогенетическое лечение гриппа А и В и других острых респираторных инфекций



## ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ВНУТРИВЕННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

(FDA USA, Center for Disease Control and Prevention USA, 1999; Red book, 2003).

- Первичные иммунодефициты (поддерживать уровень IgG крови около 5 г/л).
- Кавасаки синдром.
- ВИЧ-инфекция у детей.
- Хронический В-клеточный лимфоидный лейкоз.
- Недавняя трансплантация костного мозга у взрослых.
- Иммуно-опосредованные тромбоцитопении.
- Хронические воспалительные демиелинизирующие полинейропатии.
- Синдром токсического шока (при раннем введении).

В **Red book** (26-е издание, 2003) указано: «Результаты большинства клинических испытаний указывают, что использование внутривенных иммуноглобулинов не снижает частоту или смертность от поздно начинающихся инфекций у детей с массой тела при рождении менее 1500 г... В настоящее время внутривенные иммуноглобулины не рекомендованы для рутинного введения с целью предотвращения поздно начинающихся инфекций у недоношенных детей».

Кроме того, в **Red book** (26-е издание, 2003) упомянуты следующие состояния, при которых могут быть полезны внутривенные иммуноглобулины:

- Анемии, вызванные В19-парвовирусной инфекцией.
- Больные с множественной миеломой и риском инфекций.
- ЦМВ-инфекция при отсутствии ЦМВ-антител.
- Новорожденные с гипогаммаглобулинемией, имеющие факторы риска инфекции.
- Некурабельная эпилепсия.
- Синдром системного васкулита.
- Тепловая аутоиммунная анемия.
- Неонатальная иммунная тромбоцитопения.
- Иммунная нейтропения.
- Декомпенсация миастении гравис.
- Дерматомиозит.
- Полимиозит.
- Тяжелая тромбоцитопения, не отвечающая на другие методы терапии.

## **ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИВЕННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В РОССИИ (Н. А. Коровина и соавт., 2000)**

Заболевания, при которых применение иммуноглобулинов для внутривенного введения, содержащих преимущественно антитела класса IgG, достоверно эффективно (**абсолютные показания**).

### **1. Первичные иммунодефициты:**

- Агаммаглобулинемия.
- Селективный дефицит IgG.
- Общая переменная иммунная недостаточность.
- Комбинированные иммунодефициты.
- Атаксия-телеангиоэктазия.
- Синдром Вискотта—Олдрича.

### **2. Приобретенные иммунодефициты:**

- Гипогаммаглобулинемия при хроническом лимфолейкозе.
- СПИД.
- Аллогенная трансплантация костного мозга и других органов.

### **3. Иммунопатологические заболевания:**

- Тромбоцитопеническая пурпура.
- Болезнь Kawasaki.

Заболевания, при которых применение иммуноглобулинов для внутривенного введения, содержащих преимущественно антитела класса IgG, вероятно эффективно (**относительные показания**):

- Синдром дефицита антител при злокачественных лимфомах и миеломной болезни.
- Тяжелые вирусно-бактериальные инфекции.
- Гипогаммаглобулинемия при энтеропатиях.
- Гипогаммаглобулинемия при нефротическом синдроме.
- Аутоиммунная гемолитическая анемия.
- Изоиммунные и трансиммунные тромбоцитопении новорожденных.
- Миастения гравис.
- Буллезный пемфигоид.
- Нейропатии (мультифокальные).
- Коагулопатия с наличием антител к фактору VIII.

— Синдром антикардиолипидных антител.

Следует подчеркнуть, что стандартная доза иммуноглобулинов для внутривенного введения, содержащих антитела класса IgG, применяемых с заместительной целью — 400 мг/кг, тогда как иммуносупрессивная доза, назначаемая при иммунопатологических болезнях (болезнь Kawasaki, иммуноопосредованные тромбоцитопении, аутоиммунная гемолитическая анемия, дерматомиозит, полимиозит, нейропатии и др.) — 2 г/кг.

## АЛГОРИТМ ВЫБОРА ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ (Н. А. Коровина и соавт., 2000)

Клинические показания	Группа иммуноглобулинов для внутривенного введения (ИГВВ)	Торговые названия препаратов выбора
<p>Врожденные и приобретенные иммунодефицитные состояния</p> <p>Иммунопатологические заболевания (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Kawasaki)</p>	ИГВВ, содержащие антитела класса IgG	Интраглобин, Иммуноглобулин нормальный для внутривенного введения и др.
<p>Сепсис и тяжелые бактериальные инфекции у новорожденных и детей раннего возраста</p> <p>Профилактика инфекций у больных с иммунодефицитными состояниями и высоким риском развития гнойно-септических заболеваний</p>	ИГВВ, содержащие антитела классов IgG и IgM	Пентаглобин
<p>Острая цитомегаловирусная инфекция у недоношенных новорожденных и грудных детей</p> <p>Профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у детей с первичными и вторичными иммунодефицитами</p> <p>Профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у серонегативных детей-реципиентов после трансплантации костного мозга или внутренних органов</p>	Специфические ИГВВ, содержащие антицитомегаловирусные антитела класса IgG	Цитотект
Новорожденные от матерей-носителей вируса гепатита В (для пассивно-активной иммунизации)	Специфические ИГВВ, содержащие антитела класса IgG против гепатита В	Гепатект
<p>Состояния, при которых применение иммуноглобулинов противопоказано:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Иммунодефицитные состояния, сопровождающиеся отсутствием или резким снижением концентрации IgA в плазме крови</li> <li>– Анафилактический шок или тяжелые системные реакции на введение иммуноглобулинов в анамнезе (независимо от способа введения – внутримышечного или внутривенного)</li> </ul>		

## Приложение 5

### БАКТЕРИОФАГИ

#### ДОЗИРОВКИ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫХ БАКТЕРИОФАГОВ (НИИДИ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ)

Название бактериофага	Способ и кратность введения (в день)	Дозы (возраст)				
		до 6 мес	6–12 мес	1–3 года	3–8 лет	старше 8 лет
1	2	3	4	5	6	7
Дизентерийный поливалентный	Per os (ж, т) 3 раза	5–10 мл	10–20 мл (1 т)	10–20 мл (1т)	20–30 мл(1–2 т)	30–40 мл(2–3 т)
	Per rectum*(ж, с) 1 раз	0,5–1с	20–40 мл (1 с)	20–40мл (1 с)	40–60 мл (1 с)	40–60 мл (1 с)
Клебсиеллезный	Per os	3–5 мл	10–15 мл	10–15 мл	15–20 мл	20–30 мл
	Per rectum*	3–5 мл	10–15 мл	20 мл	20–30 мл	40–60 мл
Сальмонеллезный групповой ABCDE	Per os (ж, т) 2–3 раза	1,2 мл/кг	1,2 мл/кг (1 т)	1,2 мл/кг (1 т)	1,2 мл/кг (2 т)	1,2мл/кг (2 т)
	Per rectum*(ж) 1 раз	20 мл	30–40 мл	40–50 мл	40–50 мл	До 100 мл
Интести-бактериофаг	Per os (ж) 4 раза	10 мл	10–15 мл	15–20 мл	20–30 мл	20–30 мл
	Per rectum*(ж) 1 раз	20 мл	20 мл	40 мл	40–60 мл	40–60 мл
Коли, протейный и колипротейный	Per os (ж – 3р; т**–3–4 раза)	5–10 мл	10–15 мл	15–20 мл (0,5–1 т)	20 мл (1 т)	20 мл (2 т)
	Per rectum*(ж) 1 раз	10 мл	20 мл	30 мл	40–60 мл	40–60 мл
Стафилококковый	Per os (ж, т) 2–4 раза	5–10 мл	10–15 мл	15–20 мл (1 т)	20–30 мл (1 т)	20–50 мл (1 т)
	Per rectum*(ж, с) 1 раз	20 мл (0,5 с)	20 мл (0,5 с)	40 мл (1 с)	40–60 мл (1 с)	40–60 мл (1 с)

1	2	3	4	5	6	7
Стрептококковый	Per os (ж) 3 раза	5–10 мл	10–15 мл	15–20 мл	20–30 мл	20–30 мл
	Per rectum*(ж) 1 раз	10 мл	20 мл	30 мл	40–60 мл	40–60 мл
Пиобактериофаг («Пиополифаг»)	Per os (ж – 3 р; т – 3–4 раза)	5–10 мл	10–15 мл	15–20 мл (0,5 т)	20–30 мл (1 т)	40–60 мл (2 т)
	Per rectum* 1 раз	10 мл	20 мл	30 мл	40–60 мл	40–60 мл

*Примечания:* ж – жидкий; т – таблетки; с – суппозитории.

\* 1 ректальное введение заменяет 1 прием внутрь.

\*\* Таблетки – колипротейный бактериофаг.

## Приложение 6

# АНТИФУНГАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Антифунгальные препараты, пути введения, дозы (Рекомендации Комитета по инфекционным болезням Американской академии педиатрии, Red Book, 27-е издание, 2006)

Препарат	Путь введения	Суточная доза	Побочные реакции
1	2	3	4
<b>Амфотерицин В</b>	в/в*	0,25–0,5 мг/кг с повышением при переносимости до 0,5–1,5 мг/кг; вливать каждую дозу в течение 2 ч; 0,5–1 мг/кг один раз в неделю для поддерживающей терапии	Лихорадка, озноб, флебиты, дисфункция желудочно-кишечного тракта, головная боль, гипотензия, дисфункция почек, гипокалиемия, анемия, сердечные аритмии, анафилактические реакции, нейротоксичность
	и/т*	0,025 мг, повышая дозу до 0,5 мг дважды в неделю	Головная боль, дисфункция желудочно-кишечного тракта, арахноидит/радикулит
<b>Амфотерицин В липидный комплекс (Абелцет)**</b> , ***	в/в*	5 мг/кг вводить в течение 2 ч	Лихорадка, озноб, другие реакции, ассоциированные с амфотерицином В, но меньшая нефро- и гепатотоксичность
<b>Амфотерицин В холестерил сульфатный комплекс (Амфотек)**</b> , ***	в/в*	3–6 мг/кг вводить по 1 мг/кг/ч	Лихорадка, озноб, другие реакции, ассоциированные с амфотерицином В, но меньшая нефро- и гепатотоксичность
<b>Антидулафунгин**</b> , ****, *****	в/в*	Взрослым: 100–200 мг нагрузочная доза, затем 50–100 мг один раз в день (дозы выше при кандидемии) Детям: 0,75–1,5 мг/кг/сутки	Лихорадка, головная боль, тошнота, рвота, диарея, лейкопения, повышение активности гепатоспецифических энзимов в крови, флебиты
<b>Липосомальный Амфотерицин В (АмБизом)**</b> , ****, *****	в/в*	3–5 мг/кг вводить в течение 1–2 ч	Лихорадка, озноб, другие реакции, ассоциированные с амфотерицином В, но меньшая нефро- и гепатотоксичность
<b>Каспофунгин**</b> , ****, *****	в/в*	Взрослым: 70 мг как нагрузочная доза и далее 50 мг один раз в день Дети: 70 мг/м <sup>2</sup> – нагрузочная доза и затем 50 мг/м <sup>2</sup> – поддерживающая доза раз в сутки	Лихорадка, сыпь, зуд, флебиты, головная боль, дисфункция желудочно-кишечного тракта, анемия. Совместное использование с циклоспорином не рекомендуют, хотя преимущества и превышают потенциальный риск
<b>Клотримазол**</b> , ****	per os	10-миллиграммовую таблетку 5 раз в течение дня (медленно растворить во рту)	Дисфункция желудочно-кишечного тракта, гепатотоксичность
<b>Флуконазол (дифлюкан)**</b> , ****	в/в*	Детям: 3–6 мг/кг один раз в сутки (повышать до 12 мг/кг при серьезных инфекциях)	Кожные сыпи, дисфункция желудочно-кишечного тракта, гепатотоксичность и синдром Стивенса–Джонсона, анафилактические реакции
	per os	6 мг/кг однократно в первый день и далее 3 мг/кг однократно для орофарингиальной и пищевой инфекции и 6–12 мг/кг для системных кандидозов; 6 мг/кг как поддерживающая терапия у детей с ВИЧ-инфекцией и криптококковым менингитом	

1	2	3	4
<b>Флуцитозин</b>	per os	50–150 мг/кг, разделить на 4 приема через 6 ч (регулировать дозу при почечной недостаточности)	Подавление костного мозга; дисфункция почек дисфункция желудочно-кишечного тракта гепатотоксичность нейтропении галлюцинации ступор
<b>Гризеофульвин</b>	per os	Ультрамикрокастицы: 5–15 мг/кг один раз в сутки, максимальная доза 750 мг. Микрокастицы: 10–20 мг/кг за два приема, максимальная доза 1000 мг	Кожные сыпи парестезии лейкопения дисфункция желудочно-кишечного тракта гепатотоксичность головная боль спутанность сознания
<b>Итраконазол**</b> , ****	в/в*, per os	Детям: 5–10 мг/кг за два приема/введения Взрослым: 200 мг дважды в день в течение двух дней и далее 200 мг раз в день как поддерживающая терапия у ВИЧ-инфицированных при гистоплазмозе	Дисфункция желудочно-кишечного тракта гепатотоксичность кожные сыпи отеки головная боль гипокалиемия тромбоцитопения лейкопения кардиотоксичность при сочетании с терфенадином или астемизолом
<b>Кетоконазол (Низорал)**</b> , ***, ****	per os	Детям: 3–6 мг/кг в сутки (однократно в сутки). Взрослым: 200 мг дважды в день 2 дня, затем 200 мг 1 раз в день	Гепатотоксичность дисфункция желудочно-кишечного тракта, анафилактикоидные реакции тромбоцитопения гемолитическая анемия гинекомастия недостаточность надпочечников кардиотоксичность при сочетании с терфенадином или астемизолом
<b>Микафунгин**</b> , ***, ****	в/в	Взрослым: 50–150 мг один раз в день Детям: 4–12 мг/кг один раз в день (у детей до 8 лет используют более высокие дозы)	Лихорадка, головная боль, тошнота, диарея, лейкопения, флебиты, повышение активности гепатоспецифических энзимов в крови
<b>Нистатин</b>	per os	Младенцам: 200 000 ЕД 4 раза в день после еды Детям и взрослым: 400 000–600 000 ЕД 3 раза в день после еды	Дисфункция желудочно-кишечного тракта кожные сыпи
<b>Тербинафин***</b>	per os	Взрослым: 250 мг однократно в сутки Детям менее 20 кг: 67,5 мг в сутки, 20–40 кг – 125 мг в сутки, более 40 кг – 250 мг в сутки	Дисфункция желудочно-кишечного тракта сыпи, холестатический гепатит, аномалии лабораторных тестов
<b>Вориконазол****</b>	в/в*, per os	Детям: 6–8 мг/кг каждые 12 ч в первые сутки и далее 7 мг/кг каждые 12 ч. Взрослым: 6 мг/кг каждые 12 ч в первые сутки и затем 4 мг/кг каждые 12 ч. Детям: 8 мг/кг каждые 12 ч в первые сутки и затем 7 мг/кг каждые 12 ч. Взрослым: менее 40 кг – 200 мг каждые 12 ч в первый день и затем 100 мг каждые 12 ч; более 40 кг – 400 мг каждые 12 ч в первый день и затем 200 мг каждые 12 ч	Расстройства зрения, сыпи, печеночные дисфункции

\* В/в – внутривенно, и/т – интратекально.

\*\* Безопасность для новорожденных не установлена.

\*\*\* Для детей до 2 лет безопасная доза не установлена.

\*\*\*\* Очень ограниченная информация по применению у новорожденных.



### Препараты для инвазивных и серьезных микозов (Red Book, 27-е издание, 2006)

Болезнь	Внутривенно Амфотерицин В	Внутри			Внутривенно или внутри		
		Каспифунгин*	Флуцитозин	Кетоконазол	Итраконазол	Флуконазол	Вориконазол
Аспергиллез	П	А	–	–	М	–	П
Бластомикоз	П	–	–	А, Н	М	М	–
Кандидоз:							
хр. кожно-слизистый	А	А	–	А	А	П	А
орофарингеальный, пищевода	А (тяжелые случаи)	П	–	А	А	П	А
системный	П, К	П	К	–	–	П, М	А
Кокцидиомикоз	П	–	–	А, Н	П, М	П, М	–
Криптококкоз	П, К	–	П, К	–	–	А, М	–
Фузариоз	П	–	–	–	–	–	–
Гистоплазмоз	П	–	–	А, Н	П, А	–	П
Мукомикоз (зидомикоз)	П	–	–	–	–	–	–
Паракокцидиомикоз	П	–	–	Н	П, М	–	–
Псевдаллешериоз	–	–	–	А	М	–	П
Споротрихоз	(П)	–	–	–	М	–	–

*Примечания:* П – препарат первого выбора; А – эффективность менее хорошо установлена или альтернативный препарат; М – не тяжелые или среднетяжелые случаи; К – комбинированная терапия с этим препаратом.

\* Безопасность для детей не установлена.

\*\* Обычно в сочетании с итраконазолом или сульфонидами.

# ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

## А

Абердина номограмма I, 451

Абеталипопротеидемия I, 901

Абта—Леттерера—Сиве болезнь II, 375

Агаммаглобулинемия II, 784

— алимфоцитарная II, 781

Агранулоцитоз летальный инфантильный II, 789

Аденозиндезаминазы дефицит II, 631

Алактазия врожденная I, 730

Алкаптонурия (гомогентизинурия) II, 586

Аллергические заболевания I, 505

— желудочно-кишечного тракта I, 749

— респираторные I, 540

— реакции при бронхиальной астме I, 553

— типы и категории (схема) I, 508

Аллергия I, 505

— лекарственная I, 628

— на укусы насекомых I, 635

— пищевая I, 614

Альвеолит экзогенный аллергический I, 485, 581

— идиопатический фиброзирующий I, 489

— токсический фиброзирующий I, 488

Альвеолярный микролитиаз I, 499

— протеиноз I, 500

Амилоидоз почек II, 174

Аминоацидурия II, 254

— при тубулопатиях II, 254

Ангионевротический отек (отек Квинке) I, 522; II, 795

Анемия (и) II, 289

— акантоцитоз II, 334

— алиментарные I, 282

— апластические и гипопластические приобретенные II, 301, 305

— врожденная парциальная Блекфена—Даймонда II, 303

— гемолитическая II, 327, 338

— наследственная сфероцитарная Минковского—Шоффара II, 328

— энзимопенические II, 336

— гипопластическая Фанкони II, 301

— дефицитные I, 392; II, 317

— витамин Е-дефицитные II, 334

— железodefицитная I, 292

— мегалобластные II, 315

— дизэритропоэтические II, 310

— классификация II, 294

— ксероцитоз II, 334

— пиропойкилоцитоз II, 333

— постгеморрагическая острая II, 295

— хроническая II, 300

— при квашиоркоре I, 212

— рахите I, 255, 265

— сидеробластные II, 312

- серповидно-клеточная II, 340
- с недостатком глутатионзависимых и других ферментов II, 336
- стоматоцитоз II, 333
- физиологическая младенцев II, 323
- эллиптоцитоз наследственный II, 332
- Анкилостомидозы I, 823
- Аномалии конституции I, 153
  - лимфатико-гипопластическая I, 172
  - экссудативно-катаральная I, 154
- Антибиотики, дозы для детей II, 860
- Антигистаминные препараты, дозы для детей I, 526
- Анурия как осложнение нефрита II, 150
- Аорта, коарктация II, 44
  - стеноз устья II, 41
- Аортального клапана недостаточность II, 95
- Апневматоз I, 463
- Апостематозный нефрит II, 223
- Арахнодактилия (болезнь Марфана) II, 588
- Ариаса—Люцея желтуха II, 618
- Аритмия сердечных сокращений II, 68
  - мерцательная II, 73
- Артериальный проток открытый II, 17
- Артериальный ствол общий II, 31
- Артрит хронический ювенильный II, 104
  - критерии диагностики II, 113
  - лечение II, 117
- стилловский вариант II, 110
- Артроониходисплазия (синдром ногтей—коленной чашечки) II, 249
- Аска—Упмарка почка II, 248
- Аскаридоз I, 810
- Аспергиллез I, 581
- Аспириновая триада I, 568
- Астма бронхиальная I, 553
  - алгоритм диагностики I, 576, 583
  - подбор терапии I, 599, 582
  - классификация I, 556, 557
  - клиника I, 569
  - лечение I, 582
  - патогенез I, 562, 570
  - распространенность I, 553
  - тяжесть, критерии I, 574
  - этиология I, 556
  - сердечная I, 580
- Астматический бронхит I, 547
  - статус I, 572
- Ателектаз I, 463
  - как осложнение бронхиальной астмы I, 575
- Атопический дерматит I, 528
- Атриовентрикулярный канал открытый II, 26
- Афибриназемия II, 400
- Афибриногенемия II, 400
- Ацидоз канальцевый II, 257
  - почечный тубулярный II, 256
- Аэрозоли состав II, 404, 408, 630

**Б**

- Бактериофаги, дозы для детей II, 888
- Бери-бери I, 233
- Биотиназы дефицит I, 235
- Биоэтика I, 95
- Блокады проводимости сердца II, 72
  - портального кровообращения I, 918
- Болезнь Аддисона II, 515
  - Андерсена II, 608
  - Абта—Летерера—Сиве II, 375
  - Бадда—Киари I, 920
  - Байлера I, 882
  - Барретта I, 649
  - Берже II, 159
  - Бернгеймера—Зайтельберга II, 611
  - Бехчета I, 322; II, 138
  - бронхоэктатическая I, 474
  - Брутона II, 784
  - Верльгофа II, 410
  - Виллебранда II, 404
  - Вильсона—Коновалова I, 916
  - Вискотта—Олдрича II, 781
  - Вольмана I, 901
  - Ги—Гертера—Гейбнера (целиакция) I, 742
  - Гирке II, 608, 606
  - Гиршпрунга I, 766
  - Гоше II, 611
  - Грейвса II, 497
  - Гурлера II, 621
  - Дауна II, 562
  - Дерри II, 611
  - Дункана II, 780
  - желчнокаменная II, 858
  - Зандгоффа—Яцкевича—Пильца II, 611
  - Кавасаки I, 322
  - Какки—Риччи II, 250
  - Квинке I, 522; II, 795
  - Краббе II, 611
  - Крона I, 778
  - Костмана II, 789
  - Кули II, 344
  - Леттерера—Сиве II, 375
  - лизосомные II, 619
  - Марфана II, 588
  - Мак—Ардла II, 608
  - Менкеса: мочи с запахом кленового сиропа (лейциноз) I, 237
  - кошачьей мочи (недостаточность голокарбоксилазы) I, 235
  - Менестрие I, 753
  - Незелофа II, 779
  - Ниманна—Пика II, 616
  - Нормана—Ландинга II, 611
  - Оврена (парагемофилия) II, 399
  - Оменна II, 778, 779
  - органов дыхания, классификация I, 347
  - Периодическая I, 323
  - Помпе II, 607
  - Розенталя (гемофилия С) II, 399
  - серповидно-клеточная II, 340
  - Слая II, 621
  - Сокольского—Буйо II, 89
  - Стюарта—Проуэра II, 400
  - сывороточная I, 512
  - Такаясу II, 138
  - Таруи II, 608
  - Таратынова (эозинофильная гранулема) II, 376
  - Тея—Сакса II, 615, 811
  - Томсона II, 608

- де Тони–Дебре–Фанкони II, 254
  - Уиппла I, 751
  - Фалло II, 36
  - Фанкони нефронофтиз II, 250
  - Форбса–Кори II, 608
  - Хага II, 608
  - Хагемана II, 400
  - Хенда–Шюллера–Крисчена II, 375
  - Херса II, 608
  - Хартнапа I, 242; II, 582
  - хроническая гранулематозная II, 793
  - Ходжкина II, 379
  - Шенлейна–Геноха II, 429
  - язвенная I, 684
- Боль II, 697**
- Бронхи, неспецифическая гиперреактивность I, 559, 566, 579**
- Бронхиолит облитерирующий острый I, 378**
- хронический I, 380
  - острый I, 372
- Бронхит аспирационный I, 369**
- обструктивный острый I, 365
  - аллергический I, 547
  - острый простой I, 356
  - рецидивирующий I, 383, 390
  - обструктивный I, 365, 390
  - хронический I, 396
- Бронхопневмония I, 398**
- у детей дошкольного и школьного возраста I, 399, 411
  - раннего возраста I, 401, 412
- Бронхоэктазы врожденные и приобретенные I, 495, 474**
- Бруксизм II, 684**
- В**
- Ваготония II, 656**
- Вазопатии II, 428**
- Вальсальвы маневр II, 72**
- Васкулит геморрагический II, 429**
- классификация II, 432
  - лечение II, 436
  - системный II, 136
- Верхних дыхательных путей обструкция I, 348**
- Вилочковая железа гипоплазия II, 782**
- критерии увеличения I, 176
- Висслера–Фанкони субсепсис II, 110, 124**
- Витамин (ы) зависимые болезни I, 235**
- группы В, побочное действие I, 231, 236, 248
  - С, побочное действие I, 230, 236, 248
  - D, обмен в организме I, 256, 258
  - дефицитные состояния I, 227, 230
  - К, побочное действие I, 249
  - РР, побочное действие I, 238
- Витаминотерапия при гипотрофии I, 223**
- ВИЧ-инфекция II, 820**
- Волчанка системная красная II, 129**
- подобный синдром II, 130
- Воспитание I, 132**
- антенатальное I, 110
  - жестокое обращение с ребенком I, 138
  - типы воспитания в семье I, 132

- Врожденный фиброз печени I, 920  
— дефицит лактазы I, 728
- Вролика тип несовершенного остеогенеза I, 272
- Г**
- Галактоземия II, 603
- Ганглиозидоз II, 611
- Гастрит антральный I, 673  
— диагноз I, 675  
— лечение I, 679  
— острый I, 661  
— дифференциальный диагноз и лечение I, 679  
— распространенный (пангастрит) I, 674  
— хронический I, 666
- Гастроудениты диагноз I, 666  
— классификация I, 673  
— клиника I, 674  
— лечение I, 679
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь I, 642
- Гельминтозы, диспансеризация I, 839  
— классификация I, 811  
— профилактика I, 838
- Гематурия при остром гломерулонефрите II, 147  
— доброкачественная семейная II, 153  
— при тромбоцитопатиях II, 422
- Гемоглобинопатии II, 340
- Гемоглобинурия пароксизмальная ночная II, 335
- Гемодиализ при уремии II, 288
- Гемолитико-уремический синдром II, 443
- Гемолитические анемии II, 327  
— кризы II, 330, 342
- Гемосидероз легких I, 498
- Геморрагический васкулит II, 429
- Гемостаз физиология II, 388  
— клинические проявления нарушений II, 390
- Гемотранфузионных осложнений риск II, 303
- Гемофилия II, 393
- Гемохроматоз I, 913
- Гепатит врожденный I, 875  
— хронический I, 884
- Гепатоз (ы) наследственные пигментные II, 616  
— жировой I, 899; II, 461
- Гепатопатии токсические I, 887
- Гепатонепромегалия гликогенная (болезнь Гирке) II, 606
- Гепатоцеребральная дистрофия (болезнь Вильсона) I, 916
- Гермафродитизм истинный II, 552  
— ложный женский II, 554  
— — мужской II, 553
- 11-гидроксилазы недостаточность II, 523
- 21-гидроксилазы недостаточность II, 522  
— пренатальная диагностика II, 525
- Гидронефроз II, 247

- Гийена—Барре нейропатия I, 520
- Гименолепидоз I, 825
- Гипербилирубинемии наследственные II, 617
- Гипервитаминоз I, 243
- A I, 244
  - D I, 244
- Гиперинсулинизм II, 472
- Гиперлипидемия при нефротическом синдроме II, 173
- Гиперлипопротеидемии семейные I, 901
- Гипертензия первичная легочная I, 500
- портальная I, 916
- Гипертензия при остром нефрите II, 146
- Гипертермия I, 304
- Гипертонические состояния II, 88
- Гиперхолестеринемия при нефротическом синдроме II, 173
- семейная I, 901
- Гиперфосфатазия I, 272
- Гиповитаминозы I, 227
- Гипогаммаглобулинемия транзиторная II, 789
- с повышением уровня иммуноглобулина M II, 785
- Гипогликемия при инсулинотерапии II, 469
- Гипогонадизм II, 530
- Гипопаратиреоз II, 509
- Гипоплазия почек сегментарная (болезнь Аска—Упмарка) II, 248
- Гипопластическая дисплазия почек II, 247
- Гипопневматоз I, 463
- Гипопротеинемия при нефротическом синдроме II, 173
- Гипопитуитаризм врожденный гипоталамический и гипофизарный II, 479
- приобретенный II, 480
- Гипостатура I, 211
- Гипотиреоз врожденный II, 490
- приобретенный II, 490
- Гипотонические состояния II, 87
- Гипотрофия I, 201
- Гиппократа пальцы (барабанные палочки) I, 477
- Гипофосфатемия (фосфат-диабет) I, 271
- Гистидинемия II, 580
- Гистиоцитозы детские II, 372
- Гликогенозы II, 606
- Гликолипидозы II, 611
- Глицинурия II, 255
- Гломерулонефрит острый постстрептококковый II, 143
- быстро прогрессирующий II, 162
  - и пиелонефрит, дифференциальный диагноз II, 230
  - хронический II, 184
- Гломерулопатия мембранозная II, 192
- Гломерулосклероз диабетический II, 461
- Глюкозурия почечная II, 252

- Глюкокортикостероиды препараты II, 179
- лечение недостаточности надпочечников II, 521
- Глютенэнтеропатия I, 742
- Гнейс I, 159
- Гомоцистинурия I, 239; II, 584
- Гонад дисгенезия II, 548
- Гранулематоз Вегенера II, 138
- Гранулематоз хронический II, 793
- Грудь куриная (килевидная) I, 253
- А**
- Дегидратация, клинические признаки I, 709
- Дежардена точка I, 803
- Деонтология I, 73
- педиатрическая I, 106
- Дерматомиозит II, 132
- Дети I, 60
- анатомио-физиологические особенности органов внешнего дыхания I, 343
  - нормативы дуоденального зондирования I, 855
  - » желудочного зондирования I, 676
  - потребность в воде I, 197
  - » в белках I, 198
  - » в витаминах I, 198
  - » в минеральных веществах I, 198
  - нарушения сна II, 675
  - отравления II, 717
- уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови I, 346
- Детоксикация II, 746
- Дефицит иммуноглобулина II, 784
- йода I, 300
  - карнитина I, 215
  - меди I, 299
  - селена I, 298
  - транскобаламина II, 800
  - цинка I, 300
- Джейнвее пятна II, 60
- Диабет бронзовый I, 913
- несахарный II, 487
  - нефрогенный II, 259
  - сахарный II, 449
  - доклинический II, 454
  - лечение II, 462
  - MODY II, 452
  - почечный солевой II, 260
- Диагностика пренатальная адреногенитального синдрома II, 525
- муковисцидоза II, 628
  - фенилкетонурии II, 576
- Диарея патогенез и виды I, 707
- хроническая I, 721
- Диатез аллергический (атопический) I, 164
- геморрагический II, 388
  - нервно-артритический I, 178
- Дисгенезия гонад II, 548
- Дисгаммаглобулинемии II, 784
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови II, 439
- Диспепсия алиментарная I, 718



- функциональная I, 652
- Диспитуитаризм юношеский II, 475
- Дисплазия почек II, 245
- Дистрофия адипозо-генитальная II, 534
  - гепатоцеребральная (болезнь Вильсона) I, 916
  - ложная II, 538
- Дисфункциональные расстройства билиарного тракта I 845
- Дисфункции желчного пузыря I, 845
- Дисфункции сфинктера Одди I, 846
- Диттриха пробки I, 476
- Дифиллоботриоз I, 827
- Дуоденит, лечение I, 679
  - формы I, 674
  - хронический I, 666
- Дыхательная недостаточность при острой пневмонии I, 407
  - система, поражения аллергические и инфекционные I, 549
- Дыхательные пути верхние, заболевания аллергические I, 540
  - острая обструкция I, 348, 350
  - инородные тела I, 350

## Ж

- Железодефицитные состояния I, 282
- Желтухи наследственные II, 617
- Желудок, секреторная функция I, 676
  - функциональные диспепсии I, 652
  - язвы острые I, 695
- Желудочно-кишечные заболевания аллергические I, 662, 667, 749

- Желудочные капли II, 671
- Желудочный секрет I, 676
- Желчевыделение, стимуляция лекарственными средствами I, 864
- Желчнокаменная болезнь I, 858
- Желчная колика I, 860
- Желчный пузырь
  - дискинезии I, 845
  - добавочный I, 870
  - и желчные протоки, пороки развития I, 867
  - инфекция I, 849, 851
- Желчные (желчевыводящие) пути, атрезия I, 867
  - дискинезии I, 845
  - заболевания I, 845
  - лечение I, 861
- Желчь, микроскопия I, 855
  - нарушения оттока I, 846, 867
- Жировая дистрофия печени I, 899
  - инфильтрация печени I, 899; II, 461

## З

- Заблеваемость I, 62
  - респираторная I, 343
- Задержка роста, дифференциальный диагноз II, 485
- Запоры у детей I, 759
- Здоровье I, 23
- Здоровье детей России II, 60
- Зоб диффузный токсический II, 497
  - простой II, 502

- эндемический II, 504
- профилактика II, 506
- Зондирование дуоденальное при холецистите I, 855
  - «слепое» при холецистите I, 866
- И**
- Иатрогения I, 125
- Инсулин, препараты II, 463
  - лечение II, 462
  - осложнения II, 469
- Интерсексуализм без гермафродитизма II, 541
  - с гермафродитизмом II, 543
- Иминоглицинурия II, 255
- Иммунитет, клеточные и генетические основы II, 754
  - первичный иммунный ответ II, 761
- Имуноглобулины для внутривенного введения II, 884
- Иммунодефициты вторичные II, 802
  - лечение II, 812
- Иммунодефицитные заболевания первичные II, 771
  - лечение II, 797
- Имунологическая недостаточность первичная II, 771
- Иммуностимуляторы II, 875
- Инвалидность детская I, 68
- Инсулинотерапия при сахарном диабете II, 462
- Интерлейкины II, 759
- Инфекции мочевыводящих путей II, 238
- Иридоциклит хронический II, 108
- История отечественной педиатрии I, 40
- К**
- Кайзера—Флейшера кольцо I, 916
- Кампилобактериоз I, 716
- Карбункул почки II, 224
- Кардиомегалия гликогенная II, 607
- Кардиомиопатии II, 52
- Карнитина дефицит I, 215
- Кача точка I, 803
- Карпопедальный спазм I, 280
- Квашиоркор I, 212
- Квинке отек I, 522
- Кератит при лимфатико-гипопластической аномалии конституции I, 175
- Кетле индекс II, 476
- Кетоацидоз диабетический II, 458
- Кетоз II, 458
- Кишечные паразиты и холецистит I, 852
- Коагулопатии наследственные II, 393
- Коарктация аорты II, 44
- Киселя—Джонса критерии диагностические ревматизма II, 96
- Коллагеновые заболевания II, 89
  - лечение II, 124, 129, 132, 134, 135

Колит язвенный неспецифический I, 778

Кома диабетическая II, 458

- ацетонемическая I, 180
- кетоацидотическая II, 458
- гиперосмолярная II, 458
- лактатацидотическая II, 459
- лечение II, 467
- печеночная I, 910
- — экзогенная (вторичная) I, 911
- — эндогенная (первичная) I, 911
- уремическая азотемическая, неотложная помощь II, 270
- шкала Глазго II, 734

Комплемент, дефекты II, 794

Конечности, изменения при рахите I, 263

Конституция, аномалии I, 153

Консультирование медико-генетическое II, 633

Конъюнктивит, фликтенулезный при лимфатико-гипопластической аномалии конституции I, 175

Кости, ломкость врожденная I, 272

Краниотабес I, 263

Крапивница и отек Квинке I, 522

Красная волчанка системная II, 129

- подобный синдром II, 129

Крипторхизм II, 539

Кровотворный аппарат, заболевания II, 289

Круп I, 348

Ксантинурия II, 256

Ксантоматоз II, 373

Куршмана фибриллы I, 476

## Л

Лактазы недостаточность I, 728

Лангерганса клетки II, 451

Ларингит аллергический II, 547

Ларингомалация I, 493

Ларингоспазм при спазмофилии I, 280

Ларинготрахеит стенозирующий острый I, 348

- дифференциальный диагноз I, 349,

Ларона нанизм II, 484

Легкие, абсцессы I, 436

- агенезия и аплазия I, 495
- буллы I, 435
- гигантские I, 435
- гипоплазия I, 492
- деструкция стафилококковая I, 435
- лечение легочно-плевральных осложнений I, 450
- дренажное положение для сегментов I, 462
- кисты I, 4925, 494
- начальные воспалительные изменения при пневмонии I, 412
- поражения при ревматизме II, 90
- секвестрация I, 495
- туберкулез I, 481

Легочная артерия, стеноз II, 33

Легочное сердце хроническое (синдром) I, 479, 480; II, 53

Легочные инфильтраты переходящие (эозинофильная пневмония) II, 582

— осложнения пневмонии I, 436

Лейкоз (ы) I, 436

— острый лимфобластный I, 436

— миелобластный I, 351

— хронический миелолейкоз, взрослый тип II, 369

— ювенильный тип II, 369

Лейкозогенез, влияние перинатальных факторов II, 248

Лейциноз (болезнь мочи с запахом кленового сиропа) II, 585

Леффлера комплекс II, 582

Либермана—Лунина пятна II, 60

Лизосомные болезни II, 619

Лимитдекстриноз (болезнь Форбса—Кори) II, 606

Лимфогранулематоз II, 379

Линия Элиса—Соколова—Дамуазо I, 469

Липопротеины, наследственные дефекты обмена I, 901

Лихорадка I, 304

— клиника I, 314

— лечение I, 324

— патогенез I, 307

— субфебрильная длительная I, 333

— этиология I, 306

Ломкость костей врожденная I, 272

— тип Вролика I, 272

— тип Лобштейна I, 273

Лозера зоны перестройки кости I, 257

Люста феномен I, 280

Люткенса сфинктер I, 845

Лямблиоз I, 840

## М

Мальабсорбция I, 721

Маразм I, 213

Мастурбация II, 684

Медь-дефицитные состояния I, 299

Марфана болезнь II, 588

Межжелудочковая перегородка, дефекты II, 23

Межпредсердная перегородка, дефекты II, 20

Мегалобластная анемия II, 315

Микроангиопатии диабетические II, 461

Миокардиодистрофия II, 53

Микропенис II, 537

Микстура Марфана I, 661

Минералокортикоиды, препараты II, 519

Миокард, расстройства автоматизма II, 68

— возбудимости II, 69

— проводимости (блокады) II, 72

— энергетически-динамическая недостаточность (синдром Хегглина) II, 77

Миокардит идиопатический Абрамова—Фидлера) II, 51

— критерии диагностики II, 55

— неревматической этиологии II, 49

- ревматический II, 91
- Мирицци сфинктер I, 845
- Митральный клапан, недостаточность II, 93
  - стеноз II, 94
- Мокрота при бронхоэктатической болезни I, 476
- Молочный струп I, 159
- Мориака синдром II, 469
- Мочевого пузыря нейрогенные дисфункции II, 219, 237
- Мочевыводящих путей инфекции II, 238
- Мочекаменная болезнь II, 205
- Моча, запах кошачьей мочи I, 235
  - запах кленового сиропа II, 285
- Муковисцидоз I, 502
- Мукополисахаридозы II, 620
- Н**
- Надпочечники, гиперплазия коры врожденная вирулизирующая II, 522
  - недостаточность коры острая II, 520
  - хроническая II, 515
- Нанизм гипоталамический, гипофизарный II, 522
  - примордиальный II, 485
- Наследственные заболевания почек, классификация II, 245
  - легких I, 496
- Нейролейкемия II, 357
- Нейрогенный мочевой пузырь II, 219, 237
- Нейроциркуляторная дисфункция II, 645
- Нейтропении наследственные II, 789
- Ненасыщенных жирных кислот дефицит I, 215
- Нестерова классификация ревматизма II, 91
- Нефрит диффузный II, 143
  - острый нестрептококковый II, 152
  - постстрептококковый II, 143
  - интерстициальный II, 194
  - наследственный II, 251
- Нефроз липоидный II, 165
- Нефроз- и нефритоподобные синдромы наследственные II, 245
- Нефролитиаз II, 205
- Нефронофтиз семейный ювенильный II, 250
- Нефропатии дизметаболические II, 200
  - уратные II, 202
- Нефротический синдром врожденный II, 165
  - генуинный II, 167
  - клиническая картина II, 168
  - лечение II, 177
- Ниманна—Пика синдром (болезнь) II, 616
- 
- Обмен витаминов, нарушения врожденные I, 235

- пигментный при хроническом гепатите I, 891
  - триптофана нарушения II, 582
  - углеводный и липидный при хроническом гепатите I, 892
  - Одди сфинктер I, 845
  - Ожирение II, 472
    - гипоталамическое II, 474
    - конституционально-экзогенное II, 473
    - симптоматическое II, 473
  - Оксалоз (врожденная гипероксалурия) II, 200
  - Оксигенотерапия при пневмонии I, 445
  - Олбрайта остеодистрофия II, 513
  - Олигонефрония II, 248
  - Олигурия при остром гломерулонефрите II, 1146
  - Описторхоз I, 835
  - Оротацидурия II, 323
  - Ослера узелки II, 60
  - Остеогенез несовершенный II, 594
  - Остеопатии почечные канальцевые I, 269
    - рахитоподобные I, 272
  - Остеосатриоз I, 272
  - Отек ангионевротический I, 522; II, 795
  - Отеки при остром диффузном гломерулонефрите II, 748
    - нефротическом синдроме II, 173
  - Отравление свинцом II, 314
  - Отравления у детей II, 717
  - Отхаркивающие средства I, 360
  - Ошибки врачебные I, 128
  - Офтальмопатия эндокринная II, 499
- П**
- Пангастрит I, 666
  - Панкреатит острый I, 790
    - хронический I, 799
  - Панкреонекроз I, 794
  - Паранефрит II, 224
  - Паратрофия I, 203
  - Педиатрия I, 15
    - история I, 40
    - клиническая I, 28
    - научная I, 31
    - профилактическая I, 15
    - современное состояние в России I, 60
    - социальная I, 33
    - экологическая I, 35
  - Пеллагра I, 232
  - Периартериит узелковый II, 137
  - Перикардит II, 63
    - адгезивный II, 66
    - гнойный II, 64
    - ревматический II, 92
    - сухой (фибринозный) II, 64
    - экссудативный II, 65
  - Перипневмоническая борозда при рахите I, 263
  - Печень, жировая дистрофия I, 899
    - заболевания хронические I, 875
    - классификация I, 875

- нарушение белоксинтезирующей функции при хроническом гепатите I, 892
- — экскреторной функции при хроническом гепатите I, 892
- стимуляция желчеобразования лекарственными средствами I, 864
- цирроз I, 905
- Пиелит и пиелостит II, 238
- Пиелонефрит II, 213
- Пикфлоуметр I, 577
- Пилородуоденит, гастродуоденит I, 666
- Пилороспазм I, 705
- Пилоростеноз I, 701
- Пиопневмоторакс I, 438
- Плеврит I, 466
  - гнойный I, 437
  - серозный I, 467
  - сухой (фибринозный) I, 410
- Пневмония I, 398
  - вирусная I, 427
  - вызванная палочкой Афанасьева—Пфейффера (гемофильная палочка) I, 423
  - сине-зеленого гноя I, 425
  - диагноз I, 439
  - затяжные (рецидивирующие) I, 458
  - интерстициальная I, 419
  - классификация I, 399
  - клебсиеллезная I, 424
  - крупозная (острая долевая) I, 415
  - легионеллезная I, 427
  - микоплазменная I, 425
  - орнитозная I, 425
  - осложнения I, 428
  - острая I, 398
  - диагноз I, 439
  - лечение I, 441
  - — в стационаре I, 444
  - на дому I, 442
  - очаговая I, 411
  - патогенез дыхательной недостаточности I, 407
  - пневмококковая I, 421
  - пневмоцистная I, 427
  - профилактика I, 458
  - сегментарная I, 415
  - стафилококковая I, 422
  - средства специфической терапии I, 446
  - стрептококковая I, 422
  - токсическая, лечение I, 451
  - эозинофильная (синдром Леффлера) I, 582
  - этиология I, 400
  - хламидийная I, 426
  - и бронхоэктатическая болезнь (лечение) I, 474
- Пневмоторакс как осложнение бронхиальной астмы I, 576
  - стафилококковой деструкции легких I, 423
  - спонтанный I, 472
- Пневмоцеле (буллы) I, 435
- Побочные действия витаминов I, 235, 243
  - антибиотиков I, 448
  - цитостатиков II, 363
- Пол, выбор при гермафродитизме II, 556
- Поллиоз II, 610

- Полиартрит ревматический II, 91  
 — ювенильный ревматоидный II, 104
- Поливитаминовые препараты I, 240
- Поликистозная болезнь II, 249
- Полиурия при сахарном диабете II, 455  
 — при несахарном диабете II, 488
- Половое развитие, задержка (гипогонадизм) II, 530, 536  
 — преждевременное II, 526
- Пороки развития бронхиальной системы, легких I, 491  
 — почек II, 245  
 — сердца врожденные II, 11  
 — — лечение и диспансерное наблюдение II, 16, 19, 22, 25, 29, 31, 33, 35, 38, 41, 46  
 — показания к операции II, 16, 19, 22, 25, 29, 31, 33, 35, 38, 41, 46
- Почечная недостаточность острая II, 261  
 — хроническая II, 278
- Почечные заболевания наследственные II, 245
- Почечный тубулярный ацидоз I, 270; II, 256
- Почечных сосочков некроз II, 225
- Почка «инфекционная» II, 213  
 — дисплазия врожденная II, 245  
 — кистоз 249
- Прививки профилактические I, 16  
 — календарь I, 17, 18  
 — противопоказания I, 19, 20
- Приступы Морганьи—Эдемса—Стокса II, 73
- Протеинурия, олигурия и цилиндрурия при нефротическом синдроме II, 172  
 — при остром гломерулонефрите II, 147
- Противовоспалительные нестероидные средства II, 117
- Противоядия II, 741
- Псевдогипоальдостеронизм (синдром потери солей) II, 260
- Псевдогипопаратиреоз II, 513
- Психология больного ребенка I, 132  
 — влияние медицинского персонала I, 150  
 — внутренняя картина болезни I, 142  
 — информация о болезни I, 147  
 — сопутствующие психотравмирующие обстоятельства I, 149
- Пуриннуклеозидфосфоорилаза, дефицит II, 779
- Пурпура идиопатическая тромбоцитопеническая II, 410  
 — при болезни Шенлейна—Геноха II, 433
- Р**
- Развитие половое преждевременное гетеросексуальное II, 528  
 — изосексуальное II, 528  
 — неполное II, 529
- Рахит I, 249  
 — диагноз I, 257  
 — клиника I, 252  
 — лечение I, 273  
 — патогенез I, 256  
 — прогноз I, 276



- профилактика I, 276
- этиология I, 252
- Рахитические браслеты, четки I, 253
- Рахитический кифоз I, 253
- Рахитоподобные заболевания I, 272
- Рвота ацетонемическая I, 180
  - невропатическая I, 660
  - функциональная I, 659
- Ревматическая лихорадка (болезнь Сокольского—Буйо) II, 89
  - диагностические критерии активности II, 96
  - диспансерное наблюдение II, 101
  - классификация II, 90
  - клиника II, 91
  - лечение II, 98
- Респираторный дистресс-синдром взрослого типа I, 430
- Ретикулярная дисгенезия II, 780
- Рефлюкс дуоденобилиарный I, 853
  - желудочно-пищеводный I, 642
  - лоханочно-почечный и пузырно-мочеточниковый II, 215
  - нефропатия II, 218
  - эзофагит I, 642
- Риниты аллергические I, 540, 544
  - при острых респираторных вирусных инфекциях, лечение I, 378
- «Родимчик» (ларингоспазм) I, 280
- Рост низкий II, 481
  - задержанный II, 481
- Рота пятна II, 60
- Ротавирусная инфекция I, 714

**С**

- Сахарозы недостаточность I, 733
- Свертывание крови внутрисосудистое диссеминированное (ДВС-синдром) II, 439
  - при геморрагическом васкулите II, 431
  - лечение и профилактика II, 445
- Свищи артериовенозные I, 496
  - трахеопищеводные II, 495
- Селен-дефицитные состояния II, 298
- Сердечная недостаточность II, 77
  - лечение II, 81
- Сердечно-сосудистая система, изменения при гломерулонефрите II, 149
  - при пневмонии II, 406, 434
- Сердечно-сосудистые заболевания приобретенные II, 49
- Сердечные шумы функциональные II, 76
- Сердце, легочное I, 479; II, 53
  - пороки врожденные II, 11
  - без нарушения гемодинамики II, 47
  - с обеднением большого круга кровообращения II, 41
  - малого круга кровообращения II, 33
  - с обогащением малого круга кровообращения II, 29
- Симпатикотония II, 656
- Симптом алмазоподобного окна I, 477
  - Аллгрова II, 516
  - Бамбергера I, 478
  - Бащели I, 469

- Бергмана I, 794
- Вильямса I, 467
- Воскресенского I, 854
- Гейбнера I, 439
- Георгиевского—Мюссе I, 854
- Гольцкнехта—Якобсона I, 465
- Грекова I, 854
- Грефе I, 498
- Гротта I, 807
- Губергрица (зона) I, 803
- Дежардена (точка) I, 803
- Ервела—Ланге—Нильсона I, 184
- Зольвегера II, 250
- Карплуса I, 470
- Кача (точка) I, 794, 803
- Кера I, 854
- Керте I, 794
- Кохера II, 498
- Лепине I, 854
- Маслова I, 279
- Мейо—Робсона (точка) I, 794, 803
- Менделя I, 854
- Мерфи I, 854
- Ортнера I, 854
- Розенбаха II, 498
- Френкеля I, 794
- Харитоновна I, 854
- Хувера I, 468
- Шкоды I, 469
- Шоффара (треугольник) I, 803
- Штельвага II, 498
- Щеткина—Блюмберга I, 850
- Эрба I, 279
- Яблокова I, 460
- Яновского I, 469
- геморрагическом васкулите II, 434
- Абта—Леттерера—Сиве II, 375
- адреногитальный (Уилкинса) II, 522
- Алажилля I, 881
- Альпорта II, 251
- Альстрема II, 475
- Ано—Ресселе I, 854
- анорхизма II, 533
- атаксии-телеангиоэктазии (Луи-Бар) II, 781
- Лэrsa I, 500
- Бабинского—Фрелиха II, 534
- Бадда—Киари I, 920
- Барде—Бидля II, 475, 535
- Бартгера II, 260
- Бернара—Сулье II, 420, 415
- Блума II, 782
- Брутона II, 784
- Бурке I, 724
- Бушке II, 129
- Вербрайка I, 854
- Вильямса—Кемпбелла I, 494
- Вильямса I, 467
- Вискотта—Олдрича II, 781
- внезапной смерти I, 183
- Вольфа—Паркинсона—Уайта II, 72
- Гассера (гемолитико-уремический) II, 443
- гипериммуноглобулинемии E II, 795
- Гудпасчера I, 497, 499
- Гурлера II, 621
- Дауна (болезнь) II, 562
- Дебре—де Тони—Фанкони II, 254
- Дебре—Фибингера (сольтерьяющая форма адреногитального синдрома) II, 523

Синдром абдоминальный при ревматизме II, 93

- Ди Георге II, 782
- Жильбера II, 618
- Жозефа II, 255
- Зольвегера II, 250
- Золлингера—Эллисона I, 696
- Имерслунд—Гресбека I, 239
- Иценко—Кушинга II, 183
- Каллмена II, 534
- Картагенера I, 497
- Клайнфельтера II, 533, 549
- Кнаппа—Комровера I, 237; II, 583
- Костмана (болезнь) II, 789
- Криглера—Найяра II, 617
- Крювелье—Баумгартнера I, 921
- Ландольта II, 421
- Лайелла I, 633
- Лайтвуда I, 270
- легочного сердца I, 480
- Леффлера I, 582
- Леша—Найхена II, 204
- Лоу II, 260
- Лоренса—Муна II, 250, 534
- Луи-Бар II, 428, 781
- «лысых» лимфоцитов II, 780
- Мак-Кьюна—Олбрайта II, 529
- мальабсорбции в кишечнике I, 721
- Марото—Лами (болезнь) II, 621
- Мартина—Белла II, 569
- Марфана II, 588
- Маркьяфавы—Микели II, 335
- Маршала I, 323
- Мея—Хегглина II, 415
- Мирици I, 854
- Мойнигана I, 691
- Моркио (болезнь) II, 621
- Мунье-Куна I, 493
- Незелофа II, 779
- нефротический первичный II, 165
- ногтей—коленной чашечки II, 249
- Олбрайта II, 513
- Оммена II, 778
- Патау II, 564
- Пирсона—Штоддарта I, 724
- потери солей II, 260
- портальной гипертензии II, 916
- Поттер II, 246
- Прадера—Вилли II, 475, 534
- приобретенного иммунодефицита (СПИД) II, 820
- Рандю—Ослера II, 428
- пролапса митрального клапана II, 77
- раздраженного кишечника II, 769
- Рейно II, 128
- Рея I, 902
- Романо—Уорда I, 184
- Сандифера I, 647
- Санфилиппо (болезнь) II, 621
- Слая II, 621
- смерти внезапной I, 183
- Сомоджи II, 470
- Стивенса—Джонсона I, 633
- Тернера (Шерешевского—Тернера) II, 544, 567
- трисомии X (47,XXX) II, 568
- Уотерхауса—Фридериксена II, 520
- Фабри II, 611
- Фанкони II, 520
- фертильных евнухов II, 533
- Хаммена—Рича II, 488
- Хайнера I, 582
- Хантера II, 621

- Хегглина (энергетически-динамическая недостаточность миокарда) II, 77
  - Хенда—Шюллера—Крисчена (ксантоматоз) II, 375
  - хромосомы X хрупкой (ломкой) II, 569
  - хронического легочного сердца I, 480
  - Целлевегера I, 881
  - Чедиака—Хигаси—Штейнбринка II, 791
  - Швахмана—Даймонда II, 790
  - Шейе (болезнь) II, 621
  - Шелдона—Рея I, 724
  - Шерешевского—Тернера II, 544, 567
  - Эдвардса 565
  - Элрса—Данлоса II, 428, 591
  - Эстрена—Дамешека II, 301
  - Якша—Гайема II, 265
- Синуситы аллергические I, 546
- Синусовая аритмия II, 68
- тахикардия и брадикардия II, 68
- Склеродермия II, 126
- Скорбут I, 230
- Скрофулюс (золотуха) I, 175
- Слизистые оболочки, поражение при экссудативно-катаральной аномалии конституции I, 159
- Смертность I, 60
- младенческая I, 60, 61
  - неонатальная II, 60, 61
- Соединительной ткани болезнь смешанная II, 135
- Соколова—Дамуазо линия (Элиса—Соколова—Дамуазо) I, 469
- Соматотропин, лечение II, 486
- Сон, нарушения у детей II, 675
- ортодоксальный II, 676
  - парадоксальный II, 676
- Сосуды крупные, транспозиция полная II, 29
- Спазмофилия I, 278
- Спейсеры I, 588
- Спленомегалия тромбофлебитическая I, 917
- Спленэктомия II, 418
- Стиллерский вариант ревматоидного артрита II, 110
- Стокса воротник I, 470
- Стоматит герпетический I, 539
- грибковый II, 538
- Строфулюс I, 159
- Стул белковый I, 226
- голодный I, 216
  - мучнистый (углеводный) I, 226
  - мыльно-известковый I, 208
- Субсепсис Висслера—Фанкони II, 110, 124
- Судороги при токсической пневмонии, лечение I, 452
- фебрильные I, 313
- Сулковича проба II, 254
- Сурфактант, дефицит при пневмонии I, 405
- Сфероцитоз наследственный II, 328
- Сфингомиелинлипоидоз (болезнь Ниманна—Пика) II, 616

Сфинктер Люткенса I, 845

— Мирицци I, 845

— Одди I, 845

Сывороточная болезнь I, 519

## Т

Талассемия II, 343

— большая болезнь Кули II, 344

Таратынова болезнь (эозинофильная гранулема) II, 376

Тахикардия пароксизмальная II, 71

Телархе II, 529

Телеангиоэктазии II, 428

Тениаринхоз I, 829

Тениоз I, 830

Тернера синдром (Шерешевско-го—Тернера синдром) II, 544

Тетания рахитогенная I, 278

Тея—Сакса форма амавротической идиотии II, 615

Тимус, признаки увеличения I, 176

Тиреоидит Хашимото (аутоиммунный) II, 500, 507

— острый II, 509

— подострый вирусный II, 508

Тиреотоксикоз II, 497

Тиреотоксический криз II, 499

Токсикоз при пневмонии I, 429

— лечение I, 451

Токсокароз I, 816

Толстой кишки дискинезии I, 769

Трансплантат против хозяина, реакция II, 798

Транспозиция магистральных сосудов полная II, 29

Траубе пространство I, 469

Трахеобронхомаляция I, 493

Трахеобронхомегалия I, 493

Трахеопатия аллергическая I, 547

Треугольник Горланда I, 469

— Грокко—Раухфуса I, 469

Триптофан, нарушение обмена II, 582

Трисомии X синдром II, 568

Трихинеллез I, 821

Трихоцефаллез I, 817

Тромбогеморрагический синдром II, 439

Тромбоцитопатия II, 419

— Гланцманна II, 420

Тромбоцитопеническая пурпура II, 409

Труссо феномен II, 279

Тубулопатии как причина сочетанных поражений почек и костей II, 252

— наследственные II, 252

— проявляющиеся как аномалии скелета II, 252

— с ведущим синдромом полиурии II, 259

— с нефролитиазом II, 260

## У

Углеводы, нарушенное всасывание (мальабсорбция) I, 728

Уотерхауза—Фридериксена синдром  
II, 520

Уролитиаз (мочекаменная болезнь) II,  
205

## Ф

Фабри ангиокератома II, 611

Фагоциты, количественные и качествен-  
ные дефекты II, 739

Фалло болезнь (триада, тетрада, пента-  
да) II, 36

Фанкони анемия гипопластическая II,  
301

— нефронофтиз II, 250

Фарингопатии аллергические I, 546

Фасциолез I, 837

Фенилкетонурия II, 573

Феохромоцитомы II, 85

Ферментопатии I, 721

Ферментотерапия при гипотрофии I,  
223

Фиброз печени врожденный I, 920

Фиброэластоз эндокардиальный II, 52

Фитотерапия при бронхитах острых I,  
360

— — обструктивных I, 372

— — рецидивирующих I, 388

— запорах I, 768

— гастритах хронических I, 684

— гломерулонефритах хронических  
II, 189

— мочекаменной болезни II, 212

— пиелонефрите II, 234

— панкреатите хроническом I, 808

— пневмонии острой I, 449

— затяжной I, 462

— холецистите хроническом I, 864

— экссудативно-катаральной ано-  
малии конституции I, 162

Фосфат-диабет I, 253; II, 271

Фруктоземия II, 609

## Х

Хаммена—Рича синдром I, 488

Хартнапа болезнь I, 214; II, 582

Хашимото тиреоидит II, 507

Хвостека феномен лицевой II, 279

Хегглина синдром (энергетически-ди-  
намическая недостаточность миокарда)  
II, 77

Хенда—Шюллера—Крисчена синдром  
(ксантоматоз) II, 375

Хежманского—Пудлака синдром II, 419

Хеликобактериоз, диагностика I, 678  
— эрадикация I, 697

Хлорома II, 356

Ходжкина болезнь (лимфогранулема-  
тоз) II, 379

Холестаз I, 889

— причины у детей первых месяцев  
жизни I, 880

Холецистохолангит I, 849

— диспансерное наблюдение I, 855

— и кишечные паразиты I, 852

— острый I, 849

— хронический I, 851

— диагноз I, 855  
 — эхографические признаки I, 855  
 — лечение I, 849

Хондродистрофия I, 272

Хорея II, 93

Хромосомные болезни II, 560

**Ц**

Целиакия (болезнь Ги—Гертера—Гейб-  
 нера) I, 742

Церамидолигозидозы II, 611

Цереброзидоз (болезнь Гоше) II, 611

Цилиндрурия при остром гломеруло-  
 нефрите II, 147

— нефротическом синдроме II, 172

Цинга I, 230

Цирроз печени I, 905

Цинк-дефицитные состояния I, 300

Цистатионурия II, 583

Цистиноз II, 586

Цистинурия II, 255, 584

Цистит II, 209

— хронический II, 210

Цистицеркоз II, 742

Цитокины II, 759

Цитостатики, схемы сочетания при ост-  
 ром лейкозе и побочные эффекты II,  
 361, 363

**Ч**

Чедиака—Хигаси синдром II, 791

Череп, изменения при рахите I, 263

Чесотка I, 535

**Ш**

Шарко—Лейдена кристаллы I, 476

Шиайа весы I, 686

Шенлейна—Геноха болезнь (капилля-  
 ротоксикоз) II, 429

Шерешевского—Тернена синдром II,  
 544

Шермана парадокс II, 569

Шок анафилактический I, 514

— инфекционно-токсический I, 428

Шоффара треугольник I, 803

Шумы сердечные пульмональные II, 76

— систолические функциональные  
 II, 76

— митральные II, 77

— экстракардиальные II, 76

**Э**

Эбштейна аномалия II, 39

Эдвардса синдром II, 565

Эзофагит острый I, 641

— хронический II, 642

Эйтония II, 656

Экзема детская (атопический дерма-  
 тит) I, 528

— мокнущая (влажная) I, 532

— сухая (себорейный дерматит) I,  
 532

- Экзофтальм II, 499
- Эклампсия (ангиоспастическая энцефалопатия) как осложнение нефрита II, 150
- Экстрасистолия органического происхождения и функциональная II, 70
- Эмфизема бронхиоэктатическая Лешке I, 502
- легочная семейная I, 500
  - врожденная доленая I, 494
  - интерстициальная, медиасти-  
нальная и подкожная при брон-  
хиальной астме I, 576
- Эйзенменгера комплекс II, 14, 18, 24
- Эндокардит ревматический II, 92
- септический (бактериальный) II,  
58
- Энтеробиоз I, 819
- Энтеропатический акродерматит I, 739
- Энтеропатия экссудативная I, 753
- Энурез ночной II, 687, 692
- Энцефалопатия портосистемная I, 912
- Эозинофильная гранулема (болезнь  
Таратынова) II, 376
- Эпидемиология в педиатрии I, 32
- Эпиглоттит I, 352
- Эритема анулярная II, 93
- Эритроциты, генез различных типов  
анемий II, 289
- недостаточность Г-6-ФД, пиру-  
ваткиназы и других ферментов  
II, 336
- Эстрена—Дамешека анемия II, 301
- Этика медицинская I, 82
- православная I, 74
- Эхинококкоз I, 832
- Я**
- Язвенная болезнь I, 684
- Якша—Хайема анемия I, 265